

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 996 892**

51 Int. Cl.:

A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2018 PCT/US2018/060232**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2019 WO19094851**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2018 E 18876779 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024 EP 3706739**

54 Título: **Uso de profármacos de riluzol para tratar ataxias**

30 Prioridad:

12.11.2017 US 201762584856 P
13.08.2018 US 201862717948 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2025

73 Titular/es:

BIOHAVEN THERAPEUTICS LTD. (100.00%)
215 Church Street
New Haven, CT 06510, US

72 Inventor/es:

CORIC, VLADIMIR;
BERMAN, ROBERT;
BEINER, MELISSA y
L'ITALIEN, GILBERT

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 996 892 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de profármacos de riluzol para tratar ataxias

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con profármacos de riluzol y kits de los mismos para su uso en el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa seleccionada de SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 y SCA10.

10 Antecedentes de la invención

La ataxia es un trastorno del sistema nervioso central en el que el paciente es incapaz de coordinar los músculos para la ejecución del movimiento voluntario, ver, por ejemplo, Klockgether, T., Ataxias, Parkinsonism and Related Disorders, 13, S391-S394, 2007. Los síntomas típicos de ataxia son disfunciones de la marcha, desequilibrio, coordinación alterada de las extremidades y alteración del habla. En muchos trastornos de ataxia, la ataxia se debe a la degeneración de la corteza cerebelosa y sus conexiones de fibra aferentes o eferentes. Las regiones cerebrales afectadas típicas son cerebelo, columna posterior, tractos piramidales y ganglios basales. La ataxia puede conducir a una disminución de la función motoneurona. La ataxia se clasifica típicamente en ataxias hereditarias y no hereditarias.

Las ataxias hereditarias se clasifican además en ataxias autosómicas recesivas y autosómicas dominantes. Las ataxias autosómicas recesivas son, por ejemplo, ataxia de Friedreich ("FA"), ataxia telangiectasia ("AT"), ataxia autosómica recesiva con apraxia oculomotora de tipo 1, ataxia autosómica recesiva con apraxia oculomotora de tipo 2, ataxia espinocerebelosa con neuropatía axonal, abetalipoproteinemia, ataxia con deficiencia aislada de vitamina E, enfermedad de Refsums y xantomatosis cerebrotendinosa. Las ataxias autosómicas dominantes incluyen, por ejemplo, la ataxia espinocerebelosa ("SCA", por sus siglas en inglés), que puede clasificarse en ataxias asociadas con expansiones repetidas GAG traducidas (SCA 1, 2, 3, 6, 7 y 17), ataxias asociadas con expansiones repetidas no traducidas en regiones no codificantes (SCAB, 10 y 12), ataxias asociadas con mutaciones puntuales (SCA5, 13, 14 y 27). SCA3 también se conoce como enfermedad de Machado-Joseph.

Las ataxias no hereditarias se pueden clasificar además en ataxias degenerativas y adquiridas. Las ataxias degenerativas son, por ejemplo, ataxia de atrofia de sistemas múltiples y ataxia esporádica de inicio en adultos. Las ataxias adquiridas pueden, por ejemplo, estar asociadas con la degeneración cerebelosa causada por alcohol/toxinas o la degeneración cerebelosa paraneoplásica.

Actualmente no hay medicamentos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos ("FDA", por sus siglas en inglés) para el tratamiento de las SCA. El diagnóstico de una ataxia espinocerebelosa requiere la exclusión de las causas adquiridas no genéticas de ataxia, que incluyen el alcoholismo y deficiencias en vitaminas, esclerosis múltiple, enfermedad vascular, tumores y enfermedad paraneoplásica. Un diagnóstico definitivo requiere pruebas genéticas u ocurrencia dentro de un pariente. La vida útil a menudo se acorta significativamente debido a complicaciones relacionadas con déficits neurológicos.

Las características comunes entre las SCA incluyen la asociación con la degeneración espinocerebelosa, que a menudo se observa en las imágenes del cerebro. Además, la presentación de síntomas entre los subtipos de SCA comparten muchas características comunes y destacadas: ataxia lentamente progresiva, simétrica, de línea media y apendicular con dismetría, es decir, pérdida de precisión; disidiococinesis, es decir, pérdida de ritmo como en la dificultad para realizar movimientos alternos; disminución de la velocidad de los movimientos oculares que afectan la mirada (incluyendo nistagmo y diplopía); anomalías del habla, es decir, disartria; dificultad para tragar; falta de coordinación mano/pie, es decir, ataxia de extremidades; estación anormal y marcha anormal. Notablemente, también puede haber una variación clínica significativa en el orden y/o grado de la expresión de los síntomas entre mutaciones, dentro de una mutación común, e incluso dentro de un parentesco que comparte el mismo genotipo. La afectación no cerebelosa también se puede presentar en muchos subtipos de SCA (por ejemplo, cognición, piramidal, extrapiramidal, neurona motora, nervio periférico o afectación macular).

Los signos y síntomas de SCA generalmente comienzan en la edad adulta temprana, pero pueden aparecer en cualquier momento desde la infancia hasta la edad adulta tardía; las SCA son degenerativas y progresan durante varios años. La gravedad de la discapacidad y la mortalidad relacionada dependen del tipo de ataxia, la edad de aparición de los síntomas y otros factores que no se conocen bien en este momento. Es común que las generaciones posteriores experimenten un inicio más temprano y una enfermedad más extensa, atribuible al fenómeno de "anticipación" por el cual la longitud de la mutación, por ejemplo, el triplete de poliglutamina se expande a través de generaciones sucesivas.

El curso clínico típico de las SCA puede describirse, por ejemplo, como sigue. El equilibrio y la coordinación a menudo se ven afectados primero. La falta de coordinación de manos, brazos y piernas, y la dificultad para hablar son otros síntomas comunes y tempranos. Con el tiempo, las personas con SCA pueden desarrollar entumecimiento, hormigueo o dolor en los brazos y las piernas, es decir, neuropatía sensorial, tensión muscular incontrolada, es decir, distonía, desgaste muscular, es decir, atrofia y espasmos musculares, es decir, fasciculaciones.

Caminar a menudo se vuelve difícil y se caracteriza por caminar con los pies más separados para compensar el mal equilibrio. La coordinación deficiente de los brazos y las manos puede afectar la capacidad de realizar tareas que requieren el control motor fino, tal como escribir y comer. En raras ocasiones, se ha informado rigidez, temblores y movimientos bruscos involuntarios, es decir, corea, en personas que han sido afectadas durante muchos años.

Se pueden observar movimientos oculares lentos en algunas formas de ataxia, incluyendo debilidad en los músculos que controlan el movimiento ocular, es decir, la oftalmoplejía. A medida que pasa el tiempo, la ataxia puede afectar el habla y la deglución. Por último, las personas con SCA también pueden tener dificultades para procesar, aprender y recordar información, es decir, deterioro cognitivo.

Con la producción de proteínas anormales, las células nerviosas afectadas a menudo eventualmente comienzan a funcionar mal y finalmente se degeneran. A medida que avanza la SCA, los músculos pueden coordinarse de manera decreciente, lo que hace que los síntomas de ataxia se vuelvan más pronunciados.

Las SCA más comunes incluyen los tipos 1, 2, 3, 6, 7, 8 y 10. La SCA1 a menudo produce ataxia de la marcha, ataxia de las extremidades y disartria, con afectación del tronco encefálico pero poca anomalía cognitiva. SCA2 es notable por la asociación de ataxia y disartria con movimientos oculares sacádicos lentos y polineuropatía. SCA3 (enfermedad de Machado-Joseph) a menudo se acompaña de retracción de los párpados, parpadeo reducido, oftalmoplejía externa, disartria, disfagia y, a veces, parkinsonismo o neuropatía periférica. La SCA6 es comparativamente menos grave, típicamente progresa más lentamente, está más limitado a la afectación cerebelosa que otras SCA y tiene una edad de inicio más tardía. SCA7 se distingue por la degeneración de la retina que conduce a la ceguera, además de la ataxia. En general, existe una superposición significativa de síntomas entre estas SCA. Las manifestaciones sintomáticas compartidas de las SCA pueden reflejar una patología común que afecta a las fibras de las células de Purkinje cerebelosas.

El glutamato es un neurotransmisor excitador predominante responsable de regular la señalización en la función cerebral normal. El riluzol (6-(trifluorometoxi)benzotiazol-2-amina) es un modulador de glutamato que se ha usado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés). El documento WO2016/140879 describe profármacos de riluzol para el tratamiento de cánceres.

El riluzol se ha estudiado en pacientes con ataxias cerebelosas hereditarias a dosis de 50 miligramos ("mg") por vía oral, dos veces al día (ver, Romano *et al.*, Lancet Neurol 2015; 14: 985-91, y ClinicalTrials.gov, número NCT01104649). En la página 985 de la publicación de Romano *et al.*, se establece que:

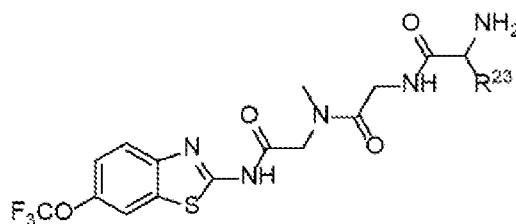
Nuestros hallazgos respaldan la idea de que el riluzol podría ser un tratamiento para la ataxia cerebelosa. Se necesitan estudios más largos y pruebas específicas de la enfermedad para confirmar si estos hallazgos pueden aplicarse en la práctica clínica.

En consecuencia, se desean nuevos métodos para el tratamiento de la ataxia que puedan proporcionar beneficios para los pacientes afectados por la enfermedad.

Breve descripción de la invención

La presente invención se relaciona con el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa con profármacos de riluzol. En virtud de la presente invención, ahora puede ser posible proporcionar tratamientos de ataxia más efectivos a los pacientes. Los pacientes pueden experimentar una respuesta mejorada en una o más áreas que incluyen, por ejemplo, supervivencia general, calidad de vida, tasa de respuesta general, duración de la respuesta, retraso en el inicio o resultado informado por el paciente.

