



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020011055-8 A2



(22) Data do Depósito: 04/12/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 17/11/2020

(54) Título: TETRATIOMOLIBDATO DE BIS-COLINA PARA TRATAR DOENÇA DE WILSON

(51) Int. Cl.: A61K 31/28; A61P 3/00.

(30) Prioridade Unionista: 04/10/2018 US 62/741,313; 04/12/2017 US 62/594,184; 09/05/2018 US 62/669,095; 10/04/2018 US 62/655,568; 22/03/2018 US 62/646,553; (...).

(71) Depositante(es): ALEXION PHARMA INTERNATIONAL OPERATIONS UNLIMITED COMPANY.

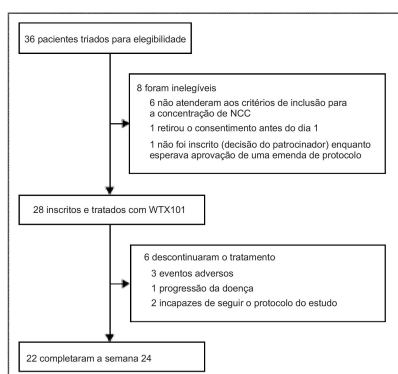
(72) Inventor(es): CARL BJARTMAR; KARL-HEINZ WEISS; MICHAEL SCHILSKY; FREDERICK ASKARI; ANNA CZLONKOWSKA; PETER FERENCI; PETER HEDERA; AFTAB ALA.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018083551 de 04/12/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/110619 de 13/06/2019

(85) Data da Fase Nacional: 02/06/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a métodos para tratar a Doença de Wilson com terapia com tetratiomolibdato de bis-colina. Os métodos podem incluir administrar 15 mg ou entre 30 e 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia a um paciente que exibe níveis corrigidos de NCC, alanina aminotransferase (ALT), hemoglobina, plaquetas, ou neutrófilos que atendem aos critérios especificados. Os métodos podem incluir modificar o tratamento, diminuir ou aumentar a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina, ou descontinuar o tratamento por um período de tempo.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
“TETRATIOMOLIBDATO DE BIS-COLINA PARA TRATAR DOENÇA DE WILSON”.

[0001] O presente pedido reivindica prioridade ao Pedido Provisório U.S. No. 62/594.184, depositado em 4 de dezembro de 2017; Pedido Provisório U.S. No. 62/646.553, depositado em 22 de março de 2018; Pedido Provisório U.S. No. 62/655.568, depositado em 10 de abril de 2018; Pedido Provisório U.S. No. 62/669.095, depositado em 9 de maio de 2018; Pedido Provisório U.S. No. 62/741.313, depositado em 4 de outubro de 2018; e Pedido Provisório U.S. No. 62/750.595, depositado em 25 de outubro de 2018, cada um dos quais é incorporado neste documento por referência na íntegra para todos os fins.

ANTECEDENTES

[0002] A Doença de Wilson (DW) é um distúrbio autossômico recessivo do metabolismo prejudicado do cobre (Cu). Mutações no gene ATP7B resultam em produção deficiente do transportador de Cu ATPase2, levando à incorporação prejudicada de Cu na ceruloplasmina, excreção biliar prejudicada de Cu, aumento do Cu livre e ligado à albumina, e acúmulo de Cu no fígado, cérebro e outros tecidos, com lesão e disfunção resultantes dos órgãos. A prevalência de DW é estimada em 1 em 30.000 pessoas, correspondendo a aproximadamente 10.000 indivíduos nos Estados Unidos e aproximadamente 15.000 na União Europeia.

[0003] A apresentação clínica típica da DW ocorre na adolescência até o início da idade adulta. A triagem genética e a correlação genótipo-fenótipo são complicadas por uma infinidade de mutações de ATP7B associadas; a maioria dos indivíduos com DW são heterozigotos compostos. Os sinais e sintomas iniciais de DW são predominantemente hepáticos (~ 40%), neurológicos (~ 40%) ou psiquiátricos (~ 20%), mas os pacientes geralmente desenvolvem doença hepática e

neuropsiquiátrica combinada. Os pacientes não tratados ou tratados inadequadamente têm morbidade progressiva, e a mortalidade geralmente é secundária à cirrose hepática descompensada e insuficiência hepática. O transplante de fígado é a única terapia eficaz para insuficiência hepática aguda associada à DW; outras causas de morte associadas à DW incluem malignidade hepática e deterioração neurológica com severa inanição.

[0004] O fígado representa um dos principais órgãos de armazenamento de Cu em humanos. Em pessoas saudáveis, a homeostase intracelular de Cu é fortemente regulada. O cobre é incorporado nas células pelo transportador 1 de Cu (CTR1) e, em seguida, transportado do CTR1 para chaperonas de Cu, tal como as chaperonas de Cu para o antioxidante 1, citocromo c oxidase, e superóxido dismutase. O cobre que acompanha a chaperona é entregue a uma enzima específica que requer Cu. Se quantidades excessivas de Cu aparecerem, o excesso de Cu está ligado à metalotioneína (MT) como Cu monovalente (Cu^+) via pontes de tiolato de Cu por abundantes resíduos de cisteína na MT, levando a uma desintoxicação de Cu através da redução de seu potencial redox.

[0005] Em pacientes com DW, a excreção de Cu é prejudicada devido à deficiência de ATPase2. Isso resulta em um acúmulo de Cu, principalmente no fígado e cérebro, mas também em outros órgãos. Dentro da capacidade tampão da MT, não existe toxicidade aparente do Cu porque a MT se liga firmemente ao Cu. No entanto, além da capacidade de tamponamento de Cu da MT, os íons Cu livres aparecem e essa quantidade excessiva de Cu intracelular livre desencadeia propriedades pró-oxidantes, levando a um aumento do risco de danos nos tecidos / órgãos com manifestações clínicas como um resultado. Supõe-se que a toxicidade do Cu na DW seja mediada pelo Cu livre ou fracamente ligado que não esteja firmemente ligado à MT devido à

sobrecarga de Cu.

[0006] As metas de tratamento na DDW concentram-se em compensar a excreção prejudicada de Cu causada pela deficiência de ATPase2. Os tratamentos atuais para DW são terapias gerais de quelação com D-penicilamina (CUPRIMINE®, Valeant Pharmaceuticals, DEPEN®, Meda Pharmaceuticals) e trientina (SYPRINE®, Aton Pharma, Inc.), que quelam não especificamente Cu e promovem a excreção urinária de Cu. Além disso, o zinco (Zn), que bloqueia a absorção dietária de Cu, é usado principalmente para tratamento de manutenção. O zinco prejudica a absorção de Cu pela indução de MT no trato gastrointestinal (GI).

[0007] O controle de doenças em pacientes com sintomas neurológicos no diagnóstico de DW é uma área de particular preocupação. Mais de um terço dos pacientes que apresentam sintomas neurológicos não apresenta melhora após 4 anos de tratamento com quelantes. Essa falha em responder à terapia de quelação com apresentação neurológica pode refletir em danos irreversíveis ao sistema nervoso. Além disso, em um estudo recente, aproximadamente 50% dos pacientes apresentaram sintomas neurológicos residuais, apesar dos anos de terapia com um agente modulador de Cu. Foi relatado um agravamento dos sintomas neurológicos no início do tratamento em aproximadamente 25% dos pacientes iniciados com penicilamina e trientina, e até 50% desses pacientes nunca se recuperaram. Acredita-se que o mecanismo por trás desse agravamento neurológico “paradoxal” seja uma mobilização de Cu a partir do fígado, levando a elevações de Cu no sangue e no sistema nervoso central, causando deterioração neurológica. Esta teoria é suportada por dados não clínicos.

[0008] Os fármacos atualmente disponíveis para o tratamento de DW têm altas taxas de descontinuação do tratamento devido a eventos

adversos e falhas no tratamento. Seus perfis de eventos adversos e esquemas de dosagem complicados levam à baixa adesão ao tratamento e altas taxas de falha no tratamento, uma grande preocupação em uma doença como a DW que requer tratamento por toda a vida.

[0009] Demonstrou-se que o tetratiomolibdato na forma de um sal de amônio fornece controle de Cu e melhora da função hepática após até mesmo uma dose única. A maioria dos testes clínicos e não clínicos de segurança e toxicidade para tratamentos à base de tetratiomolibdato foram realizados usando amônio como contraíon catiônico.

[0010] A absorção de fármaco de um agente ativo administrado por via oral pode ser influenciada por alimentos ingeridos antes ou depois da administração do agente ativo. Os alimentos podem influenciar a absorção de fármacos através de vários mecanismos. Os alimentos podem afetar a absorção interagindo com o agente ativo ou a formulação farmacêutica no trato gastrointestinal, estimulando o fluxo biliar, alterando o pH gastrointestinal, aumentando o fluxo sanguíneo esplâncnico, ou retardando o esvaziamento gástrico. Assim, a biodisponibilidade de um agente ativo pode ser afetada pela ingestão de alimentos dentro de cerca de 2 horas antes ou cerca de 1 hora após a administração de um agente ativo.

[0011] No entanto, é difícil prever, de novo, se um determinado agente ativo ou formulação farmacêutica exibirá um efeito alimentar. Além disso, mesmo se presente, o efeito alimentar para um agente ativo ou formulação farmacêutica pode resultar em um aumento ou uma diminuição da biodisponibilidade nas condições de alimentação em comparação com a administração de uma dose equivalente sob condições de jejum. Nos casos em que há um efeito alimentar substancial (isto é, a ingestão de alimentos antes ou após a administração da dose causa um aumento ou uma diminuição substancial na

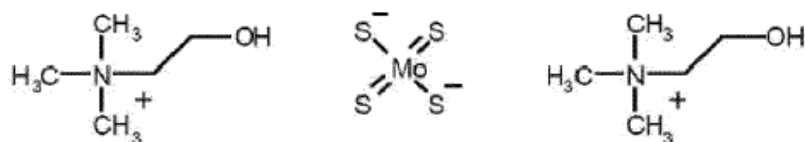
absorção do fármaco em relação à administração no estado de jejum), as formulações farmacêuticas administradas nas condições alimentadas não são bioequivalentes às mesmas formulações farmacêuticas administradas em condições de jejum.