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un profármaco de riluzol para su uso en el tratamiento de la ataxia en un paciente que lo necesita, en donde la ataxia es la ataxia espinocerebelosa ("SCA") seleccionada de SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 y SCA10; y el profármaco de riluzol tiene la siguiente fórmula:

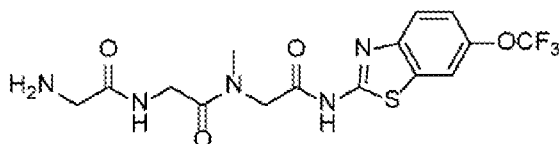


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R₂₃ se selecciona del grupo que consiste de H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CCH₂CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂OCH₂Ph, CH(OH)CH₃, CH₂Ph, CH₂(ciclohexilo), CH₂(4-OH-Ph), (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃NHC(NH₂)NH₂, CH₂(3-indol), CH₂(5-imidazol), CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CONH₂ y CH₂CH₂CONH₂.

5

En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso tiene la siguiente fórmula:



10 En un aspecto, el tratamiento proporciona un mejoramiento en el registro total de SARA del paciente de por lo menos 0,8, ó 0,9, ó 1,0, ó 1,1, ó 1,2, ó 1,3, ó 1,4, ó 1,5, ó 1,6, ó 1,7, ó 1,8, ó 1,9, ó 2,0, o mayor.

En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso se administra al paciente en una dosis de aproximadamente 17.5 a 200 mg por día.

15 En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso se administra al paciente en una dosis de aproximadamente 17,5, ó 35, ó 70, ó 100, ó 140, ó 200 mg por día.

En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso se administra al paciente en una dosis de 200 mg, una vez al día.

20 En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso se administra al paciente en una dosis de 100 mg, dos veces al día.

En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso se administra al paciente en una dosis de 140 mg, una vez al día.

25 En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso se administra al paciente a una dosis de 70 mg, dos veces al día.

En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso se administra al paciente una vez al día.

En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso se administra al paciente dos veces al día.

30

En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso se administra al paciente en forma de cápsula.

En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso se administra al paciente en forma de un comprimido.

35 En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso se administra al paciente durante un período de aproximadamente 8 semanas a 48 semanas.

En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso se administra al paciente durante una duración de aproximadamente 8 semanas a 16 semanas.

40

En la presente también se describe un método para mejorar una respuesta en un paciente afectado por ataxia, que comprende administrar al paciente que lo necesita, una cantidad efectiva de un profármaco de riluzol.

45 La respuesta mejorada es uno o más de la supervivencia general, la calidad de vida, la tasa de respuesta general, la duración de la respuesta, el retraso del inicio o el resultado informado por el paciente.

La respuesta mejorada es una o más de un mejoramiento de la marcha, el equilibrio, la coordinación de las extremidades o el habla.

50 La respuesta mejorada es un mayor período de tiempo entre episodios de ataxia.

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un kit para su uso en el tratamiento de un paciente afectado por ataxia espinocerebelosa ("SCA") seleccionada de SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 y SCA10, comprendiendo el kit:

55

- (a) un profármaco de riluzol que tiene la fórmula del primer aspecto de la invención; y
- (b) otro agente terapéutico.

Descripción detallada de la invención

60

La siguiente descripción detallada se proporciona para ayudar a los experimentados en la técnica a practicar la presente invención. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experimentado en la técnica a la que pertenece esta descripción. La terminología usada en la descripción es solo para describir las modalidades particulares y no pretende ser limitante.

Como se usa en esta solicitud, excepto que se indique expresamente lo contrario en la presente, cada uno de los siguientes términos tendrá el significado que se establece a continuación. Se establecen definiciones adicionales en toda la solicitud. En los casos en que un término no se define específicamente en la presente, los experimentados en la técnica le dan un significado reconocido en la técnica al aplicar tal término en contexto a su uso al describir la presente invención.

Los artículos "un" y "una" se refieren a uno o más de uno (es decir, por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "aproximadamente" se refiere a un valor o composición que está dentro de un intervalo de error aceptable para el valor o composición particular, como se determine por un experimentado en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor o composición, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 1 o más de 1 desviación estándar por la práctica en la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta 10 % ó 20 % (es decir, $\pm 10\%$ ó $\pm 20\%$). Por ejemplo, aproximadamente 3 mg pueden incluir cualquier número entre 2.7 mg y 3.3 mg (para 10 %) o entre 2.4 mg y 3.6 mg (para 20 %). Además, particularmente con respecto a los sistemas o procesos biológicos, los términos pueden significar hasta un orden de magnitud o hasta 5 veces un valor. Cuando se proporcionan valores o composiciones particulares en la solicitud y las reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, se debe suponer que el significado de "aproximadamente" está dentro de un intervalo de error aceptable para ese valor o composición particular.

El término "administrar" se refiere a la introducción física de una composición que comprende un agente terapéutico para un paciente, usando cualquiera de los varios métodos y sistemas de administración conocidos por los experimentados en la técnica. Las vías de administración típicas para los profármacos de riluzol incluyen la administración oral, por ejemplo, en cápsulas o comprimidos. La administración también se puede realizar, por ejemplo, una vez, una pluralidad de veces, y/o durante uno o más períodos prolongados y puede ser una dosis terapéuticamente efectiva o una dosis sub-terapéutica.

El término "frecuencia de dosificación" se refiere a la frecuencia de administrar dosis de una formulación descrita en la presente en un momento dado. La frecuencia de dosificación se puede indicar como el número de dosis por tiempo, por ejemplo, una vez a la semana o una vez en dos semanas.

El término "cantidad efectiva" se refiere a tal cantidad que es suficiente para lograr un resultado deseado. La cantidad efectiva variará dependiendo del paciente y el estado de la enfermedad que se esté tratando, la gravedad de la afección y la manera de administración, y puede determinarse rutinariamente por un experimentado en la técnica.

Los términos "en combinación con" y "junto con" se refieren a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento. Como tal, "en combinación con" o "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la administración de la otra modalidad de tratamiento al paciente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma de sal de uno o más de los compuestos o profármacos descritos en la presente, que se presentan para aumentar la solubilidad del compuesto en los jugos gástricos o gastrointestinales del tracto gastrointestinal del paciente para promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, cuando sea aplicable. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos, tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio, magnesio y amonio, entre muchos otros ácidos y bases bien conocidos en la técnica farmacéutica.

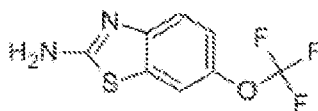
El término "profármaco" se refiere a un precursor de un fármaco que puede administrarse en una forma alterada o menos activa. El profármaco puede convertirse en la forma de fármaco activo en entornos fisiológicos por hidrólisis u otras vías metabólicas. Se proporciona una descripción sobre los profármacos en T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de A.C.S. *Symposium Series*, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a cualquier animal humano o no humano. El término "animal no humano" incluye, entre otros, vertebrados, tales como primates no humanos, ovejas, perros y roedores, tales como ratones, ratas y cobayos. En algunas modalidades, el paciente es un humano. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en la presente.

Los términos "cantidad terapéuticamente efectiva", "dosificación terapéuticamente efectiva" y "dosis terapéuticamente efectiva" de un agente (también a veces denominado en la presente como "fármaco") se refieren a cualquier cantidad del agente activo que, cuando se usa solo o en combinación con otro agente, protege a un paciente contra la aparición de una enfermedad o promueve la regresión de la enfermedad evidenciada por una disminución en la gravedad de los síntomas de la enfermedad, un aumento en la frecuencia y duración de los períodos sin síntomas de la enfermedad, o una prevención de deterioro o discapacidad debido a la afección de la enfermedad. La cantidad terapéuticamente efectiva de un agente puede evaluarse usando una variedad de métodos conocidos por el profesional experimentado, tales como en pacientes humanos durante pruebas clínicas, en sistemas de modelos animales que predicen la eficacia en humanos, o al analizar la actividad del agente en pruebas *in vitro*.

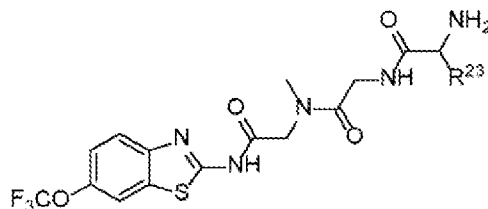
El término "tratamiento" se refiere a cualquier tratamiento de una afección o enfermedad en un paciente y puede incluir: (i) evitar que se presente la enfermedad o afección en el paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, pero que aún no se ha diagnosticado que la tiene; (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo; aliviar la enfermedad o afección, es decir, causar la regresión de la afección; o (iii) mejorar o aliviar las afecciones causadas por la enfermedad, es decir, los síntomas de la enfermedad. El tratamiento podría usarse en combinación con otras terapias estándares o solo. El tratamiento o "terapia" de un paciente también incluye cualquier tipo de intervención o proceso realizado o la administración de un agente al paciente con el objetivo de revertir, aliviar, mejorar, inhibir, ralentizar o prevenir el inicio, la progresión, desarrollo, gravedad o recurrencia de un síntoma, complicación o afección, o indicios bioquímicos asociados con una enfermedad.

El riluzol está actualmente disponible en el mercado como RILUTEK* (riluzol), está disponible en Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ y tiene la estructura que se muestra a continuación.



6-(trifluorometoxi)benzotiazol-2-amina.

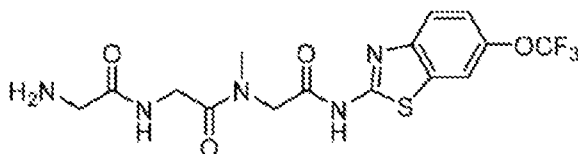
Algunos profármacos de riluzol preferidos tienen la estructura:



incluyendo enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y sus complejos, en donde:

R₂₃ se selecciona del grupo que consiste de H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CCH₂CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂OCH₂Ph, CH(OH)CH₃, CH₂Ph, CH₂(ciclohexilo), CH₂(4-OH-Ph), (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃NHC(NH₂)NH₂, CH₂(3-indol), CH₂(5-imidazol), CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CONH₂ y CH₂CH₂CONH₂. Estos agentes pueden ser útiles como parte de la combinación de la presente invención.

Un profármaco de riluzol especialmente preferido, el tririluzol (también conocido como "trigriluzol"), tiene la siguiente fórmula:



Los profármacos de riluzol se describen, por ejemplo, en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. de serie 14/385,551, en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. de serie 14/410,647, en la Solicitud del PCT No. de serie PCT/US2016/019773 y en la Solicitud del PCT serie No. PCT/US2016/019787.

Los profármacos de riluzol para su uso pueden estar presentes como formas isotópicamente marcadas de compuestos detallados en la presente. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitarse a ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , Cl y I. Se proporcionan varios compuestos marcados isotópicamente de la presente descripción, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Estos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o imagen, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT) que incluye pruebas de distribución de fármacos o sustratos en tejidos o en el tratamiento radiactivo de sujetos (por ejemplo, humanos). También se proporcionan para los compuestos marcados isotópicamente descritos en la presente cualesquiera sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, como podría ser el caso.

En algunas variaciones, los compuestos descritos en la presente pueden variarse de tal manera que de 1 a "n" hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan por deuterio, en el que "n" es el número de hidrógenos en la molécula. Estos compuestos pueden exhibir una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media del compuesto cuando se administran a un paciente. Ver, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.* 5(12): 524-527 (1984). Estos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la descripción pueden tener propiedades mejoradas de metabolismo del fármaco y farmacocinética (DMPK), relacionadas con la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada, requisitos de dosificación reducidos y/o un mejoramiento en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F podría ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta descripción generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos conocidos por los experimentados en la técnica sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en los compuestos proporcionados en la presente.

La concentración de un isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de tal átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural.

Los profármacos de riluzol para su uso de la presente invención pueden administrarse por vía oral, sublingual, intranasal, bucal, subcutánea o por cualquier otro medio adecuado de administración.

La dosis del profármaco de riluzol para su uso a administrar puede depender del paciente a tratar, incluida la edad, el sexo, el peso y el estado general de salud del mismo. A este respecto, las cantidades precisas de los agentes para la administración dependerán del juicio del profesional. Al determinar la cantidad efectiva del profármaco de riluzol para su uso que se administrará en el tratamiento o la reducción de las condiciones asociadas con los síntomas y trastornos, el médico puede evaluar factores clínicos que incluyen la gravedad de los síntomas o la progresión del trastorno. La cantidad efectiva del tratamiento variará de acuerdo con el paciente y el estado de la enfermedad que se esté tratando, la gravedad de la afección y la forma de administración, y puede ser determinado de manera rutinaria por un experimentado en la técnica.

El profármaco de riluzol para su uso en el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa o los síntomas puede dosificarse en o menor de aproximadamente 400 mg/día, en o menor de aproximadamente 300 mg/día, en o menor de aproximadamente 200 mg/día, en o menor de aproximadamente 150 mg/día, en o menor de aproximadamente 100 mg/día, en o menor de aproximadamente 70 mg/día, en o menor de aproximadamente 60 mg/día, en o menor de aproximadamente 50 mg/día, en o menor de aproximadamente 42.5 mg/día, en o menor de aproximadamente 37.5 mg/día, en o menor de aproximadamente 35 mg/día, en o menor de aproximadamente 20 mg/día, en o menor de aproximadamente 17.5 mg/día, en o menor de aproximadamente 15 mg/día, en o menor de aproximadamente 10 mg/día, en o menor de aproximadamente 5 mg/día, en o menor de aproximadamente 1 mg/día. En un aspecto, el profármaco de riluzol para su uso se administra al paciente en una dosis de aproximadamente 17.5 a 200 mg por día, de preferencia aproximadamente 17.5, ó 35, ó 70, ó 100, ó 140, ó 200 mg por día.

Las frecuencias de dosificación típicas para los profármacos de riluzol para su uso incluyen una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, una vez cada dos semanas, una o dos veces al mes, y similares. La frecuencia de dosificación es típicamente una vez al día, por ejemplo, 140 mg por dosis, o dos veces al día, por

ejemplo, 70 mg por dosis, cuando se administra por vía oral para la ingestión.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden el profármaco de riluzol para su uso también incluyen típicamente otros vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como aglomerantes, lubricantes, diluyentes, recubrimientos, desintegrantes, componentes de la capa de barrera, deslizantes, agentes colorantes, mejoradores de la solubilidad, agentes gelificantes, rellenos, proteínas, cofactores, emulsificantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión y mezclas de los mismos. Un experimentado en la técnica sabría qué otros vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables podrían incluirse en las formulaciones de acuerdo con la invención. La elección de los excipientes dependerá de las características de las composiciones y de la naturaleza de otros compuestos farmacológicamente activos en la formulación. Se conocen excipientes apropiados por los experimentados en la técnica (ver Handbook of Pharmaceutical Excipients, quinta edición, 2005 editado por Rowe *et al.*, McGraw Hill) y se han usado para producir una nueva formulación sublingual con propiedades inesperadas.

Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en la preparación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, rellenos, tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona (PVP), talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, soluciones amortiguadas con fosfato, emulsificantes, solución salina isotónica, agua libre de pirógenos y combinaciones de los mismos. Si se desea, los agentes desintegrantes pueden combinarse también, y los agentes desintegrantes ejemplares pueden ser, entre otros, polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. En general, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, arrastre, liofilización y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de dosificación adecuada que puedan determinar los experimentados en la técnica. Las formas de dosificación típicas incluyen comprimidos y cápsulas para ingestión oral, comprimidos o películas de disolución o desintegración oral para administración sublingual, bucal u otra mucosa, parches transdérmicos y similares.

En un aspecto de la invención, el profármaco de riluzol para su uso se proporciona en forma de un comprimido de disolución o desintegración oral (ODT) para la administración sublingual. En general, los excipientes, que incluyen manitol y gelatina, se mezclan, se solubilizan con agua y se desairean antes de mezclarlos con el ingrediente farmacéutico activo (API), que se ha molido por separado. El tamaño de partícula del API (D50) es preferiblemente menor de aproximadamente 2 micrómetros. La mezcla se liofiliza por congelación rápida y luego se liofiliza. La cantidad efectiva de profármaco de riluzol para la formulación sublingual útil en la presente invención para lograr una dosis terapéuticamente efectiva puede ser menor que la del agente administrado por vía oral. Por ejemplo, la dosis efectiva de la formulación sublingual del profármaco de riluzol para su uso puede ser de aproximadamente 1 a 95 %, de preferencia de 50 a 90 %, más preferentemente de 70 a 85 % y más preferentemente de aproximadamente 80 % de la del agente administrado por vía oral en un comprimido o cápsula convencional. En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas se preparan en una forma ODT, como se describe en la patente US No. 9192580, publicada el 24 de noviembre de 2015. Gregory *et al.*, patente UK No. 1.548.022, describen formas de dosificación ODT, usando gelatina de pescado como vehículo. Las gelatinas de pescado adecuadas para usar en la invención están disponibles comercialmente.

Típicamente, la forma de dosificación de ODT se desintegra o dispersa en 1 a 60 segundos, de preferencia de 1 a 30 segundos, más preferentemente de 1 a 10 segundos y particularmente de 2 a 8 segundos, después de ponerse en contacto con un fluido. El fluido es preferentemente el que se encuentra en la cavidad oral, es decir, la saliva, como con la administración oral.

Las composiciones de ODT, de acuerdo con la invención, también pueden contener, además del ingrediente activo y el vehículo de gelatina de pescado árido, otros agentes formadores de matriz y componentes secundarios. Los agentes formadores de matriz adecuados para usar en la presente invención incluyen materiales derivados de proteínas animales o vegetales, tales como otras gelatinas, dextrinas y proteínas de semillas de soja, trigo y psyllium; gomas, tales como acacia, guar, agar y 10 xantana; polisacáridos; alginatos; carboximetilcelulosas; carrageninas; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos, tales como polivinilpirrolidona; y complejos de polipéptido/proteína o polisacárido, tales como complejos de gelatina-acacia.

Otros materiales que también pueden incorporarse en las composiciones ODT de la presente invención incluyen azúcares, tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa y trehalosa; azúcares cíclicos, tales como ciclodextrina; sales inorgánicas, tales como fosfato de sodio, cloruro de sodio y silicatos de aluminio; y aminoácidos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, tales como glicina, L-alanina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina y L-fenilalanina. Se pueden incorporar uno o más agentes formadores de matriz en la solución o suspensión antes de la solidificación (congelación). El agente formador de matriz puede estar presente además de un

surfactante o con la exclusión de un surfactante. Además de formar la matriz, el agente formador de matriz puede ayudar a mantener la dispersión de cualquier ingrediente activo dentro de la solución de suspensión. Esto es especialmente útil en el caso de agentes activos que no son suficientemente solubles en agua y, por lo tanto, deben suspenderse en lugar de disolverse. Los componentes secundarios, tales como conservadores, antioxidantes, surfactantes, mejoradores de la viscosidad, agentes colorantes, agentes aromatizantes, modificadores de pH, edulcorantes o agentes para enmascarar el sabor también pueden incorporarse en las composiciones de disolución rápida. Los agentes colorantes adecuados incluyen óxidos de hierro rojos, negros y amarillos y colorantes FD & C, tales como FD&C Blue No. 2 y FD&C Red No. 40 disponibles en Ellis & Everard. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen sabores de menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, toronja, caramelo, vainilla, cereza y uva y combinaciones de estos. Los modificadores de pH adecuados incluyen los ácidos y bases comestibles, tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido maleico e hidróxido de sodio. Los edulcorantes adecuados incluyen, por ejemplo, sucralosa, aspartame, acesulfame K y taumatina. Los agentes de enmascaramiento del sabor adecuados incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio, resinas de intercambio iónico, compuestos de inclusión de ciclodextrina, adsorbatos o principios activos microencapsulados.

En un aspecto preferido de la invención, las composiciones ODT comprenden de aproximadamente 50-70 % en peso de profármaco de riluzol, aproximadamente 10-30 % en peso de gelatina de pescado, aproximadamente 10-20 % en peso de uno o más rellenos, y 0.1-5.0 % en peso de uno o más aromatizantes.

Se pueden usar otros métodos para preparar ODT sin limitación, y se ha descrito una descripción detallada de los métodos generales de los mismos, por ejemplo, en la patente de US No. 5.631.023; 5.837.287; 6.149.938; 6.212.791; 6.284.270; 6.316.029; 6.465.010; 6.471.992; 6.471.992; 6.509.040; 6.814.978; 6.908.626; 6.908.626; 6.982.251; 7.282.217; 7.425.341; 7.939.105; 7.993.674; 8.048.449; 8.127.516; 8.158.152; 8.221.480; 8.256.233 y 8.313.768.

Una medida para la evaluación de los métodos de los que la presente invención es para su uso es mediante el uso de la Escala para la Evaluación y Clasificación de la Ataxia ("SARA").