[0012] Esta falta de bioequivalência pode ter profundas consequências clínicas. Por exemplo, a administração de uma composição farmacêutica com alimentos pode fornecer níveis plasmáticos no sangue perigosamente altos do agente ativo que resultam em efeitos adversos clínicos. Alternativamente, a administração de uma composição farmacêutica em condições de jejum pode fornecer uma dose eficaz, enquanto a administração da composição com alimentos pode fornecer níveis subterapêuticos no plasma sanguíneo do fármaco, de modo que a dose fornecida não seja eficaz.

[0013] Assim, é necessário desenvolver métodos para o tratamento da Doença de Wilson que sejam eficazes para melhorar o metabolismo de Cu, reduzir o Cu livre de tóxico, e manter os níveis normais de Cu para melhorar os sintomas dos pacientes, sem os efeitos colaterais associados aos tratamentos atualmente disponíveis.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0014] A presente descrição refere-se a métodos para o tratamento da Doença de Wilson com terapia com tetratiomolibdato de bis-colina. Em algumas modalidades, o tetratiomolibdato de bis-colina tem a estrutura:



[0015] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a métodos de tratamento da Doença de Wilson em um paciente através de administrar 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia ou uma vez por dia. Em algumas modalidades, a descrição refere-se a

métodos de tratamento da Doença de Wilson em um paciente, através de administrar 30 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente. Em outras modalidades, a descrição refere-se a métodos de tratamento da Doença de Wilson em um paciente, através de administrar 30 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, em que o paciente tem um ou mais dos seguintes: um $\text{NCC}_{\text{corrigido}}$ maior do que $2,3 \mu\text{m} / \text{L}$, nível de alanina aminotransferase (ALT) menor do que $80 \text{ IU} / \text{mL}$, nível de hemoglobina maior do que $8 \text{ g} / \text{dL}$, nível de plaquetas maior do que $30.000 / \mu\text{L}$, ou nível de neutrófilos maior do que $1.000 / \mu\text{L}$ ou $1 \times 10^3 / \mu\text{L}$.

[0016] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a métodos de modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson em tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, diminuindo a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina ou aumentando a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina.

[0017] Em um aspecto, a presente descrição fornece métodos para diminuir ou aumentar a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina em um paciente que exhibe um resultado de teste anormal, incluindo a descontinuidade opcional do tratamento por um período de tempo.

[0018] Em outro aspecto, a presente descrição fornece composições farmacêuticas para o tratamento da Doença de Wilson em um paciente compreendendo tetratiomolibdato de bis-colina. Em outro aspecto, a presente descrição fornece kits para o tratamento da Doença de Wilson, compreendendo pelo menos três conjuntos de unidades de dosagem farmacêutica; e instruções de uso.

[0019] Em outro aspecto, a presente descrição refere-se a métodos para o tratamento da Doença de Wilson em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar tetratiomolibdato de bis-colina em jejum. Em certos aspectos, o tetratiomolibdato de bis-colina é administrado como uma formulação revestida entericamente.

[0020] Em ainda outro aspecto, a presente descrição refere-se a métodos de tratamento da Doença de Wilson em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar tetratiomolibdato de bis-colina por cerca de 24 semanas ou mais, cerca de 36 semanas ou mais, cerca de 48 semanas ou mais, cerca de 60 semanas ou mais, cerca de 72 semanas ou mais, cerca de 84 semanas ou mais, cerca de 92 semanas ou mais, cerca de 120 semanas ou mais, cerca de 132 semanas ou mais, ou cerca de 144 semanas ou mais.

[0021] Em certas modalidades, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente em necessidade do mesmo. Em modalidades particulares, a composição farmacêutica compreendendo 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina é adequada para dosagem uma vez ao dia. Em outras modalidades, a composição farmacêutica é adequada para dosagem de dois em dois dias. Em ainda outras modalidades, a composição farmacêutica é uma composição farmacêutica de liberação retardada. Em ainda outras modalidades, a composição farmacêutica está na forma de um comprimido ou cápsula. Em ainda outras modalidades, a composição farmacêutica está na forma de um comprimido. Em modalidades particulares, a composição farmacêutica está na forma de um comprimido revestido entericamente.

[0022] Em certas modalidades da descrição, o paciente exibe uma redução no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 24 semanas de administração em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração, tal como uma redução de 20%, 35%, 50% ou 75% no $NCC_{\text{corrigido}}$, conforme medido após 24 semanas de administração, em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente, conforme medido antes da administração.

[0023] Em modalidades particulares da descrição, o paciente exibe

uma redução no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 48 semanas de administração em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração, tal como 20%, 35%, 50% ou 75% de redução no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 48 semanas de administração em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ no paciente conforme medido antes da administração.

[0024] Em modalidades particulares da descrição, o paciente exibe uma redução no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 72 semanas de administração em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração, tal como 20%, 35%, 50% ou 75% de redução no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 72 semanas de administração em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ no paciente conforme medido antes da administração.

[0025] Em certas modalidades, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente com necessidade do mesmo, em que 30, 45, 60, 75 ou 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina são administrados diariamente e o paciente tem um ou mais dos seguintes:

- a) um $NCC_{\text{corrigido}}$ maior do que $2,3 \mu\text{m} / \text{L}$,
- b) um nível de alanina aminotransferase (ALT) menor do que $80 \text{ IU} / \text{mL}$,
- c) um nível de hemoglobina maior do que $8 \text{ g} / \text{dL}$;
- d) um nível de plaquetas maior do que $30.000 / \mu\text{L}$; ou
- e) um nível de neutrófilos maior do que $1 \times 10^3 / \mu\text{L}$.

[0026] Em modalidades particulares, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente submetido ao tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, em que a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é reduzida quando o dito paciente exibe

um nível de alanina aminotransferase (ALT) pelo menos duas vezes superior ao nível de ALT exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina. Em certas modalidades, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; ou se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia.

[0027] Em outras modalidades, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente submetido ao tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, em que a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é reduzida quando o dito paciente exibe um nível de alanina aminotransferase (ALT) pelo menos duas vezes o limite superior do normal (ULN). Em ainda outras modalidades, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 30 mg de tetratiomolibdato de bis-

colina, a dose é reduzida para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; ou se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia. Em ainda outras modalidades, o ULN é de 30 a 45 IU / mL. Em modalidades mais particulares, o ULN é de 34 IU / mL. Em modalidades ainda mais particulares, o ULN é de 40 IU / mL.

[0028] Em modalidades particulares, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente submetido ao tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, em que a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é reduzida quando o dito paciente exibe um nível de hemoglobina de 70% ou menos do que o nível de hemoglobina exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina. Em certas modalidades, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 60

mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; ou se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia.

[0029] Em modalidades particulares, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente submetido ao tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, em que a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é reduzida quando o dito paciente exibe um nível de plaquetas de 70% ou menos do que o nível de plaquetas exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina. Em certas modalidades, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; ou se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia.

[0030] Em modalidades particulares, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente submetido ao tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, em que a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é reduzida quando o dito paciente exibe um nível de neutrófilos de 70% ou menos do que o nível de neutrófilos exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina. Em certas modalidades, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; ou se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, a dose é reduzida para 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia.

[0031] Em certas modalidades, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente submetido ao tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, em que a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é descontinuada quando o dito paciente exibe um nível de alanina aminotransferase (ALT) superior a cinco vezes o nível de ALT exibido ao iniciar o tratamento com

tetratiomolibdato de bis-colina, e uma vez que o dito paciente exibe um nível de ALT menor do que o dobro do nível exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o tratamento é retomado em 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados se o paciente estiver em uma dose de 15 mg em dias alternados de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina, ou 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, se o paciente estiver em uma dose diária de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o uso de tetratiomolibdato de bis-colina.

[0032] Em certas modalidades, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente submetido ao tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, em que a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é descontinuada quando o dito paciente exibe um nível de alanina aminotransferase (ALT) maior do que 200 IU / mL, e uma vez que o dito paciente exibe um nível de ALT menor do que o dobro do nível exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o tratamento é retomado com 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados, se o paciente estava uma dose de 15 mg em dias alternados de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina, ou 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, se o paciente estava sob uma dose de 15 a 90 mg uma vez ao dia de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina.

[0033] Em certas modalidades, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente submetido ao tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, em que a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é descontinuada quando o dito paciente

exibe um nível de hemoglobina inferior a 8 g / dL e, uma vez que o dito paciente exibe um nível de hemoglobina equivalente ao exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o tratamento é retomado com 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina, ou 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina.

[0034] Em certas modalidades, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente submetido ao tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, em que a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é descontinuada quando o dito paciente exibe níveis de plaquetas inferiores a 30.000 μ L e, uma vez que o dito paciente exibe um nível de plaquetas equivalente ao exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o tratamento é retomado com 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados se o paciente estiver em uma dose em dias alternados de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina, ou 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina.