La SARA se desarrolló como un instrumento administrado por un médico para medir la gravedad de los síntomas en pacientes con SCA. Si bien hay varias escalas disponibles, la SARA se ha probado en muchos pacientes con SCA. Se ha demostrado que tiene una excelente fiabilidad entre evaluadores [es decir, correlaciones intraclase de >0,95 (61, 62)], buena confiabilidad de prueba-re-prueba [coeficiente intraclase de 0,90 (61)], alta consistencia interna [alfa de Cronbach de >0,94 (61, 62)], sensibilidad al cambio con el tiempo en poblaciones con SCA (2, 63, 64) y capaz de detectar efectos del tratamiento (65). Además, los registros de SARA fueron altamente correlacionados con las medidas de las actividades de la vida diaria, tales como el Índice de Barthel (usado generalmente en el accidente cerebrovascular) y la Parte IV de la Escala de Clasificación de la Enfermedad de Huntington (usada generalmente en la Enfermedad de Huntington).

Las puntuaciones de SARA varían de 0 (sin ataxia) a 40 (grave). La SARA tarda aproximadamente 15 minutos en administrarse. Los elementos evaluados incluyen:

- Marcha (con calificación de 0 a 8)
- Postura (0 a 6)
- Sentado (0 a 4)
- Alteración del habla (0 a 6)
- Persecución de dedos (0 a 4)
- Prueba de dedo de nariz (0 a 4)
- Movimientos rápidos alternados de manos (0 a 4)
- Deslizamiento de talón-espinilla (0 a 4)

Una vez que se ha evaluado cada una de las 8 categorías, se calcula la puntuación total para determinar la gravedad de la ataxia. Para las actividades motoras de las cuatro extremidades (puntos 5-8), las evaluaciones se realizan de forma bilateral y los valores medios se usan para obtener la puntuación total.

Otras evaluaciones que se pueden usar para medir la efectividad de los métodos de los que la presente invención es para su uso incluyen las siguientes.

Prueba de caminata de 8 metros

Las ventajas de las medidas basadas en el rendimiento incluyen que los resultados métricos son susceptibles de análisis cuantitativos; se asocian con una alta fiabilidad entre evaluadores; y, estas tareas particulares no son propensas a los efectos de aprendizaje/entrenamiento. Además, estas pruebas evalúan los déficits funcionales centrales con ataxia, en la medida en que los síntomas fundamentales involucran déficits con la coordinación de las extremidades superiores (por ejemplo, caminar) y las extremidades inferiores (por ejemplo, la prueba de caminata de 8 metros (tiempo en segundos para caminar 8 metros a la velocidad más rápida sin asistencia personal)). Esta tarea se realiza dos veces.

Prueba de clavija de 9 orificios

En esta prueba, los pacientes colocan/retiran las clavijas del aparato de prueba de clavijas Rolyan de 9 agujeros para cada mano por separado. La tarea se evalúa dos veces tanto para la mano dominante como para la no dominante. La medida de resultado es el tiempo (segundos).

Inventario de síntomas no ataxia (INAS)

El INAS se diseñó con el propósito de evaluar los síntomas de no ataxia que comúnmente se asocian con las ataxias cerebelosas heredadas. Esta es una escala administrada por un médico que consiste de 30 puntos que evalúan 16 dominios de síntomas:

- Reflejos: bíceps, patelar, Aquiles, reflejo plantar extensor;
- Síntomas motores: espasticidad, paresia, atrofia muscular, fasciculaciones, mioclono, rigidez, corea/discinesia, distonía, temblor en reposo;
- Síntomas sensoriales: alteración del sentido de vibración;
- Hallazgos oftalmológicos: fijación/búsqueda suave, movimientos sacádicos rápidos, agudeza visual;
- Anomalías informadas: visión doble, disfagia, disfunción urinaria, deterioro cognitivo (impresión del examinador).

Escala de Clasificación Unificada de la enfermedad de Huntington Parte IV (evaluación funcional)

La Escala de Clasificación de la Enfermedad de Huntington Unificada (UHDRS) es una escala de clasificación clínica desarrollada originalmente para evaluar múltiples dominios en pacientes con la enfermedad neurodegenerativa, la enfermedad de Huntington. Un dominio validado (UHDRS-IV) es la sub-escala de evaluación Funcional y su uso se ha validado en poblaciones con ataxia (68) en general y SCA (61, 68, 69) específicamente. La UHDRS-IV evalúa 25 actividades instrumentales y básicas de la vida diaria.

Escala de discapacidad de Sheehan (SDS)

La escala de discapacidad de Sheehan (SDS) es una medida de discapacidad funcional clasificada por el paciente en los ámbitos de la vida laboral, social y familiar. La SDS ha demostrado sensibilidad a los efectos del tratamiento en numerosas pruebas controladas aleatorias en poblaciones con diagnósticos variados. La evaluación es un cuestionario de tres puntos que mide la interrupción del trabajo, la vida social y la vida familiar relacionada con la enfermedad. Los encuestados evalúan el deterioro en una escala de 11 puntos: "en absoluto", tres categorías de "leve", tres categorías de "moderado", tres categorías de "marcado" y "extremo".

El EQ-5D

El EQ-5D es una medida de resultado de salud general auto-informada por el paciente compuesta de múltiples dominios. La sensibilidad del mejoramiento de los síntomas es incierta. Los dominios de EQ-5D incluyen:

- Movilidad;
- Auto-cuidado;
- Actividades diarias habituales;
- Dolor/incomodidad;
- Ansiedad/Depresión
- Clasificación de la escala visual analógica de la salud general

Impresión global clínica: mejoramiento global (CGI-I)

Esta es una escala de 7 puntos que requiere que el médico evalúe cuánto ha mejorado o empeorado la enfermedad del paciente con relación a la visita inicial y se clasifica de la siguiente manera:

- muy mejorado
- mucho mejor
- mínimamente mejorado
- ningún cambio
- mínimamente peor
- mucho peor
- aún mucho peor

Impresión Global de Cambio del Paciente (PGI-C)

Esta es una escala de índice global auto-informada por el paciente que se puede usar para clasificar la respuesta de una afección a una terapia.

Escala de Clasificación Neuropsiquiátrica Cerebelosa (CNRS)

Con base en una comprensión emergente del papel del cerebelo en la patología neuropsiquiátrica, se desarrolló la Escala de Clasificación Neuropsiquiátrica Cerebelosa (CNRS). Esta escala se completa por el informante. Los dominios clave de síntomas incluyen control atencional, control emocional, síntomas del espectro autista, síntomas del espectro psicosis y conjunto de habilidades sociales. Cada dominio es evaluado por 4 a 9 preguntas por un informante colateral. Hay un total de 35 preguntas, cada una con 4 categorías de respuesta (1-nunca, 2-a veces, 3-a menudo y 4-casi siempre). Cada dominio recibe una sub-puntuación y se suma una puntuación total de todos los dominios.

Batería de prueba cognitiva

La escala del síndrome de Schmahmann afectivo cognitivo cerebeloso (CCAS) es una herramienta administrada por un médico que evalúa las funciones neurocognitivas que se consideran mediadas, por lo menos parcialmente, por el cerebelo: función ejecutiva (planificación, cambio de conjunto, razonamiento abstracto, memoria de trabajo y disminución de la fluidez verbal), función lingüística (disprosodia, agrammatismo y anomia leve), cognición espacial (organización espacial visual y memoria) y personalidad (intervalo afectivo, desinhibición). La batería de prueba tarda aproximadamente 15 minutos en administrarse e incluye pruebas específicas con lápiz y papel que han demostrado evaluar los déficits en pacientes con patología cerebelosa.

Evaluaciones oftalmológicas (SCA 7 SOLAMENTE)

Los pacientes con SCA7 pueden someterse a evaluaciones oftalmológicas cuantitativas por parte de un oftalmólogo o un técnico calificado:

- Mejor agudeza visual corregida (mediciones del ojo derecho y del ojo izquierdo): la agudeza visual se ve afectada en SCA7 y, por lo tanto, se mide longitudinalmente. Esta prueba se debe aplicar con la tabla ETDRS (ya sea retro-iluminada o proyectada) con la corrección de distancia del paciente.
- Visión de color: SCA7 a menudo se caracteriza por distrofia de varilla cónica que afecta la visión del color. Por lo tanto, la visión del color se evalúa longitudinalmente, específicamente a través de una prueba de disposición Farnsworth D15. Los probadores (es decir, oftalmólogos o técnicos calificados) completan una hoja de puntaje, que se usa para generar una serie de parámetros, incluyendo el puntaje de error total, el índice de selectividad y el índice de confusión.
- Electrorretinograma multifocal (mfERG): mfERG mide las respuestas eléctricas en la retina desde diferentes ubicaciones de la retina. En SCA7, mfERG muestra comúnmente pérdida de función fotópica sugestiva de disminución de fotorreceptores cónicos. Los parámetros clave incluyen amplitud PI y temporización PI en los ojos derecho e izquierdo para cada uno de los 5 anillos medidos.
- Tonometría: esta prueba evalúa la presión intraocular al inicio del estudio. El método preferido usa tonometría de aplanamiento.

También dentro del alcance de la presente invención hay kits que comprenden un profármaco de riluzol (por ejemplo, riluzol) para usos terapéuticos. Los kits generalmente incluyen una etiqueta que indica el uso previsto del contenido del kit y las instrucciones de uso. El término etiqueta incluye cualquier material escrito o grabado suministrado en el kit o con el mismo, o que de otro modo acompaña al kit.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

Se realiza un estudio clínico con los siguientes parámetros. Para obtener información adicional, consultar ClinicalTrials.gov Identifier NCT02960893, www.clinicaltrials.gov.

Prueba en pacientes adultos con ataxia espinocerebelosa

El propósito de este estudio es comparar la eficacia de BHV-4157 contra placebo en los síntomas de ataxia en pacientes con ataxia espinocerebelosa (SCA).

Afección	Intervención	Fase
Ataxias espinocerebelosas	Fármaco: BHV-4157Drug:	Fase 2
Ataxia espinocerebelosa Tipo 1	Comparador de placebo	
Ataxia espinocerebelosa Tipo 2		
Ataxia espinocerebelosa Tipo 3		
Ataxia espinocerebelosa Tipo 6		
Ataxia espinocerebelosa Tipo 7		

Ataxia espinocerebelosa Tipo 8		
Ataxia espinocerebelosa Tipo 10		

Tipo de estudio: Intervencionista
Diseño del estudio: Asignación: aleatoria
Modelo de intervención: Asignación paralela
Enmascaramiento: Cuádruple (participante, proveedor de atención, investigador, asesor de resultados)
Propósito primario: tratamiento
Título oficial: Prueba de Fase IIb/III aleatoria, doble ciego, controlada con placebo de BHV-4157 en pacientes adultos con ataxia espinocerebelosa

Medidas de resultado primarias:

- 5 • Para medir el cambio en la puntuación total en la Escala de evaluación y Clasificación de la ataxia (SARA) [Marco de tiempo: El cambio en la puntuación total desde la línea de base hasta la semana 8.]

Medidas de resultado secundarias:

- 10 • Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de BHV-4157 en pacientes con SCA midiendo la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos y la interrupción de los eventos adversos. [Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 8.] Medido por la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos y las interrupciones de los eventos adversos.
• Comparar la eficacia de BHV-4157 con placebo en la impresión de beneficio del paciente mediante el uso de PGI-C [Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 8] Cambio en la puntuación de PGI-C

<u>Inscripción estimada:</u>	120
Brazos	Intervenciones asignadas
Experimental: BHV-4157	Fármaco: BHV-4157
140 mg QD	Cápsula de 140 mg QD
Comparador de placebo: Comparador de placebo	Fármaco: Comparador de placebo
Cápsula de placebo de igualación QD	

15

Elegibilidad

Edades elegibles para el estudio: 18 años a 75 años (adulto, adultos mayores)
Sexos elegibles para el estudio: Todos
Acepta voluntarios sanos: No

Criterios

20

Criterios de inclusión:

- 25 • Pacientes con un diagnóstico conocido o sospechoso de las siguientes ataxias hereditarias específicas: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 y SCA10
• Capacidad para deambular 8 metros sin asistencia (se permiten bastones y otros dispositivos)
• Evaluación de la puntuación total SARA ≥ 8
• El investigador ha determinado que es médicamente estable al inicio/aleatorización y debe ser físicamente capaz y se espera que complete la prueba según lo diseñado
30 • Los pacientes deben tener habilidades adecuadas de audición, visión y lenguaje para realizar clasificaciones SARA, prueba de caminata de 8 metros y otras pruebas neuropsiquiátricas y entrevistas como se especifica en el protocolo.

Criterio de exclusión:

- 35 • Cualquier afección médica que no sea una de las ataxias hereditarias especificadas en los criterios de inclusión que podría explicar o contribuir de manera predominante a los síntomas de ataxia de los pacientes.
• Puntuación MMSE < 24
• Puntuación total SARA de > 30 puntos en la selección
• Historia clínica de accidente cerebrovascular
40 • Enfermedad hepática activa o antecedentes de intolerancia hepática a medicamentos que, a juicio del investigador, son médicamente significativos.

Los objetivos exploratorios adicionales incluyen:

45

Objetivos exploratorios

- Comparar la eficacia de BHV-4157 con placebo en los síntomas de no ataxia en pacientes con SCA después de 8

- semanas de tratamiento, a través de la evaluación en el INAS
- Evaluar la farmacocinética de BHV-4157 y riluzol, así como evaluar sus correlaciones con las medidas de resultado clínicas.
 - Comparar la eficacia de BHV-4157 con placebo en la prueba de clavija de 9 orificios
 - 5 - Comparar la eficacia de BHV-4157 con placebo sobre discapacidad según lo medido por la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS)
 - Comparar la eficacia de BHV-4157 con placebo en los resultados de salud mediante el uso del EQ-5D
 - Comparar la eficacia de BHV-4157 con placebo en la impresión de beneficio del paciente mediante el uso de PGI-C
 - 10 - Comparar la eficacia de BHV-4157 con placebo en la impresión de beneficio del médico mediante el uso del CGI-I
 - Comparar la eficacia de BHV-4157 con placebo en las actividades de la vida diaria, según lo evaluado a través de UHDRS-IV (la sub-escala funcional de UHDRS)
 - Evaluar las correlaciones del genotipo SCA con el efecto del tratamiento
 - 15 - En el subgrupo con SCA7, proporcionar evaluaciones preliminares sobre los efectos de BHV-4157 en evaluaciones oftalmológicas
 - Comparar la eficacia de BHV-4157 con placebo en la Escala de Clasificación Neuropsiquiátrica Cerebelosa (CNRS) y sus subdominios
 - Comparar la eficacia de BHV-4157 con placebo sobre la función cognitiva, según lo medido por la Escala de Síndrome de Schmahmann afectivo cognitivo cerebeloso (CCAS)
 - 20 - Comparar los efectos de BHV-4157 con placebo sobre los cambios en los niveles plasmáticos de BDNF y proBDNF
 - Comparar los efectos de BHV-4157 con placebo en la evaluación grabada en video del punto de marcha (Punto 1) de la SARA, según lo evaluado por un evaluador cegado
 - 25 El diseño del estudio es el siguiente:

El estudio es un estudio de grupo paralelo de Fase IIb/III, multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 2 brazos diseñado para evaluar señales de seguridad, tolerabilidad y eficacia en una población de pacientes con ataxia espinocerebelosa (SCA). Los pacientes serán aleatorizados para recibir placebo (QD) o BHV-4157 (140 mg QD), estratificados por diagnóstico (genotipo) y gravedad de la línea base (Punto de marcha de la SARA de ≤ 4 y > 4). Los pacientes con el genotipo SCA3 se limitarán a abarcar hasta aproximadamente 10 % de la población total para que este tipo más común de SCA no esté sobre-representado.

- La dosificación continuará durante 8 semanas. Los pacientes regresarán a la clínica dos semanas después de suspender la medicación del estudio para una visita de seguimiento de seguridad. Además, a los pacientes que completen la Fase de aleatorización se les ofrecerán 48 semanas de tratamiento abierto siempre que el PI considere que el tratamiento abierto ofrece un perfil aceptable de riesgo-beneficio. Los pacientes que estén de acuerdo en ingresar a la Fase de Extensión no tendrán que eliminar el medicamento o completar la visita de seguridad de seguimiento, sino que deberán continuar con la dosificación como se especifica en la fase de extensión. Los pacientes que ingresan a la Fase de Extensión tendrán su primera Visita de Extensión cuatro semanas después de la visita de la Fase de Aleatorización de la Semana 8. Si hay un retraso de dos semanas o más en la dosificación entre la fase de aleatorización y la fase de extensión, los sujetos deberán completar una visita de línea base de extensión. Posteriormente, los pacientes recibirán visitas cada cuatro semanas hasta la semana 12 de esta fase. Luego, los pacientes recibirán visitas cada 12 semanas hasta la semana 48 de esta fase. Todos los pacientes se someterán a una visita de finalización del fármaco posterior al estudio dos semanas después de la última dosis del fármaco del estudio en la fase de extensión.

Los pacientes recibirán placebo (QD) o una cápsula llena suelta de BHV-4157 (140 mg QD).

- Se recomienda que todos los pacientes ingieran este fármaco una vez al día por la mañana (aproximadamente a la misma hora todos los días), independientemente de las comidas. Si los pacientes tienen dificultades para tolerar la dosis matutina (como experimentar sedación), entonces el investigador podría permitir que el paciente cambie la dosificación en la noche (y documentar este cambio).
- Las tablas 1 a 7 a continuación muestran los datos del ejemplo 1.

Tabla 1

Pacientes ESTABLES, definidos por SCR a BLSARA dentro de 1 punto[#]

Línea base estable definida como puntuaciones SARA totales en la selección y la línea base dentro del grupo mediana de 1 punto, que comprende 63 pacientes (49 % de las muestras totales)

	BHV-4157	Placebo	Grupos Δ Btw [95 % CI]	Definición de respuesta ≥ 3 puntos	BHV-4157	Placebo	valor p*
SARA total	-0,90	-0,50	-0,39		24 %	3,4 %	0,03
ESTABLE	(n=34)	(n=29)	[-1,2-0,45]				

SARA total	-0,87	-1,49	0,62	≥1 punto	59 %	41 %	0,21
INESTABLE	(n=28)	(n=38)	[-0,61-1,85]				

*Prueba exacta de Fisher sin corrección para comparaciones múltiples

	<u>ESTABLE</u>		<u>NO ESTABLE</u>	
	BHV-4157 (n=34)	Placebo (n=29)	BHV-4157 (n=28)	Placebo (n=38)
Total SARA	-0,90	-0,50	-0,87	-1,49
SARA axial [81-4]	-0,27	0,18	-0,46	-0,48
SARA apendicular [4-8]	-0,36	-0,44	-0,15	-0,69

#, ≤1 punto en la puntuación 1 de SARA total

Tabla 2

5

Población seleccionada con base en la experiencia de sitio/clasificadores

Sitios seleccionados sobre dos veces que el investigador principal tiene durante dos décadas de investigación en ataxia y los puntos en clasificadores, representa 72 pacientes (55 % de la muestra total)

	BHV-4157 (n=37)	Placebo (n=35)	Grupos Δ Btw [95 % CI]
SARA total	-1,37	-0,97	-0,40 [-1,3-0,52]
Marcha [#1]	-0,14	-0,06	-0,08 [-0,29-0,14]
Puntos axiales [#1-4]	-0,47	-0,05	-0,52 [-1,1-0,07]
Apendicular [#5-8]	-0,52	-0,68	-0,16 [-0,39-0,72]

*, Modelo analítico idéntico al primario, presentación de L. Smeans

Definición de respuesta	BHV-4157	Placebo	valor p*
≥3 puntos	21,6 %	5,7 %	0,09
≥1 punto	51,4 %	31,4 %	0,10

*Prueba exacta de Fisher sin corrección para comparaciones múltiples

10

Tabla 3

Población seleccionada con base en la experiencia de sitio/clasificadores

	BHV-4157 (n=37)	Placebo (n=35)	Grupos Δ Btw [95 % CI]
SARA total	-1,37	-0,97	-0,40 [-1,3-0,52]
Marcha [#1]	-0,14	-0,06	-0,08 [-0,29-0,14]
Puntos axiales [#1-4]	-0,47	0,05	-0,52 [-1,1-0,07]
Apendicular [#5-8]	-0,52	-0,68	0,16 [-0,39-0,72]

15

*, Modelo analítico idéntico al primario, presentación de L. Smeans

- Asumiendo diferencias verdaderas de los datos anteriores, 500 pacientes por brazo serían requeridos para proporcionar 90 % de poder para una prueba controlada aleatoria

20

- » Un estudio de esta dimensión en prohibitivo para una indicación de orfandad y presenta retos en la detección de señales a 8 semanas.
- » Los efectos de placebo podrían extinguirse a largo plazo
- » Las cohortes longitudinales pueden compararse con las cohortes de historia natural para demostrar los efectos neuroprotectores.