[0035] Em certas modalidades, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente submetido ao tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, em que a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é descontinuada quando o dito paciente

exibe níveis de neutrófilos inferiores a $1,0 \times 10^3 / \mu\text{L}$, e uma vez que o dito paciente exibe um nível de neutrófilos equivalente ao exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o tratamento é retomado com 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados, se o paciente estava em uso de uma dose diária de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina, ou 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina.

[0036] Em certas modalidades, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente submetido ao tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, em que a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é descontinuada quando o dito paciente exibe um nível de bilirrubina superior a 2,4 mg / dL e alanina aminotransferase (ALT) superior a 120 IU / mL, e uma vez que o dito paciente exibe um nível de bilirrubina abaixo do limite superior do normal, o tratamento é retomado com 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados, se o paciente usava uma dose de 15 mg em dias alternados de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina, ou 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, se o paciente usava uma dose de 15 a 90 mg uma vez ao dia de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina.

[0037] Em certas modalidades, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson em um paciente submetido ao tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, em que a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é descontinuada quando o dito paciente

exibe um nível de bilirrubina superior a duas vezes o limite superior do normal para níveis de bilirrubina e alanina aminotransferase (ALT) superiores a três vezes o ULN para ALT e, uma vez que o dito paciente exibe um nível de bilirrubina abaixo do limite superior do normal, o tratamento é retomado em 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina, ou 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, se o paciente estava em uma dose diária de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina.

[0038] Em certas modalidades, a descrição fornece uma composição compreendendo tetratiomolibdato de bis-colina para uso em um método de tratamento da Doença de Wilson em um paciente. Em algumas modalidades, a composição é definida de acordo com qualquer uma das composições aqui descritas. Em algumas modalidades, a composição é para uso em qualquer um dos métodos aqui descritos. Em algumas modalidades, o paciente é definido como aqui descrito.

[0039] Em certas modalidades, a descrição é direcionada a uma composição farmacêutica de tetratiomolibdato de bis-colina para uso no tratamento da Doença de Wilson, em que a composição é administrada no estado de jejum. Em outras modalidades, a composição farmacêutica compreende 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina. Em ainda outras modalidades, a composição farmacêutica é um comprimido revestido entericamente.

[0040] Em certas modalidades, a descrição refere-se aos métodos acima de tratamento da Doença de Wilson, compreendendo administrar tetratiomolibdato de bis-colina a pacientes com Doença de Wilson e modificar o tetratiomolibdato de bis-colina para pacientes com Doença de Wilson, onde o paciente tem cirrose.

[0041] Em certas modalidades, a descrição refere-se aos métodos acima de tratamento da Doença de Wilson, compreendendo administrar

tetratiomolibdato de bis-colina a pacientes com Doença de Wilson e modificar o tetratiomolibdato de bis-colina para pacientes com Doença de Wilson, onde o paciente não tem cirrose.

[0042] Em modalidades particulares, a descrição refere-se aos métodos acima de tratamento da Doença de Wilson, compreendendo administrar tetratiomolibdato de bis-colina a pacientes com Doença de Wilson e modificar o tetratiomolibdato de bis-colina para pacientes com Doença de Wilson, em que o paciente exibe um ou mais fenótipos de Doença de Wilson selecionados a partir de tremor total, marcha total, distonia, agilidade e coordenação dos membros, e rigidez; preferencialmente em que o paciente exibe tremor total ou agilidade e coordenação dos membros, ou ambos. Em outras modalidades, a) o fenótipo de tremor total compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS), parte III, selecionada entre: tremor em repouso; tremor na cabeça; tremor postural - braços e tremor tipo bater de asas, tremor postural - pernas; tremor da mandíbula; b) o fenótipo de marcha total compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS), parte III, selecionadas a partir de: levantar da cadeira; postura - distonia do tronco, ataxia de postura, e parkinsonismo; marcha - distonia das pernas, ataxia e parkinsonismo; c) o fenótipo de distonia compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson de acordo com a parte da Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III, selecionadas a partir de: distonia oromandibular; distonia cervical; distonia de braço e mão; distonia do tronco; e marcha - distonia das pernas; d) o fenótipo de coordenação e agilidade dos membros compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson de acordo com a parte da Escala Unificada de Classificação da Doença de

Wilson (UDWRS) parte III selecionadas a partir de: toques nos dedos; movimentos alternados rápidos das mãos; escrita à mão; teste do dedo no nariz; e agilidade das pernas; e) o fenótipo de rigidez compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS), parte III, selecionadas a partir de braços, pernas e pescoço.

[0043] Em ainda outras modalidades, o a) fenótipo de tremor total é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 30 a 45; b) o fenótipo de marcha total é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 20 a 32; c) o fenótipo de distonia é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 15 a 28; d) o fenótipo de agilidade e coordenação dos membros é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 20 a 36; e e) o fenótipo de rigidez é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 10 a 20.

[0044] Em modalidades particulares, a descrição refere-se aos métodos acima de tratamento da Doença de Wilson, compreendendo administrar tetratiomolibdato de bis-colina a pacientes com Doença de Wilson e modificar o tetratiomolibdato de bis-colina para pacientes com Doença de Wilson, em que o paciente exibe uma manifestação neurológica de Wilson Doença de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III selecionada a partir de escrita à mão, agilidade das pernas, e uma combinação das mesmas. Em outras modalidades, o paciente exibe um escore para escrita à mão de acordo com UDWRS parte III de 2 a 4; um escore para agilidade das pernas de acordo com UDWRS parte III de 2 a 8; ou um escore para escrita à mão e agilidade das pernas, de acordo com UDWRS parte III de 4 a 12. Em ainda outras modalidades, o paciente exibe uma melhora em uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson de acordo com UDWRS parte III após a administração da composição. Em ainda outras modalidades, o paciente exibe

uma redução no escore UDWRS parte III de um ou mais de: a) 5 a 25 para o fenótipo de tremor total; b) 5 a 20 para o fenótipo de marcha total; c) 5 a 15 para fenótipo de distonia; d) 5 a 20 para o fenótipo de agilidade e coordenação dos membros; e e) 5 a 15 para o fenótipo de rigidez.

[0045] Em ainda outras modalidades, o paciente exibe uma ou mais de uma redução no escore UDWRS parte III para escrita à mão de 1 a 3; uma redução no escore UDWRS parte III para agilidade nas pernas de 1 a 6; e uma redução no escore UDWRS parte III para escrita à mão e agilidade das pernas de 2 a 9.

[0046] Em modalidades particulares, a descrição fornece uma composição como aqui descrita para uso no tratamento da Doença de Wilson, em que o paciente exibe um ou mais fenótipos da Doença de Wilson selecionados a partir de tremor total, marcha total, distonia, agilidade e coordenação dos membros, e rigidez; preferencialmente em que o paciente exibe tremor total ou agilidade e coordenação dos membros, ou ambos. Em outras modalidades, a) o fenótipo de tremor total compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III selecionadas a partir de: tremor em repouso, tremor na cabeça, braços - tremor postural e tremor do tipo bater de asas, postura - tremor nas pernas, tremor da mandíbula; b) o fenótipo de marcha total compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS), parte III, selecionadas a partir de: levantar da cadeira; postura - distonia do tronco, ataxia de postura, e parkinsonismo; marcha - distonia das pernas, ataxia e parkinsonismo; c) o fenótipo de distonia compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III, selecionadas a partir de: distonia oromandibular; distonia cervical;

distonia de braço e mão; distonia do tronco; e marcha - distonia das pernas; d) o fenótipo de agilidade e coordenação dos membros compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III selecionadas a partir de: toques nos dedos; movimentos alternados rápidos das mãos; escrita à mão; teste do dedo no nariz; e agilidade das pernas; e) o fenótipo de rigidez compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III, selecionadas a partir de braços, pernas e pescoço.

[0047] Em ainda outras modalidades, a) o fenótipo de tremor total é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 30 a 45; b) o fenótipo de marcha total é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 20 a 32; c) o fenótipo de distonia é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 15 a 28; d) o fenótipo de agilidade e coordenação dos membros é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 20 a 36; e e) o fenótipo de rigidez é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 10 a 20.

[0048] Em modalidades particulares, a descrição fornece uma composição como aqui descrita para uso no tratamento da Doença de Wilson, em que o paciente exibe uma manifestação neurológica da Doença de Wilson de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III selecionada a partir de escrita à mão, agilidade das pernas, e uma combinação das mesmas. Em outras modalidades, o paciente exibe um escore para escrita à mão de acordo com o escore UDWRS parte III de 2 a 4; um escore para a agilidade das pernas de acordo com o escore UDWRS parte III de 2 a 8; ou um escore para escrita à mão e agilidade das pernas, de acordo com o escore UDWRS parte III de 4 a 12. Em ainda outras modalidades,

o paciente exibe uma melhora em uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson de acordo com o escore UDWRS parte III após a administração da composição. Em ainda outras modalidades, o paciente exibe uma redução no escore UDWRS parte III de um ou mais de: a) 5 a 25 para fenótipo de tremor total; b) 5 a 20 para o fenótipo de marcha total; c) 5 a 15 para fenótipo de distonia; d) 5 a 20 para fenótipo de agilidade e coordenação dos membros; e e) 5 a 15 para o fenótipo de rigidez.

[0049] Em ainda outras modalidades, o paciente exibe uma ou mais de uma redução no escore UDWRS parte III para escrita à mão de 1 a 3; uma redução no escore UDWRS parte III para agilidade nas pernas de 1 a 6; e uma redução no escore UDWRS parte for para escrita à mão e agilidade das pernas de 2 a 9.

[0050] Em modalidades particulares, a descrição fornece uma composição como aqui descrita para uso no tratamento da Doença de Wilson, em que o paciente tem cirrose.

[0051] Em modalidades particulares, a descrição fornece uma composição como aqui descrita para uso no tratamento da Doença de Wilson, em que o paciente não tem cirrose.

[0052] Aspectos e modalidades adicionais serão evidentes a partir da descrição detalhada a seguir.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0053] A Figura 1 representa o Perfil de Ensaio.

[0054] A Figura 2 mostra alterações nas concentrações de $NCC_{\text{corrigido}}$ ao longo do tempo. As alterações a partir da linha de base são a média dos mínimos quadrados (SE) entre 19 e 25 pacientes em cada ponto no tempo. Um paciente descontinuou o tratamento na semana 23, mas dentro da janela especificada para inclusão da medida de $NCC_{\text{corrigido}}$ como um valor para a semana 24. Os valores p são versus a linha de base.

[0055] A Figura 3 mostra alterações na incapacidade e no estado neurológico ao longo do tempo. As alterações dos escores de linha de base da Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS parte II) (incapacidade; A) e escores parte III (sinais neurológicos; B) são a média dos mínimos quadrados (SE) entre 21 e 28 pacientes.

[0056] A Figura 4 mostra os níveis de $NCC_{\text{corrigido}}$ com tratamento com WTX101 uma vez ao dia.

[0057] A Figura 5 mostra as alterações nas medidas de estabilidade do fígado com o tratamento com WTX101 uma vez ao dia.

[0058] A Figura 6 mostra as alterações na incapacidade e nos sinais neurológicos com o tratamento com WTX101 uma vez ao dia.

[0059] A Figura 7 mostra o número de eventos adversos relatados (AEs) durante os períodos central e de extensão.

[0060] As Figuras 8A-8B representam as concentrações plasmáticas médias de erro padrão $\pm$ média de Mo total após a administração de uma dose única de 60 mg (2 x 30 mg) de comprimidos de WTX101 EC em jejum (tratamento A) e condição alimentada (tratamento B) e UC + PPI em jejum (tratamento C). Os dados são representados em eixos lineares (Figura 8A) e semilogarítmicos (Figura 8B).

[0061] A Figura 9 mostra os sintomas do estado neurológico de UDWRS (parte III) experimentados por pelo menos 50% dos pacientes na linha de base. Os dados são expressos como uma porcentagem de pacientes na população inscrita (N = 28).

[0062] As Figuras 10A-10B representam o escore do item de estado neurológico de UDWRS (parte III) para a população do estudo. A Figura 10A mostra itens com um escore máximo de 4. A Figura 10A mostra itens com um escore máximo de 8.

[0063] As Figuras 11A-11B representam o número de pacientes com alterações nos escores de itens do estado neurológico de UDWRS

(parte III) entre a linha de base e a semana 24. Os dados são de todos os pacientes com dados para o item em questão, incluindo aqueles com escore zero na linha de base ($n = 22$ em cada caso). A Figura 11A mostra itens com um escore máximo de 4. A Figura 11B mostra itens com um escore máximo de 8.

[0064] A Figura 12 representa o fluxo do paciente para o estudo de extensão.

[0065] A Figura 13 representa os níveis de NCC_{corr} para pacientes com e sem cirrose. Os níveis de NCC não foram corrigidos na linha de base, pois nenhum WTX101 havia sido recebido. BL, linha de base; LLN, limite inferior da faixa de referência normal ($0,8 \mu\text{mol} / \text{L}$); ULN, limite superior da faixa de referência normal ($2,3 \mu\text{mol} / \text{L}$); NCC_{corr} , cobre não ligado à ceruloplasmina, corrigido para a quantidade de cobre ligada no complexo de tetratiomolibdato-cobre-albumina; SEM, erro padrão da média.

[0066] A Figura 14 descreve os níveis de ALT para pacientes com e sem cirrose. ALT, alanina aminotransferase; BL, linha de base; SEM, erro padrão da média.

[0067] A Figura 15 mostra o escore MELD (severidade da doença hepática; faixa de escore 6 a 40) para pacientes com e sem cirrose. BL, linha de base; MELD, modelo para doença hepática terminal; SEM, erro padrão da média.

[0068] A Figura 16 mostra o escore de Nazer modificado (índice prognóstico; faixa de escore, 0 a 20) para pacientes com e sem cirrose.

[0069] A Figura 17A descreve os níveis de albumina para pacientes com e sem cirrose. A Figura 17B representa uma razão normalizada internacional para pacientes com e sem cirrose. BL, linha de base; INR, razão normalizada internacional; SEM, erro padrão da média.

[0070] A Figura 18 representa o tempo de coagulação do sangue, para pacientes com e sem cirrose. BL, linha de base; INR, razão

normalizada internacional; SEM, erro padrão da média.

[0071] As Figuras 19 representam UDWRS parte II (mede a incapacidade com base nas atividades da vida diária relatadas pelo paciente; faixa de escore 0 a 40) (Figura 19A) e parte III (mede o estado neurológico avaliado por um clínico (faixa de escore; 0 a 143) (Figura 19B). Escores mais altos indicam pior condição.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0072] Certos aspectos da presente descrição são baseados na descoberta surpreendente de que se pode reduzir eventos adversos associados ao tratamento da Doença de Wilson, administrando uma forma de dosagem de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina ou modificando uma dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina de modo a controlar a função hepática anormal no paciente. O sal amônio de tetratiomolibdato é geralmente administrado em dosagens maiores, por exemplo, 90 a 220 mg por dia. Brewer e outros, Initial Therapy of Patients with Wilson's Disease with Tetrathiomolybdate. Arch. Neurol. 48: 42 a 47 (1991). De acordo com a presente descrição, a administração de tetratiomolibdato de bis-colina nas mesmas dosagens ou em dosagens similares às dosagens de tetratiomolibdato de amônio geralmente conhecidas na técnica está associada a eventos adversos que os métodos da presente descrição reduzem.

[0073] A descrição fornece métodos para administrar uma dose terapêuticamente eficaz de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente que exibiu resultados de teste anormais após o paciente ter sido tratado com tetratiomolibdato de bis-colina. Como as anormalidades da função hepática podem ser indicativas de lesão hepática induzida por fármaco (hepatotoxicidade), é importante determinar se as anormalidades refletem lesão hepática ou apenas indicam toxicidade limitada que desaparecerá ao longo do tempo enquanto continua a tomar o fármaco. De acordo com a presente descrição, mesmo pacientes que exibem função

hepática anormal podem continuar tomando o tetratiomolibdato de bis-colina na mesma dose, ou continuar tomando o tetratiomolibdato de bis-colina em uma dose reduzida, opcionalmente após a descontinuação do tetratiomolibdato de bis-colina por um período de tempo. Este regime de administração tem a vantagem de maximizar o tempo na dose alvo completa do fármaco e, portanto, o potencial para um efeito terapêutico benéfico.

[0074] Os métodos da descrição incluem opcionalmente identificar a função hepática anormal em um paciente que recebe tetratiomolibdato de bis-colina, e monitorar os resultados dos testes hepáticos em um paciente que recebe uma dose reduzida de tetratiomolibdato de bis-colina. Em qualquer um dos métodos aqui descritos, o ALT pode ser elevado, por exemplo, para um nível superior a 34 IU / mL ou 64 IU / mL ou 170 IU / mL antes da redução da dose. Alternativamente, a hemoglobina pode diminuir, as plaquetas podem diminuir, ou os neutrófilos podem diminuir antes da redução da dose.

[0075] Os métodos da descrição incluem opcionalmente medir os níveis de cobre no corpo. Vários meios para medir os níveis de cobre no corpo são conhecidos na técnica. Em uma modalidade, as concentrações livres de cobre no ultrafiltrado sérico ou plasmático são medidas por espectrometria de massas acoplada indutivamente para auxiliar no diagnóstico e monitoramento da Doença de Wilson. Em outra modalidade, a concentração livre na urina é determinada. Em outra modalidade, a secreção biliar de cobre é determinada por medição da concentração de cobre nas fezes. Em outra modalidade, o teor de cobre do cabelo é determinado. Em uma outra modalidade, a quantidade de cobre livre no soro é determinada como a quantidade de cobre não ligado que circula no sangue, que é cobre não ligado por Ceruloplasmina. Será entendido que este é o cobre que é livre para se acumular no fígado e em outros órgãos. Em uma modalidade preferencial, o cobre

não ligado à ceruloplasmina ou NCC é determinado por espectrometria de massas acoplada indutivamente ou por outros métodos conhecidos na técnica. Em qualquer um dos métodos aqui descritos, o NCC_{corrigido} pode ser elevado, por exemplo, superior a 2,3 $\mu\text{m} / \text{L}$.

[0076] Embora as faixas para os resultados dos testes e níveis mencionados acima em indivíduos saudáveis possam variar dependendo das condições de teste e da metodologia do laboratório, sabe-se geralmente que os indivíduos saudáveis exibem o seguinte: níveis de ALT na faixa de 6 a 34 U / L, 9 a 34 U / L ou 6 a 41 U / L; hemoglobina na faixa de 11,6 a 16,4 g / dL, 13,6 a 18,0 g / dL ou 12,0 a 16,0 g / dL; plaquetas na faixa de 140 a 400 $\times 10^3 / \mu\text{l}$; neutrófilos na faixa de 1,96 a 7,23 $\times 10^3 / \mu\text{l}$; e bilirrubina na faixa de 0,2 a 1,2 mg / dL ou 0,10 a 1,10 mg / dL. Informação adicional sobre os métodos laboratoriais clínicos para diagnóstico e tratamento da Doença de Wilson é fornecida em European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: Wilson's Disease; Hepatology 56: 671 a 685 (2012), que é incorporado nesta descrição em sua totalidade.