Tabla 4

Poder de exposición: Peso (más ligero)

- 5 » Muestra dividida por el peso mediana (≤ 76.4 kg vs. > 76.4 kg)
 » La mediana más ligera tuvo un estimado preliminar crudo de 40 % mayor exposición (usando los datos no modelados) y los estudios en fase 1 muestran correlación del peso con la exposición.

Medicados, y los estados en fase 1 muestran correlación del peso con la exposición.				Grupos Δ Btw [95 % CI]			
Mediana más ligera		BHV-4157 (n=27)		Placebo (n=39)			
SARA total*		-1,38		-0,89		-0,50 [-1,6-0,60]	
Puntos axiales [1-4]		-0,85		-0,49			
Puntos apendicular [5-8]		-0,69		-0,46			
Cambio en la puntuación SARA total				Análisis del respondedor			
Muestra de eficacia	BHV- 4157	Placebo	Δ SARA (95 % CI)	Definición de respuesta	BHV- 4157	Placebo	valor p*
Todos los pacientes más ligero	-1,38 (n=27)	-0,89 (n=39)	-0,50 [- 1,6- 0,60]	≥3 puntos en todos los pacientes (n=65)	33 %	18 %	0,24
Subgrupo ESTABLE	-1,18 (n=19)	-0,35 (n=17)	-0,83	≥3 puntos en sitios experimentados (n=36)	26 %	0	0,05
Sitios EXP	-1,64 (n=18)	-0,61 (n=19)	-1,03	≥3 puntos en pacientes estables (n=36)	39 %	5 %	0,02

*, Prueba exacta de Fisher sin corrección para comparaciones múltiples.

10

Tabla 5

Poder de exposición: Peso

- 15 • Examinación de PGI y CGI – sin correlación o tendencia en la población general o subpoblaciones generales
 • Tendencias en la muestra de peso más ligero (del subgrupo total y entre sitios experimentados)
- | | | | |
|---|-----------------------------------|-------------|-------------|
| CGI | Muestra | BHV-4157 | Placebo |
| Ningún mejoramiento | Más ligero | 64 % (n=22) | 45 % (n=29) |
| Muy mejorado | " | 27 % | 7 % |
| Ningún mejoramiento | Más ligero en sitio experimentado | 60 % (n=15) | 33 % (n=12) |
| Muy mejorado | " | 14 % | 3 % |
| PGI | Muestra | BHV-4157 | Placebo |
| Ningún mejoramiento | Más ligero | 34 % (n=23) | 20 % (n=29) |
| "Mejoramiento mejor y definido que el que se hizo sobre una diferencia real y observable" | " | 17 % | 0 |
| Ningún mejoramiento | Más ligero en sitio experimentado | 45 % (n=16) | 8 % (n=12) |
| Mejor y definido | " | 19 % | 0 |

Tabla 6

20 Género como poder de exposición

*Mujeres que tienen más podrían tener aproximadamente 50 % más exposición con base en los datos de la Fase 1 (c/w Rilutek USPI)

Cambio en la puntuación de SARA total			Análisis del respondedor		
Mujeres	BHV-4157	Placebo	Definición de la respuesta	BHV-4157	Placebo
Todos los pacientes	-1,08 (n=31)	-0,83 (n=36)	≥ 3 puntos en todos los pacientes (n=67)	32 %	17 %
Subgrupo ESTABLE	-1,33 (n=18)	-0,40 (n=15)	≥ 3 puntos en sitios experimentados (n=33)	39 %	0
Experiencia de sitios	-1,15 (n=20)	-0,64 (n=18)	≥ 3 puntos en pacientes estables (n=38)	35 %	6 %

Tabla 7

Pacientes mujeres en el subgrupo estable			Pacientes mujeres en el grupo de sitio experimental		
Definición de respuesta	BHV-4157 (n=18)	Placebo (n=15)	Definición de respuesta	BHV-4157 (n=17)	Placebo (n=18)
≥3 puntos	39 %	0	≥3 puntos	41 %	6 %
≥1 punto	67 %	33 %	≥1 punto	71 %	28 %

5 EJEMPLO 2

Este ejemplo describe un estudio titulado: Análisis de la fase de extensión provisional del estudio BHV4157-201: Prueba de fase IIb/III, aleatoria, doble ciego, controlada con placebo de troriluzol (BHV-4157) en pacientes adultos con ataxia espinocerebelosa seguido de 96 semanas Fase de extensión de etiqueta abierta.

10 Introducción/Antecedentes:

Las ataxias espinocerebelosas hereditarias (SCA) son trastornos neurodegenerativos progresivos que se caracterizan clínicamente por ataxia progresiva y se atribuyen a diversas mutaciones genéticas autosómicas dominantes. Actualmente, no hay medicamentos aprobados por la FDA para este trastorno debilitante y el tratamiento sigue siendo de apoyo. Las manifestaciones sintomáticas compartidas de las SCA pueden reflejar una patología común que afecta a las fibras de las células de Purkinje cerebelosas. Estudios previos sugieren que el riluzol, a través de múltiples mecanismos, incluyendo la modulación de glutamato, puede mejorar un intervalo de ataxias genéticamente determinadas, lo que podría afectar la excitabilidad de Purkinje. Troriluzol (BHV-4157; anteriormente trigriluzol) es un profármaco novedoso de riluzol. Un estudio de fase IIb/III en curso, BHV4157-201, se basa en estudios preclínicos y clínicos que implican un papel para el troriluzol en el tratamiento potencial de SCA.

Como se reportó anteriormente, en el análisis primario de la Fase de aleatorización de 8 semanas de la prueba, el troriluzol mostró un mejoramiento numérico en la puntuación total en la Escala de Evaluación y Clasificación de la Ataxia (SARA) en la semana 8, pero no satisfizo los criterios del estudio para diferenciar de placebo; sin embargo, los análisis post-hoc mostraron tendencias para el beneficio terapéutico en subgrupos relevantes (por ejemplo, aquellos proyectados para tener exposiciones más altas, aquellos con registros estables de SARA previos a la aleatorización). Además, los datos de la fase de aleatorización de la prueba sugirieron una diferencia sistemática en la respuesta entre los puntos apendiculares y los puntos axiales de SARA. Cuando el método analítico primario se aplicó a los puntos axiales y apendiculares por separado, los puntos apendiculares parecen particularmente sensibles a un efecto placebo. Hasta la fecha, todos los pacientes han tenido la oportunidad de completar la visita de la semana 24 desde la fase de extensión de etiqueta abierta de la prueba a largo plazo. En esta presentación, los resultados se presentan en el curso de la población hasta la semana 48.

35 Diseño del estudio:

BHV4157-201 es un estudio de fase paralela, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 brazos, en grupos paralelos, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia en una población de pacientes con ataxia espinocerebelosa (SCA). El estudio comprende dos periodos: un periodo de aleatorización de 8 semanas, seguido de un periodo de extensión de etiqueta abierta de 96 semanas. Con respecto a los criterios de entrada clave, los pacientes fueron pacientes ambulatorios masculinos y femeninos entre las edades de 18-75 años, inclusive, con un diagnóstico conocido o sospechado de las siguientes ataxias hereditarias: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 y SCA10. Todos los pacientes completaron las pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico de ataxias hereditarias. El objetivo principal del estudio es comparar la eficacia de troriluzol contra placebo en los síntomas de ataxia en pacientes con SCA, según lo medido por la puntuación total en la Escala de Evaluación y Clasificación de la Ataxia (SARA). Los objetivos secundarios incluyen evaluaciones de discapacidad funcional, síntomas de no ataxia asociados con SCA, funcionamiento global, medidas de ataxia basadas en el rendimiento y funcionamiento neuropsiquiátrico y cognitivo.

Durante la fase de aleatorización de 8 semanas del estudio, que se completó, 141 pacientes fueron aleatorizados, en una proporción de 1:1, para recibir BHV-4157 (140 mg al día) o Placebo. A los sujetos que completaron la Fase de aleatorización se les ofreció aproximadamente un tratamiento de etiqueta abierta de 96 semanas, siempre que el investigador creyera que el tratamiento abierto ofrecía un perfil aceptable de riesgo-beneficio. 131 pacientes ingresaron a la fase de extensión del estudio, que actualmente está en curso.

55 Resultados:

La fase de extensión en curso, de etiqueta abierta, de BHV4157-201 tiene altas tasas de participación (99 % de los que completaron la fase de aleatorización doble ciego; N = 131) y los pacientes que han completado hasta 48 semanas

de tratamiento demuestran un mejoramiento continuo desde la semana 8 y línea de base. Los análisis provisionales basados en las adaptaciones de diseño descritas anteriormente muestran un cambio constante en la puntuación de los puntos axiales de la SARA (SARA modificada) para todos los pacientes tratados en varios puntos temporales en comparación con la línea de base de aleatorización (Tabla 8). Notablemente, en la semana 24 y también en la semana 48, los pacientes tuvieron una disminución de -0.40 (STDV = 1.17 y 1.08, respectivamente) en las puntuaciones de SARA modificados. Incluyendo el análisis a las 8 y 36 semanas, estos mejoramientos fueron ligeramente mayores en pacientes con menor peso y género femenino. Ver también las Tablas 9-14 que muestran los registros de varios subgrupos.