[0077] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a métodos de tratamento da Doença de Wilson em um paciente, administrando 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia ou uma vez todo dia. A dose única diária pode ser administrada na forma de uma dose única, ou duas doses, opcionalmente duas doses divididas igualmente, ou três, quatro ou cinco doses. A dose pode ser entregue por via oral, intravenosa, intramuscular ou de qualquer outra maneira conhecida na técnica.

[0078] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a métodos de tratamento da Doença de Wilson em um paciente, através de administrar 30 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, em que o paciente tem um ou mais dos seguintes: um NCC_{corrigido} maior do que 2,3 $\mu\text{m} / \text{L}$, nível de alanina aminotransferase (ALT) menor do

que 80 IU / mL, nível de hemoglobina maior do que 8 g / dL, nível de plaquetas maior do que 30.000 / μ L, ou nível de neutrófilos maior do que 1.000 / μ L ou 1×10^3 / μ L. O paciente pode ter um NCC_{corrigido} maior do que 2,3 μ m / L e nível de alanina aminotransferase (ALT) menor do que 80 IU / mL, ou NCC_{corrigido} maior do que 2,3 μ m / L e nível de hemoglobina maior do que 8 g / dL ou qualquer outra combinação de dois ou mais desses parâmetros. Em algumas modalidades, um ou mais dos parâmetros serão medidos. Em uma modalidade, o NCC_{corrigido} é medido. Em outra modalidade, dois ou mais dos parâmetros são medidos. Em outra modalidade, todos os parâmetros são medidos.

[0079] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a métodos de tratamento da Doença de Wilson em um paciente, através de administrar 30 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, em que o paciente tem um ou mais dos seguintes: um NCC_{corrigido} maior do que 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5 μ m / L ou o limite superior do normal (ULN) do NCC_{corrigido}, um nível de alanina aminotransferase (ALT) menor do que 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 IU / mL ou duas vezes o limite superior do normal (ULN) de ALT, nível de hemoglobina maior do que 6, 7, 8, 9 ou 10 g / dL, nível de plaquetas maior do que 20.000, 25.000, 30.000, 35.000 ou 40.000 / μ L, ou nível de neutrófilos maior do que $0,5 \times 10^3$, 1×10^3 , $1,5 \times 10^3$, 2×10^3 ou $2,5 \times 10^3$ / μ L. Em certas modalidades, o paciente pode ter uma combinação de dois ou mais desses parâmetros. Em algumas modalidades, um ou mais dos parâmetros serão medidos. Em outra modalidade, o NCC_{corrigido} é medido. Em outras modalidades, dois ou mais dos parâmetros são medidos. Em ainda outras modalidades, todos são medidos.

[0080] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a métodos de modificação da administração de tetratiomolibdato de bis-colina para um paciente com Doença de Wilson submetido a tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, aumentando a dose diária de

tetratiomolibdato de bis-colina. Em algumas modalidades da descrição, a dose de tetratiomolibdato de bis-colina é aumentada em um paciente que exibe certos resultados de teste. Em algumas modalidades, a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é aumentada em incrementos de 15 mg. Em algumas modalidades, a descrição da dose diária é aumentada quando o paciente tem um ou mais dos seguintes: um $\text{NCC}_{\text{corrigido}}$ maior do que $2,3 \mu\text{m} / \text{L}$, nível de alanina aminotransferase (ALT) menor do que $80 \text{ IU} / \text{mL}$, nível de hemoglobina maior do que $8 \text{ g} / \text{dL}$, nível de plaquetas maior do que $30.000 / \mu\text{L}$, ou nível de neutrófilos maior do que $1.000 / \mu\text{L}$ ou $1 \times 10^3 / \mu\text{L}$. Em outras modalidades, a dose é aumentada quando o paciente tem um ou mais de: um $\text{NCC}_{\text{corrigido}}$ maior do que $2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5 \mu\text{m} / \text{L}$ ou o limite superior do normal (ULN) do $\text{NCC}_{\text{corrigido}}$, nível de alanina aminotransferase (ALT) menor do que $50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 \text{ IU} / \text{mL}$ ou duas vezes o limite superior do normal (ULN) de ALT, nível de hemoglobina maior do que $6, 7, 8, 9$ ou $10 \text{ g} / \text{dL}$, nível de plaquetas maior do que $20.000, 25.000, 30.000, 35.000$ ou $40.000 / \mu\text{L}$, ou nível de neutrófilos maior do que $0,5 \times 10^3, 1 \times 10^3, 1,5 \times 10^3, 2 \times 10^3$ ou $2,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$. O paciente pode ter $\text{NCC}_{\text{corrigido}}$ maior do que $2,3 \mu\text{mL}$, e nível de alanina aminotransferase (ALT) menor do que $80 \text{ IU} / \text{mL}$, ou $\text{NCC}_{\text{corrigido}}$ maior do que $2,3 \mu\text{mL}$ e nível de hemoglobina maior do que $8 \text{ g} / \text{dL}$, ou qualquer outra combinação de dois ou mais desses parâmetros. Em algumas modalidades, um ou mais dos parâmetros serão medidos. Em uma modalidade, o $\text{NCC}_{\text{corrigido}}$ é medido. Em outra modalidade, dois ou mais dos parâmetros são medidos. Em outra modalidade, todos os parâmetros são medidos. Em certas modalidades, a dose diária é aumentada em incrementos de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina. Em modalidades particulares, a dose diária é aumentada durante o início do tratamento, geralmente nos primeiros 3, 4, 5 ou 6 meses de tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina. Em certos aspectos da

descrição, a dose de um paciente é aumentada uma vez. Em outros aspectos da descrição, a dose de um paciente é aumentada duas vezes. Em ainda outros aspectos da descrição, a dose de um paciente é aumentada três vezes ou mais.

[0081] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a métodos para modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson submetido a tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, diminuindo a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina. Em algumas modalidades, a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é diminuída em incrementos de 15 mg. Em uma modalidade, a dose diária é diminuída administrando a dose em dias alternados. Em outra modalidade, a dose diária é diminuída administrando 15 mg em dias alternados, de modo que o paciente receba em média 7,5 mg de tetratiomolibdato de bis-colina por dia.

[0082] Em um aspecto, a presente descrição fornece métodos para diminuir a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina em um paciente que exibe um resultado de teste anormal. Em certos aspectos da descrição, a administração de tetratiomolibdato de bis-colina é temporariamente interrompida quando um paciente exibe determinados resultados de teste anormais, e retomada, opcionalmente em uma dose mais baixa, quando o paciente exibe melhores resultados de teste. Em uma modalidade, o teste é um teste de função hepática. Qualquer um dos testes de função hepática conhecidos na técnica pode ser empregado. Em uma modalidade, são utilizados os níveis de alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina. Em uma modalidade, o teste é um teste de supressão da medula óssea causada por excesso de remoção de cobre a longo prazo, levando à citopenia. Em uma modalidade, o nível de hemoglobina, nível de plaquetas ou nível de neutrófilos pode ser usado como o teste. Em uma modalidade, dois ou mais resultados de testes são usados. Em uma modalidade, vários testes são

usados. Em modalidades particulares, a dose é reduzida quando dois resultados de teste consecutivos são anormais.

[0083] Em certas modalidades, a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina em um paciente que exibe um resultado de teste anormal é reduzida em 15 mg, de modo que a dose de um paciente que tomava 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente antes do resultado de teste anormal seria diminuída para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados, a dose de um paciente que tomava 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente antes do resultado de teste anormal seria diminuída para 15 mg por dia, a dose de um paciente que tomava 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente antes do resultado de teste anormal seria diminuída para 30 mg diariamente, a dose de um paciente que tomava 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente antes do resultado de teste anormal seria diminuída para 45 mg por dia, a dose de um paciente que tomava 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente antes do resultado de teste anormal seria diminuída para 60 mg por dia, e a dose de um paciente que tomava 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes do resultado de teste anormal seria diminuída para 75 mg por dia. Em outras modalidades, a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina em um paciente que exibe um resultado de teste anormal é reduzida pela metade. Em ainda outras modalidades, a dose de tetratiomolibdato de bis-colina em um paciente exibindo um resultado de teste anormal, tomando 30 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente antes do resultado de teste anormal é reduzida para uma dose diária de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, e a dose de tetratiomolibdato de bis-colina em um paciente exibindo um resultado de teste anormal, recebendo 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente antes do resultado de teste anormal é reduzida para uma dose de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados.

[0084] Em modalidades particulares, a administração de tetratiomolibdato de bis-colina é temporariamente interrompida quando um paciente exibe certos resultados de teste anormais e retomada quando os resultados do teste atingem um limite específico. Em certas modalidades, a dosagem é interrompida quando dois resultados de teste consecutivos são anormais. Em outras modalidades, a dosagem é retomada quando dois resultados de teste consecutivos atendem a um limite específico. Em certas modalidades, a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é retomada no nível anterior à interrupção. Em outras modalidades, a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é retomada no nível de dosagem reduzido, como descrito acima. Em ainda outras modalidades da descrição, a dose diária é retomada em 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina. Em ainda outras modalidades da descrição, a dose diária é retomada em 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina se o paciente estava tomando de 30 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente antes do resultado de teste anormal. Em ainda outras modalidades da descrição, a dose é retomada em 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados se o paciente estava tomando 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente antes do resultado de teste anormal.

[0085] Um resultado de teste anormal pode ser definido em termos de um limite definido acima ou abaixo do qual a função hepática ou a função da medula óssea é considerada normal. Em um aspecto opcional, um limite superior do normal (ULN) é definido para um resultado de teste. Em um aspecto opcional, a dosagem é modificada quando um paciente exibe dois resultados de teste anormais consecutivos. A administração de tetratiomolibdato de bis-colina pode ser modificada devido a um resultado de teste maior do que o ULN, ou duas vezes o ULN, ou três vezes o ULN, ou quatro vezes o ULN, ou cinco vezes o ULN, ou qualquer múltiplo do ULN, ou devido a um teste da função

hepática maior do que qualquer múltiplo fracionário do ULN entre uma, duas, três, quatro ou cinco vezes o ULN. Em uma modalidade, a administração diária de tetratiomolibdato de bis-colina é reduzida quando o resultado do teste é duas a cinco vezes o ULN. Em uma modalidade, a administração diária de tetratiomolibdato de bis-colina é descontinuada quando o resultado do teste é superior a cinco vezes o ULN. Em outra modalidade, o teste de função hepática é ALT. Opcionalmente, a administração de tetratiomolibdato de bis-colina é retomada quando ALT é menor do que o dobro do ULN. Opcionalmente, a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é retomada em uma dosagem mais baixa quando ALT é menor do que o dobro do ULN. Em uma modalidade, o ULN e o limite inferior do normal (LLN) de ALT dependem do ensaio específico usado. Em uma modalidade, o ULN de ALT é 30 a 45 IU / mL ou 30 a 33 IU / mL ou 33 a 36 IU / mL ou 36 a 39 IU / mL ou 39 a 42 IU / mL ou 39 a 42 IU / mL ou 42 a 45 IU / mL. Em uma modalidade, o ULN de ALT é 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 ou 45 IU / mL, ou qualquer número fracionário entre eles. Em outra modalidade, o ULN de ALT é 34 IU / mL. Em outra modalidade, o ULN do ALT é de 40 IU / mL.

[0086] Em outro aspecto opcional, a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina é modificada quando um resultado hepático diminui abaixo da medição da linha de base do teste realizado antes do início da administração de tetratiomolibdato de bis-colina. Opcionalmente, essa linha de base é específica do paciente. Opcionalmente, essa linha de base é determinada por julgamento médico. Opcionalmente, essa linha de base é determinada pelos resultados de ensaios clínicos. Opcionalmente, a dosagem é modificada quando um paciente exibe dois resultados de testes anormais consecutivos. Em uma modalidade, o limite para modificar a dose de tetratiomolibdato de bis-colina é de 50% ou 60% ou 70% ou 80% ou 90% da linha de base ou qualquer

porcentagem entre elas. Em outra modalidade, o limite é de 65% ou 70% ou 75% da linha de base. Em uma modalidade, o limite é de 70% da linha de base. Em um aspecto opcional, a dose de tetratiomolibdato de bis-colina é modificada quando o nível de hemoglobina do paciente é menor do que 70% da hemoglobina de linha de base desse paciente. Em outro aspecto opcional, o limite é de 70% das plaquetas de linha de base ou 70% dos neutrófilos de linha de base.

[0087] Em um aspecto adicional, a dose de tetratiomolibdato de bis-colina é diminuída ou temporariamente interrompida quando o nível de hemoglobina do paciente é menor do que 6, 7, 8, 9 ou 10 g / dL. Ainda em outro aspecto, a dose de tetratiomolibdato de bis-colina é diminuída ou temporariamente interrompida quando o nível de hemoglobina do paciente é menor do que 8 g / dL. Em outro aspecto, a dose de tetratiomolibdato de bis-colina é diminuída ou temporariamente interrompida quando o nível de plaquetas é menor do que 20.000, 25.000, 30.000, 35.000 ou 40.000 / μ L. Ainda em outro aspecto, a dose de tetratiomolibdato de bis-colina é diminuída ou temporariamente interrompida quando o nível de plaquetas é menor do que 30.000 / μ L. Em ainda outro aspecto, a dose de tetratiomolibdato de bis-colina é diminuída ou temporariamente interrompida quando o nível de neutrófilos é menor do que $0,5 \times 10^3$, 1×10^3 , $1,5 \times 10^3$, 2×10^3 ou $2,5 \times 10^3$ / μ L. Em ainda outro aspecto, a dose de tetratiomolibdato de bis-colina é diminuída ou temporariamente interrompida quando o nível de neutrófilos é menor do que 1×10^3 / μ L. Opcionalmente, a dosagem é modificada quando um paciente exibe dois resultados de teste anormais consecutivos.

[0088] Em modalidades particulares, quando a dose de tetratiomolibdato de bis-colina é temporariamente interrompida, a dosagem é retomada quando o paciente exibe um ou mais dos seguintes: um nível de hemoglobina igual ou maior do que 6, 7, 8, 9 ou

10 g / dL; nível de plaquetas igual ou maior do que 20.000, 25.000, 30.000, 35.000 ou 40.000 / μ L; e / ou nível de neutrófilos igual ou maior do que $0,5 \times 10^3$, 1×10^3 , $1,5 \times 10^3$, 2×10^3 ou $2,5 \times 10^3$ / μ L. Em outras modalidades, quando a dose de tetratimolibdato de bis-colina é temporariamente interrompida, a dosagem é retomada quando o paciente apresenta um ou mais dos seguintes: nível de hemoglobina igual ou maior do que 8 g / dL; nível de plaquetas igual ou maior do que 30.000 / μ L; e / ou nível de neutrófilos igual ou maior do que 1×10^3 / μ L. Em outras modalidades, quando a dose de tetratimolibdato de bis-colina é temporariamente interrompida, a dosagem é retomada quando o paciente exibe níveis de linha de base de um ou mais de hemoglobina, plaquetas ou neutrófilos.

[0089] Uma pessoa versada na técnica entenderá que essa citação de testes de função hepática ou supressão de medula óssea não deve ser limitante. Outro teste de função hepática ou supressão da medula óssea pode ser realizado. Novos testes de função hepática ou supressão da medula óssea podem ser desenvolvidos e utilizados no lugar dos testes de função hepática atualmente descritos.

[0090] Em outro aspecto, a presente descrição fornece métodos para diminuir a dose diária de tetratimolibdato de bis-colina em um paciente que apresenta agravamento neurológico. Em uma modalidade, a agravamento neurológico é avaliada usando o escore UDWRS Parte III. Em uma modalidade, um escore UDWRS Parte III linha de base é determinado antes da administração de tetratimolibdato de bis-colina. Em uma modalidade, o agravamento neurológico é definido como um aumento no escore UDWRS Parte III acima da linha de base de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 pontos. Em outra modalidade, o agravamento neurológico é definido como um aumento no escore UDWRS Parte III acima da linha de base de 4, 5 ou 6. Em outra modalidade, o agravamento neurológico é definido como um aumento no escore UDWRS Parte III acima da linha

de base de 4 quando UDWRS Parte III de linha de base era menor do que 20. Em outra modalidade, o agravamento neurológico é definido como um aumento no escore UDWRS Parte III acima da linha de base de 6 quando UDWRS Parte III da linha de base foi 20 ou mais. Em um aspecto opcional, a modificação compreende descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina. Em um aspecto opcional, a modificação compreende, depois que o dito paciente não exibe mais agravamento neurológico, administrar uma dose modificada de tetratiomolibdato de bis-colina. Em um certo aspecto, um paciente não exibe mais agravamento neurológico quando é determinado que o escore UDWRS Parte III do dito paciente se estabilizou. Em uma modalidade, a dose modificada é uma dose reduzida. Em algumas modalidades, a dose modificada é metade da dose diária administrada antes que o paciente apresente agravamento neurológico. Em outras modalidades, a dose modificada é menor do que a dose diária administrada antes que o paciente apresente agravamento neurológico, tal como 15 mg a menos que a dose diária administrada antes que o paciente apresente agravamento neurológico. Em algumas modalidades, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados; se o paciente estava sob uma dose de 30 mg uma vez ao dia de tetratiomolibdato de bis-colina, 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, 15 a 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, 30 a 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; ou se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 90 mg de

tetratiomolibdato de bis-colina, 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia.

[0091] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao aumento ou diminuição da dose de tetratiomolibdato de bis-colina por um incremento fixo. Em uma modalidade, o método compreende administrar a um paciente um primeiro nível de dose compreendendo cerca de 15 a cerca de 90 mg por dia de tetratiomolibdato de bis-colina por um período de tempo, seguido pela administração de um segundo nível de dose compreendendo pelo menos cerca de 15 mg por dia menos tetratiomolibdato de bis-colina do que a quantidade de tetratiomolibdato de bis-colina no primeiro nível de dose por um segundo período de tempo. Em uma modalidade, o segundo nível de dose é de 15 mg em dias alternados. O nível de dose e a dose diária podem ser usados de forma intercambiável. Um nível de dose pode compreender uma, duas, três, quatro, cinco ou mais doses, administradas em momentos diferentes ou na mesma hora do dia. Uma dose pode opcionalmente ser um único comprimido ou dois comprimidos. Opcionalmente, uma dose pode ser fornecida como um comprimido, cápsula ou outra pílula. Opcionalmente, uma dose pode estar na forma líquida.

[0092] Em algumas modalidades, o primeiro nível de dose é 15 mg ou 30 mg ou 45 mg ou 60 mg ou 75 mg ou 90 mg. Em um aspecto opcional, o primeiro nível de dose pode ser maior do que 90 mg. Em algumas modalidades, o segundo nível de dose é 15 mg ou 30 mg ou 45 mg ou 60 mg ou 75 mg ou 90 mg. Em um aspecto opcional, o segundo nível de dose pode ser superior a 90 mg. Um versado na técnica entenderá que esta lista de níveis de dose não é limitante. Opcionalmente, a dose pode ser ajustada com base no peso do indivíduo. Opcionalmente, a dose pode ser ajustada medindo a biodisponibilidade do fármaco, tal como medindo a concentração sérica de tetratiomolibdato após a administração de tetratiomolibdato de bis-

colina. Opcionalmente, a dose pode ser ajustada medindo o cobre no soro do paciente. Opcionalmente, a dose pode ser ajustada medindo o $NCC_{\text{corrigido}}$.