Tabla 8: Cambio de SARA modificado desde la línea de base de aleatorización - Todos los pacientes

Periodo de tiempo	N	Cambio de SARA modificado (SD)
8 semanas	126	-0,4 (1,50)
Periodo de tiempo	N	Cambio de SARA modificado (SD)
24 semanas	113	-0,3 (1,35)
36 semanas	102	-0,1 (1,30)
48 semanas	96	-0,0 (1,44)

Tabla 9: Cambio de SARA modificado desde la línea de base de aleatorización - Subgrupo de bajo peso

Periodo de tiempo	N	Cambio de SARA modificado (SD)
8 semanas	63	-0,6 (1,56)
24 semanas	58	-0,5 (1,44)
36 semanas	54	-0,3 (1,34)
48 semanas	50	-0,2 (1,41)

Tabla 10: Cambio de SARA modificado desde la línea de base de aleatorización - Subgrupo femenino

Periodo de tiempo	N	Cambio de SARA modificado (SD)
8 semanas	64	-0,3 (1,48)
24 semanas	59	-0,4 (1,32)
Periodo de tiempo	N	Cambio de SARA modificado (SD)
36 semanas	54	-0,1 (1,41)
48 semanas	50	-0,1 (1,50)

Tabla 11: Cambio de SARA modificado desde la línea de base de aleatorización - por SCA1 y SCA2

Periodo de tiempo	N	Cambio de SARA modificado (SD)
8 semanas	65	-0,5 (1,47)
24 semanas	60	-0,4 (1,45)
36 semanas	57	-0,1 (1,20)
48 semanas	54	0,1 (1,44)

Tabla 14: Cambio de SARA modificado desde la línea de base de aleatorización - por no SCA1 y SCA2

Periodo de tiempo	N	Cambio de SARA modificado (SD)
8 semanas	58	-0,3 (1,58)
24 semanas	53	-0,3 (1,24)
36 semanas	45	-0,1 (1,44)
48 semanas	42	-0,2 (1,44)

Los cambios observados proporcionan mejoramientos constantes prolongados o la falta de disminución en las puntuaciones de SARA modificados en todos los períodos de tiempo y en todos los subgrupos (el bajo peso y las mujeres sugieren una respuesta de dosis/peso). Este cambio también contrasta con un aumento de +0.99 (STDV = 2.04) en la puntuación axial SARA como se describe en el estudio de historia natural de Ashizawa *et al.*, al año (1). A partir de la diferencia mínima clínicamente importante derivada (MCID, por sus siglas en inglés) de 0.75, estos cambios observados con el tratamiento con trófiluzol infieren un beneficio que excede la MCID.

Conclusiones:

Los estudios en SCA sugieren un papel mecanicista para el modulador de glutamato, trófiluzol, en el tratamiento de pacientes con ataxia espinocerebelosa hereditaria. Los análisis preliminares, que incluyen datos tanto de la fase de aleatorización como de la fase de extensión a largo plazo de la prueba BHV4157-201, sugieren un beneficio de tratamiento modificador de la enfermedad clínicamente relevante prolongado del trófiluzol con relación a la progresión natural de la enfermedad en todos los períodos de tiempo de seguimiento. Mientras que el estudio de historia natural de Ashizawa *et al.*, a 1 año muestra un empeoramiento de aproximadamente +1 punto en la puntuación axial SARA de pacientes con ataxias hereditarias, la prueba actual en curso muestra un mejoramiento de -0.1 puntos en la puntuación axial SARA de los participantes del estudio a los 6 meses y sin disminución a las 48 semanas. Ver, Ashizawa T, Figueroa K, Perlman S, Gomez C, Wilmot G, Schmahmann J, Ying S, Zesiewicz T, Paulson H, Shokkottai

V, Bushara K, Kuo S, Geschwind M, Xia G, Mazzoni P, Krischer J, Cuthbertson D, Holbert A, Ferguson J, Pulst S, Subramony S. Clinical characteristics of patients with spinocerebellar ataxias 1, 2, 3 y 6 in the US; a prospective observational study. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 177. Estas tendencias son consistentes con los resultados de dos estudios positivos anteriores que usaron el metabolito activo de tróriluzol. Ver, Ristori G, Romano S, Visconti A, Cannoni S, Spadaro M, Frontali M, Pontieri FE, Vanacore N, Salvetti M. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Neurology. 2010; 74 (10): 839-45; y Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, Leonardi L, Piccolo F, Spadaro M, Frontali M, Ferraldeschi M, Vulpiani MC, Ponzelli F, Salvetti M, Orzi F, Petrucci A, Vanacore N, Casali C, Ristori G. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2015; 14(10): 985-91. Epub 2015/09/01. doi: 10.1016/s1474-4422(15)00201-x. PubMed PMID: 26321318. En base a la totalidad de estos datos y al perfil de tolerabilidad favorable del tróriluzol, el solicitante cree que el tróriluzol puede ofrecer beneficios a los pacientes con SCA y está iniciando pruebas clínicas adicionales con este agente de investigación. Los mejoramientos de diseño del estudio se incorporarán en pruebas futuras basadas en nuestra experiencia de la prueba de Fase 2, incluyendo el uso de una escala SARA modificada, procedimientos mejorados de capacitación de evaluadores, enriquecimiento de la población de prueba con genotipos particulares y extensión de los puntos finales del estudio.

EJEMPLO 3

Este ejemplo describe un análisis adicional del estudio del Ejemplo 1. Se obtuvieron puntuaciones de SASA y se presentan en la Tabla 15, a continuación. Se puede ver que la SARA modificada atenúa el efecto placebo y cambia la diferencia a favor de BHV-4157 ("todo SCA"). Las diferencias son ligeramente mayores en SCA1 y SCA2, pero la combinación de estabilidad y subtipo SCA1+2 produce la mayor diferencia entre BHV-4157 y placebo. La Tabla 16 muestra el cambio de ocho semanas desde la línea base. Para los genotipos enriquecidos, el grupo estable 2 mostró un cambio en la puntuación SARA de 0.24 (-0.387 - -0.083) y el grupo estable 1 mostró un cambio en la puntuación SARA de 0.20 (-0.286 - -0.083).

Tabla 15

Visita	SARA total		SARA modificada							
	BHV	PBO	Todo SCA		SCA1 y SCA2					
			BHV	PBO	BHV	PBO	Estable (-1<dif<1)		Estable (-1<dif<1)	
	BHV	PBO	BHV	PBO	BHV	PBO	BHV	PBO	BHV	PBO
18 de mayo										
Línea base			n=71 4,127 2,177	n=68 4,426 2,268						
	n=139 14,230 4,465		n=139 4,426 2,212							
semana 8										
Δ	n=63	n=68	n=63	n=68	n=33	n=36	n=31	n=27	n=14	n=12
Media	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD	0,810	1,103	0,429	0,382	0,424	0,361	0,387	0,148	0,286	0,083
Camb,Std	1,765	2,282	0,946	1,305	1,062	1,457	0,955	1,134	0,914	1,379
	0,459	0,483	0,453	0,293	0,399	0,248	0,405	0,131	0,313	0,060
17 de septiembre										
semana 8										
Δ	n=63	n=68								
Media	-	-								
SD	0,810	1,106								
Camb,Std	1,765	2,322								
	0,459	0,456								

Tabla 16

CAMBIO DE 8 SEMANAS DESDE LA LÍNEA BASE

	SARA total	SARA mod	Genotipos enriquecidos	
			Estable 2	Estable 1
Valor BHV-5157	-0,81	-0,429	-0,387	-0,286
Valor-Placebo	-1,103	-0,382	-0,148	-0,083

ESTABLE 1 = 1 cambio de unidad entre la línea base y la evaluación de SARA total

ESTABLE 2 = 2 cambios de unidad entre la línea base y la evaluación de SARA total

EJEMPLO 4

Se realiza un estudio clínico con los siguientes parámetros. Para obtener información adicional, consultar ClinicalTrials.gov Identifier NCT03701399, www.clinicaltrials.gov.

5 BHV-4157 en pacientes adultos con ataxia espinocerebelosa

El propósito de este estudio es comparar la eficacia de BHV-4157 (200 mg una vez al día) contra placebo después de 48 semanas de tratamiento en pacientes con ataxia espinocerebelosa (SCA).

Afección	Intervención	Fase
Ataxias espinocerebelosas	Fármaco: tróriluzol	Fase 3
Ataxia espinocerebelosa de tipo 1	Fármaco: placebos	
Ataxia espinocerebelosa de tipo 2		
Ataxia espinocerebelosa de tipo 3		
Ataxia espinocerebelosa de tipo 6		
Ataxia espinocerebelosa de tipo 7		
Ataxia espinocerebelosa de tipo 8		
Ataxia espinocerebelosa de tipo 10		

Tipo de estudio: Intervencionista

Diseño del estudio: Asignación: aleatorizada

Modelo de intervención: Asignación paralela

Enmascaramiento: Triple (participante, proveedor de atención, investigador)

Propósito primario: tratamiento

Título oficial: Una prueba de fase III, a largo plazo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de BHV-4157 en pacientes adultos con ataxia espinocerebelosa

10 Título oficial: Una prueba de fase III, a largo plazo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de BHV-4157 en pacientes adultos con ataxia espinocerebelosa

Medidas de resultado primarias:

15 1. Cambio en la puntuación total de la Escala Modificada para la Evaluación y Clasificación de la Ataxia (SARA) BHV-4157 contra placebo en los síntomas de ataxia en pacientes con ataxia espinocerebelosa (SCA) de tipo 1 y tipo 2, después de 48 semanas de tratamiento.

20 Un aumento en la puntuación total indica un empeoramiento de los síntomas. Cambio en la puntuación total de la Escala Modificada para la Evaluación y Clasificación de Ataxia (SARA) BHV-4157 contra placebo sobre los síntomas de ataxia en pacientes con ataxia espinocerebelosa (SCA) de Tipo 1 y Tipo 2, después de 48 semanas de tratamiento.

Medidas de resultado secundarias:

25 2. Cambio de la puntuación total medida por la Escala Modificada para la Evaluación y Clasificación de la Ataxia de BHV-4157 contra placebo en los síntomas de ataxia en pacientes con ataxia espinocerebelosa (SCA) de cualquier genotipo después de 48 semanas de tratamiento.

30 Un aumento en la puntuación total indica un empeoramiento de los síntomas. Cambio de la puntuación total medida por la Escala Modificada para la Evaluación y Clasificación de la Ataxia de BHV-4157 contra placebo en los síntomas de ataxia en pacientes con ataxia espinocerebelosa (SCA) de cualquier genotipo después de 48 semanas de tratamiento. [Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 48].

35 3. Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de BHV-4157 en pacientes con SCA midiendo la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos y las interrupciones debido a eventos adversos. [Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 48].

4. Medir el cambio en la puntuación total de BHV-4157 contra placebo en la impresión de beneficio del paciente mediante el uso de la Impresión del Paciente de la Función y las Actividades de la Escala de Vida Diaria (PIFAS).