[0093] Em uma modalidade, o primeiro nível de dose é 90 mg e o segundo nível de dose é 15 mg. Em uma modalidade, o primeiro nível de dose é 90 mg e o segundo nível de dose é 75 mg. Em outras modalidades, o primeiro nível de dose é 90 mg ou 75 mg ou 60 mg ou 45 mg e o segundo nível de dose é 15 mg menos do que o primeiro nível de dose. Em outra modalidade, o segundo nível de dose é 30 mg menos do que o primeiro nível de dose. Em outras modalidades, o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina é descontinuado entre o primeiro nível de dose e o segundo nível de dose. Em uma modalidade, o tratamento é descontinuado após um resultado de teste anormal. Em uma modalidade, o tratamento com o segundo nível de dose ocorre depois que o paciente não exibe resultado de teste anormal.

[0094] Em outro aspecto, a presente descrição fornece composições farmacêuticas para o tratamento da Doença de Wilson em um paciente compreendendo tetratiomolibdato de bis-colina. Certas composições farmacêuticas de tetratiomolibdato de bis-colina são fornecidas pela Patente U.S. No. 7.189.865, que é incorporada por referência em sua totalidade. As composições farmacêuticas são descritas geralmente por Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22^a edição (2012).

[0095] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende tetratiomolibdato de bis-colina e um segundo ingrediente farmaceuticamente ativo. Em uma modalidade, o segundo ingrediente farmaceuticamente ativo é o zinco. O zinco pode ser fornecido como acetato de zinco ou sulfito de zinco. Em uma modalidade, o segundo ingrediente farmaceuticamente ativo é o sal de tetratiomolibdato que não o sal bis-colina. Opcionalmente, o segundo ingrediente

farmaceuticamente ativo é o tetratiomolibdato de amônio. Em outra modalidade, o segundo ingrediente farmaceuticamente ativo é quelante de cobre. Em uma modalidade opcional, o segundo ingrediente farmaceuticamente ativo é 2,3,2-tetramina ou D-penicilamina.

[0096] Em algumas modalidades, as composições e métodos da descrição referem-se a sais de tetratiomolibdato que não um sal bis-colina de tetratiomolibdato. Em algumas modalidades, o sal tetratiomolibdato é um sal de tetratiomolibdato e qualquer contraíon farmaceuticamente aceitável. Os contraíons exemplificativos incluem, sem limitação, amônio, colina e acetilcolina. O contraíon pode ser, por exemplo, um ácido orgânico carregado positivamente. A dosagem é ajustada de acordo com o peso molecular do sal.

[0097] Em outro aspecto, a presente descrição fornece kits para o tratamento da Doença de Wilson, compreendendo pelo menos três conjuntos de unidades de dosagem farmacêutica; e instruções de uso. Em uma modalidade, o kit compreendendo comprimidos suficientes para um curso de tratamento de 7 dias ou 30 dias ou 90 dias com instruções de uso. Em uma modalidade, as instruções de uso indicam teste das funções hepáticas e limites para aumentar ou diminuir o número de unidades de dosagem farmacêuticas ou unidades fracionárias da unidade de dosagem farmacêutica a serem administradas diariamente. Em uma modalidade, o kit compreende ainda comprimidos de zinco. Em uma modalidade, o kit compreende ainda um quelante de cobre que não o tetratiomolibdato de bis-colina. Em outro aspecto, a presente descrição fornece composições para uso em qualquer um dos métodos da descrição. Em outro aspecto, a presente descrição fornece composições para uso na fabricação de um medicamento para uso em qualquer um dos métodos da descrição.

[0098] Para administração oral, as composições farmacêuticas da presente descrição podem assumir a forma de formas sólidas de dose,

por exemplo, comprimidos (formas ingeríveis e mastigáveis), cápsulas ou cápsulas de gel, preparadas por meios convencionais com excipientes e carreadores farmacologicamente aceitáveis, tal como agentes ligantes (por exemplo, amido de milho pré-gelatinizado, polvvinil pirrolidona, hidroxipropil metil celulose e similares), enchimentos (por exemplo, lactose, celulose microcristalina, fosfato de cálcio, e similares), lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco, sílica e similares), agentes desintegrantes (por exemplo, amido de batata, amido glicolato de sódio e similares), agentes umectantes (por exemplo, lauril sulfato de sódio) e similares. Tais comprimidos também podem ser revestidos por métodos bem conhecidos na técnica.

[0099] A dose administrada pode ser ajustada de acordo com a idade, peso e condição do paciente, bem como a via de administração, forma e regime de dosagem e o resultado desejado. Em algumas modalidades, as doses administradas ao indivíduo são tituladas até que um desfecho desejado seja alcançado.

[0100] As composições descritas acima podem ser administradas nas formas de dosagem como descrito acima em doses únicas ou divididas de uma a quatro vezes ao dia.

[0101] Podem ser preparadas unidades de dosagem incluindo comprimidos, cápsulas e comprimidos ovais, de vários tamanhos, por exemplo, de cerca de 2 a 10000 mg em peso total, contendo uma ou ambas as substâncias ativas nas faixas descritas acima, sendo o restante um carreador fisiologicamente aceitável de outros materiais de acordo com a prática farmacêutica aceita. Esses comprimidos podem, é claro, ser classificados para fornecer doses fracionárias. As cápsulas de gelatina podem ser formuladas de maneira similar.

[0102] Em algumas modalidades, o tetratimolibdato de bis-colina é fornecido na mesma unidade de dosagem na forma de uma unidade de dosagem divisível. Por exemplo, em algumas modalidades, um

comprimido marcado pode fornecer a unidade de dosagem. Sob a direção de um médico ou outro profissional médico, o indivíduo pode ser direcionado para tomar uma porção da unidade de dosagem, onde uma porção fornecerá o nível de dosagem desejado para um determinado intervalo. No intervalo a seguir, o paciente pode ser instruído a tomar duas ou mais porções da unidade de dosagem, onde as duas ou mais porções fornecerão o nível de dosagem desejado para esse intervalo.

[0103] As formulações líquidas também podem ser preparadas dissolvendo ou suspendendo uma ou a combinação de substâncias ativas em um veículo líquido convencional aceitável para administração farmacêutica, de modo a fornecer a dosagem desejada em uma a quatro colheres de chá.

[0104] Tais formas de dosagem podem ser administradas ao paciente em um regime de uma a quatro doses por dia.

[0105] Certos aspectos da descrição são baseados na descoberta surpreendente de que a administração de tetratiomolibdato de bis-colina em condições alimentadas resulta em uma diminuição de 60% a 75% na absorção em comparação com a administração de tetratiomolibdato de bis-colina em condições de jejum. Em um aspecto da descrição, o tetratiomolibdato de bis-colina é administrado em jejum a um paciente que sofre de Doença de Wilson. Em outras modalidades, o tetratiomolibdato de bis-colina é administrado após jejum noturno. Em ainda outras modalidades, o tetratiomolibdato de bis-colina é administrado com o estômago vazio, após um jejum de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 horas. Em certas modalidades, o tetratiomolibdato de bis-colina é administrado como uma formulação revestida entericamente.

[0106] Todas as características descritas neste documento (incluindo quaisquer reivindicações, resumo e desenhos), e / ou todas as etapas de qualquer método assim descrito, podem ser combinadas com qualquer um dos aspectos acima em qualquer combinação, exceto as

combinações em que: pelo menos algumas dessas características e / ou etapas são mutuamente exclusivas. Especificamente, qualquer um dos agentes ativos e composições aqui descritos pode ser usado em qualquer um dos métodos de tratamento descritos. Qualquer e todas essas combinações são explicitamente consideradas como fazendo parte da invenção.

[0107] Conforme usado neste documento, os seguintes termos terão os seguintes significados:

[0108] “Tetratiomolibdato de bis-colina” refere-se ao sal bis-colina de tetratiomolibdato ou suas composições farmacêuticas. O tetratiomolibdato de bis-colina também é conhecido como tetratiomolibdato de colina ou ATN-224 ou WTX101 ou WTX-101 ou DECUPRATE™. “DW” refere-se à Doença de Wilson.

[0109] “QOD” ou “quaque altera die” refere-se à administração de um tratamento em dias alternados, por exemplo, entende-se na técnica que 15 mg QOD indica a administração de uma dose de 15 mg em dias alternados. “QD” ou “quaque die” refere-se à administração de tratamento uma vez ao dia, por exemplo, 15 mg QD é entendido na técnica como a indicação de administração de uma dose de 15 mg uma vez ao dia. “SoC” refere-se ao padrão de cuidado.

[0110] “Resultados de testes consecutivos” ou “resultados anormais de testes consecutivos” refere-se aos resultados de duas ou mais medições do mesmo parâmetro, realizadas em dois momentos diferentes. Em certas modalidades, as ditas medições são feitas com uma semana de intervalo. Em outras modalidades, as ditas medições são feitas com duas semanas de intervalo.

[0111] “Cobre Acoplado à Ceruloplasmina” ou “NCC” refere-se à concentração de cobre livre no soro. No plasma, o cobre é ou ligado à ceruloplasmina, ou mais frouxamente ligado a outras proteínas plasmáticas, tal como albumina ou peptídeos circulantes menores O

cobre frouxamente ligado e não ligado à ceruloplasmina (ou seja, cobre não ligado à ceruloplasmina, ou NCC) é às vezes chamado de cobre “livre”. Na situação saudável (isto é, aqueles sem Doença de Wilson), geralmente mais de 70% do cobre no plasma total está ligado à ceruloplasmina. Devido à Doença de Wilson, os níveis de cobre ligados à ceruloplasmina são tipicamente baixos na Doença de Wilson e podem explicar os baixos níveis totais de cobre no plasma observados em pacientes com Doença de Wilson. No entanto, quando o cobre livre (ou seja, não ligado à ceruloplasmina) é calculado subtraindo-se o cobre da ceruloplasmina do nível total de cobre no soro, geralmente é encontrado um valor acima do limite superior do normal ($> 15 \text{ mg / dL}$). Em pacientes com Doença de Wilson não tratados, os níveis de NCC são tipicamente superiores a $25 \text{ } \mu\text{g / dL}$. Para calcular o nível de NCC (em $\mu\text{g / dL}$), a ceruloplasmina (em mg / dL) é multiplicada por 3; esse valor é subtraído do nível total de cobre no soro (em $\mu\text{g / dL}$).

[0112] “NCC_{corrigido}” ou “NCC_{corr}” refere-se ao NCC corrigido para o cobre contido nos complexos tetratiomolibdato-cobre-albumina. Métodos exemplificativos para determinar NCC_{corr} são fornecidos por Weiss e outros, *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2: 869 a 876 (2017), que é incorporado a esta descrição em sua totalidade. Mecanismos de incorporação de cobre na ceruloplasmina são descritos por Hellman e outros, *Bio. Chem.* 48: 46632-38 (2002).

[0113] “Modelo para doença hepática em estágio terminal” ou “MELD” refere-se a um sistema de escore para avaliar a severidade da doença hepática crônica. O MELD usa os valores do indivíduo para bilirrubina sérica, creatinina sérica e a razão normalizada internacional para o tempo de protrombina (INR) para prever a sobrevida. Ele é calculado de acordo com a seguinte fórmula: $\text{MELD} = 3,78 \times \ln [\text{bilirrubina sérica (mg / dL)}] + 11,2 \times \ln [\text{INR}] + 9,57 \times \ln [\text{creatinina sérica (mg / dL)}] + 6,43$.

[0114] “Escore Nazer Modificado” refere-se a uma avaliação do estado do fígado e consiste de um composto de 5 parâmetros laboratoriais: aspartato aminotransferase, razão normalizada internacional, bilirrubina, albumina, e contagem de glóbulos brancos. O escore tem uma faixa total de 0 a 20, e valores mais baixos indicam melhora.

[0115] “Índice de fibrose-4 / elastografia transiente” ou “Índice FIB-4” refere-se a uma fórmula usada para prever fibrose hepática com base em valores bioquímicos padrão (ALT, aspartato aminotransferase, e contagem de plaquetas) e idade.

[0116] “Elastografia transiente” refere-se a um método de imagiologia não invasivo que avalia o grau de fibrose hepática ou depósitos de gordura no fígado, determinando a velocidade das ondas sonoras através do fígado, utilizando um ultrassom.

[0117] “Ceruloplasmina” refere-se a uma enzima ferroxidase que em humanos é codificada pelo gene CP. A ceruloplasmina é a principal proteína transportadora de cobre no sangue e, além disso, desempenha um papel no metabolismo do ferro.

[0118] “Cobre total e molibdênio total” ou “análise de Cu total e Mo total” refere-se à medição da concentração total de cobre e da concentração total de molibdênio (Mo) no soro de um paciente.

[0119] “Perfil de Especificação” refere-se ao perfil de Mo, Cu e complexo de proteínas com cromatografia de exclusão por tamanho.

[0120] “Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson” ou “UDWRS” refere-se a uma escala de classificação clínica projetada para avaliar as manifestações neurológicas da DW que geralmente podem ser divididas em três síndromes de distúrbios do movimento: a. Distônico, b. atáxico e c. síndrome parkinsoniana. UDWRS compreende três partes: UDWRS Parte I (consciência, item 1), UDWRS Parte II (uma revisão do histórico dos itens de atividades diárias [incapacidade], itens 2 a 11) e UDWRS Parte III (um exame neurológico, itens 12 a 34). Os

UDWRS Parte I e Parte III normalmente são avaliados por um neurologista. O UDWRS Parte II normalmente é relatado pelo indivíduo ou família. O UDWRS é descrito por Cztonkowska A e outros., Neurol Neurochir Pol 41: 1 a 12 (2007), que é incorporado nesta descrição em sua totalidade.

[0121] “Escala de Impressão Clínica Global - Severidade” ou “CGI-S” refere-se a uma escala de 7 pontos que exige que o clínico avalie a severidade da doença do indivíduo no momento da avaliação, em relação à experiência anterior do clínico com indivíduos que têm o mesmo diagnóstico. Considerando a experiência clínica total, um indivíduo é avaliado quanto à severidade da doença no momento da classificação como: 1, normal, de modo algum doente; 2, limítrofe doente; 3, levemente doente; 4, moderadamente doente; 5, acentuadamente doente; 6, severamente doente; ou 7, extremamente doente.

[0122] “Escala de Impressão Clínica Global - Melhoria” ou “CGI-I” refere-se a uma escala de 7 pontos que exige que o clínico avalie quanto a doença do indivíduo melhorou ou piorou em relação a um estado de linha de base no início da intervenção e classificado como: 1, muitíssimo melhor; 2, muito melhor; 3, minimamente melhor; 4, nenhuma alteração; 5, minimamente pior; 6, muito pior; ou 7, muitíssimo pior.

[0123] “Escala Breve de Classificação Psiquiátrica-24” ou “BPRS-24” refere-se a um instrumento de 24 itens que permite ao examinador medir a severidade das manifestações psiquiátricas. A BPRS-24 avalia 24 sintomas psiquiátricos. A presença e a severidade dos sintomas psiquiátricos são classificadas em uma escala Likert que varia de 1 (não presente) a 7 (extremamente severo). A BPRS-24 pode ser realizada por um médico treinado.

[0124] “EuroQoL 5 dimensões” ou “EQ-5D” refere-se a testes que consistem do Sistema Descritivo EQ-5D-5L e da Escala Analógica Visual EQ. O sistema descritivo compreende 5 dimensões (mobilidade,

autocuidado, atividades habituais, dor / desconforto, e ansiedade / depressão), cada uma com 5 níveis de severidade (sem problemas / problemas leves / moderados / severos / extremos). Para o escore no Sistema Descritivo EQ-5D-5L, solicita-se ao entrevistado que indique seu estado de saúde marcando (ou colocando uma cruz) na caixa contra a afirmação mais apropriada em cada uma das 5 dimensões. Essa decisão resulta em um número de 1 dígito que expressa o nível selecionado para essa dimensão. Os dígitos para 5 dimensões podem ser combinados em um número de 5 dígitos que descreve o estado de saúde do entrevistado.

[0125] “Questionário de satisfação com o tratamento medicamentoso” ou “TSQM-9” refere-se a um escore usado para avaliar o nível geral de satisfação ou insatisfação com os medicamentos que os pacientes estão tomando. Essa escala composta é composta por 2 itens na pesquisa TSQM-9: Qual é o seu grau de satisfação com o fato de as coisas boas sobre este fármaco superarem as ruins? Levando tudo em consideração, qual o seu grau de satisfação ou insatisfação com este medicamento?

[0126] “Três sintomas mais problemáticos” refere-se aos três sintomas mais problemáticos de um indivíduo. Cada indivíduo, ou indivíduo e cuidador, identifica seus três sintomas mais problemáticos, e estes são documentados por escrito, bem como o impacto que esses sintomas têm em suas atividades da vida diária. Os três sintomas mais problemáticos são registrados através de fita de vídeo de indivíduos que consentem, quando possível e apropriado.

[0127] “Teste de caminhada cronometrada 25F” refere-se a um teste quantitativo de desempenho da mobilidade e da função das pernas com base em uma caminhada cronometrada de 25 pés. O indivíduo é direcionado para uma extremidade de um percurso de 25 pés claramente marcado e é instruído a andar 25 pés o mais rápido possível, mas

com segurança. O tempo é calculado desde o início da instrução para o início e termina quando o indivíduo atingir a marca de 25 pés. A tarefa é imediatamente administrada novamente, fazendo com que o indivíduo volte pela mesma distância. O escore para o teste de caminhada cronometrada 25F é a média dos 2 ensaios. Os indivíduos podem usar dispositivos auxiliares ao realizar esta tarefa.

[0128] “Teste dos nove pinos nos buracos” ou “9-HPT” refere-se a um teste quantitativo breve e padronizado da função da extremidade superior. As mãos dominantes e não dominantes são testadas duas vezes. O indivíduo está sentado em uma mesa com um pequeno recipiente raso com 9 pinos e um bloco de madeira ou plástico contendo 9 buracos vazios. Em um comando de partida, quando um cronômetro é iniciado, o indivíduo pega os 9 pinos 1 de cada vez o mais rápido possível, coloca-os nos 9 buracos e, quando estão nos buracos, os remove novamente o mais rápido possível 1 de cada vez, substituindo-os no recipiente raso. Dois ensaios consecutivos com a mão dominante são imediatamente seguidos por 2 ensaios consecutivos com a mão não dominante. O escore para o 9-HPT é a média dos 4 ensaios.

[0129] “Teste de interferência de Stroop não verbal” refere-se a uma medida eficaz do funcionamento executivo, a capacidade de planejar, aplicar conhecimento, e tomar decisões. Na psicologia, o efeito