40 Un aumento en la puntuación total indica un empeoramiento de los síntomas. Medir el cambio en la puntuación total de BHV-4157 contra placebo en la impresión de beneficio del paciente mediante el uso de la Escala de Impresión de Función y Actividades de la Vida Diaria del Paciente (PIFAS). [Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 48].

5. Medir el cambio en la Escala de Fatiga Neuro-QOL comparando BHV-4157 contra placebo en fatiga diaria y actividades.

45 Una disminución en la puntuación total indica un empeoramiento de los síntomas. Medir el cambio en la Escala de Fatiga Neuro-QOL comparando BHV-4157 contra placebo en fatiga diaria y actividades. [Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 48].

50 6. Medir el cambio en la función y las actividades de la extremidad superior según lo medido por la Escala de Neuro-QOL de la extremidad superior para BHV-4157 contra placebo.

Una disminución en la puntuación total indica un empeoramiento de los síntomas. Medir el cambio en la función y las actividades de la extremidad superior como se mide por la Escala de Neuro-QOL de la extremidad superior para BHV-4157 contra placebo. [Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 48].

- 5 7. Medir el cambio en la movilidad y las actividades de las extremidades inferiores como se mide por la escala Neuro-QOL de movilidad de las extremidades inferiores para cBHV-4157 contra placebo.
Una disminución en la puntuación total indica un empeoramiento de los síntomas. Medir el cambio en la movilidad y las actividades de las extremidades inferiores según lo medido por la escala Neuro-QOL de movilidad de las extremidades inferiores para cBHV-4157 contra placebo. [Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 48].

- 10 8. Medir el cambio a lo largo del tiempo comparando BHV-4157 contra placebo en la impresión clínica del funcionamiento global mediante el uso de la Escala de Impresión Clínica Global-Mejoramiento Global (CGI-I).
Un aumento en la puntuación total indica un empeoramiento de los síntomas. Para medir el cambio a lo largo del tiempo comparando BHV-4157 contra placebo en la impresión clínica del funcionamiento global a través del uso de la Escala de Impresión Clínica Global-Mejoramiento Global (CGI-I). [Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 48].

- 15 9. Medir el cambio en el tiempo comparando BHV-4157 contra placebo en la impresión del paciente del funcionamiento global según lo medido por la Escala de impresión global del paciente (PGI). Una disminución en la puntuación total indica un empeoramiento de los síntomas. Medir el cambio en el tiempo comparando BHV-4157 contra placebo en la impresión del paciente del funcionamiento global según lo medido por la Escala de impresión global del paciente (PGI). [Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 48].

- 20 10. Comparar el cambio de actividades de la vida diaria según lo medido por las Actividades de la Escala de Vida Diaria de la Escala de calificación de ataxia de Friedreich (FARS-ADL) para BHV-4157 contra placebo.
Un aumento en la puntuación total indica un empeoramiento de los síntomas. Comparar el cambio de actividades de la vida diaria medido por la Escala de actividades de la vida diaria de la Escala de calificación de ataxia de Friedreich (FARS-ADL) para BHV-4157 contra placebo. [Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 48].

- 25 11. Medir el cambio en el funcionamiento diario usando la escala funcional de la escala de ataxia de la escala de calificación de ataxia de Friedreich (FARS-FUNC) para BHV-4157 contra placebo.
Un aumento en la puntuación total indica un empeoramiento de los síntomas. Medir el cambio en el funcionamiento diario usando la Determinación de Etapa Funcional para la Escala de Ataxia de la Escala de Clasificación de Ataxia de Friedreich (FARS-FUNC) para BHV-4157 contra placebo. [Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 48].

35

<u>Registro estimado:</u>	230 participantes
Brazos	Intervenciones/tratamiento
Experimental: Brazo 1: BHV-4157	Fármaco: tróriluzol
BHV-4157/200 mg de tróriluzol PO	200 mg PO
Comparador de placebo: Brazo 2: Placebo	Fármaco: Placebos
Placebo 200 mg PO	200 mg PO

Elegibilidad

Edades elegibles para el estudio:	18 años a 75 años (Adulto, adultos mayores)
Sexos elegibles para estudio:	Todos
Acepta Voluntarios Saludables:	No

Criterios

40

Criterios de inclusión:

- a. Pacientes con un diagnóstico conocido o sospechado de las siguientes ataxias hereditarias específicas: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 y SCA10.
- 45 i. Un paciente tiene evidencia clínica que respalda el diagnóstico de uno de los genotipos SCA mencionados anteriormente, pero no tiene resultados de pruebas producibles de un laboratorio certificado por CLIA de un miembro de la familia o para sí mismo y el paciente debe estar dispuesto a someterse a tales pruebas para confirmar el diagnóstico de SCA (en este caso, el sitio debe esperar los resultados de las pruebas genotípicas antes de la aleatorización), b. Capacidad para deambular 8 metros sin ayuda humana (bastones y otros dispositivos permitidos).
- 50 c. Evaluación de la puntuación total de SARA ≥ 8 . d. El investigador determina que es médicamente estable en la línea base/aleatorización según lo evaluado por el historial médico, el examen físico, los resultados de las pruebas de laboratorio y las pruebas de electrocardiograma. Los pacientes deben ser físicamente capaces y se espera que completen la prueba como se diseñan.
- 55 e. Los pacientes deben tener habilidades auditivas, visuales y del lenguaje adecuadas para realizar clasificaciones SARA y otras pruebas neuropsiquiátricas y entrevistas como se especifica en el protocolo.

Criterio de exclusión:

1. Puntuación MMSE <24.

2. Cualquier afección médica que no sea una de las ataxias hereditarias especificadas en los criterios de inclusión que podrían ser predominantemente significativos para los síntomas de ataxia de los pacientes (por ejemplo, alcoholismo, deficiencias de vitaminas, esclerosis múltiple, enfermedad vascular, tumores, enfermedad paraneoplásica, lesión en la cabeza, ataxia idiopática de inicio tardío, atrofia multisistémica) o que pueden confundir la evaluación de los síntomas de ataxia (por ejemplo, accidente cerebrovascular, artritis).

3. Puntuación total de SARA >30 puntos en la evaluación. 4. Historia clínica del accidente cerebrovascular.

5. Pacientes inmunocomprometidos.

6. Enfermedad hepática activa o antecedentes de intolerancia hepática a medicamentos que, a juicio del investigador, son médicamente significativos.

Diseño del estudio y resultados

El estudio se realiza de acuerdo con protocolos que pueden desarrollar los experimentados en la técnica. Los pacientes del estudio son tratados de acuerdo con los protocolos y su afección se evalúa teniendo en cuenta las medidas de resultado primarias y secundarias de acuerdo con los procedimientos de práctica médica conocidos por los experimentados en la técnica.

EJEMPLO 5

Un producto farmacológico en la forma de dosificación de una cápsula de gelatina dura para administración oral en una concentración de 140 mg de BHV-4157, que tiene una composición como se expone a continuación, se prepara mediante técnicas conocidas por los experimentados en la técnica.

Componente	Función	Contenido por cápsula
Sustancia farmacológica	Ingrediente activo	140 mg
Manitol	Aglomerante/rellenador	76,1 mg
Celulosa microcristalina +fosfato dicálcico	Aglomerante/rellenador	30,08 mg
Celulosa microcristalina	Aglomerante/rellenador	24,16 mg
Hidroxipropilcelulosa	Aglomerante/rellenador	7,09 mg
Crospovidona	Desintegrante	13,09 mg
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	1,94 mg
Estearato de magnesio (grado vegetal)	Lubricante	1,94 mg

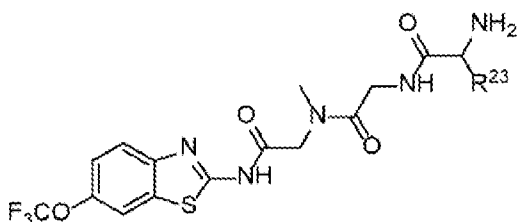
En toda esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones por nombre y fecha del autor, o por número de patente o número de publicación de patente.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un profármaco de riluzol para su uso en el tratamiento de la ataxia en un paciente que lo necesita, caracterizado porque

la ataxia es ataxia espinocerebelosa seleccionada de SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 y SCA10; y el profármaco de riluzol es de acuerdo con la siguiente fórmula:



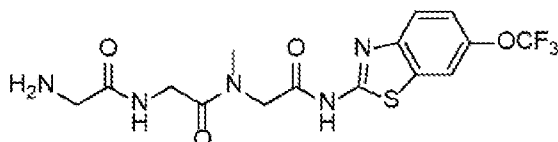
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

R₂₃ se selecciona del grupo que consiste de H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CCH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂OCH₂Ph, CH(OH)CH₃, CH₂Ph, CH₂(ciclohexilo), CH₂(4-OH-Ph), (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃NHC(NH₂)NH₂, CH₂(3-indol), CH₂(5-imidazol), CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CONH₂ y CH₂CH₂CONH₂.

2. El profármaco de riluzol para su uso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la ataxia es una ataxia asociada con expansiones repetidas GAG traducidas.

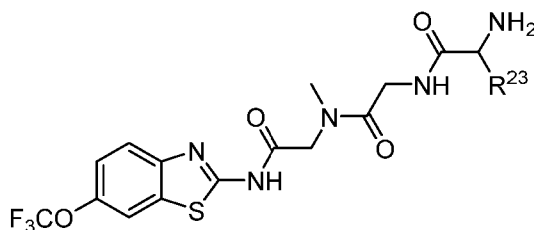
3. El profármaco de riluzol para su uso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la ataxia es una ataxia asociada con expansiones repetidas no traducidas en regiones no codificantes.

4. El profármaco de riluzol para su uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el profármaco de riluzol tiene la siguiente fórmula:



5. Un kit para su uso en el tratamiento de un paciente afectado por ataxia, caracterizado porque la ataxia es ataxia espinocerebelosa seleccionada de SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 y SCA10, comprendiendo el kit:

(a) un profármaco de riluzol que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

R₂₃ se selecciona del grupo que consiste de H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CCH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂OCH₂Ph, CH(OH)CH₃, CH₂Ph, CH₂(ciclohexilo), CH₂(4-OH-Ph), (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃NHC(NH₂)NH₂, CH₂(3-indol), CH₂(5-imidazol), CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CONH₂ y CH₂CH₂CONH₂.

(b) otro agente terapéutico.

6. El kit para el uso de la reivindicación 5, caracterizado porque el profármaco de riluzol tiene la siguiente fórmula:

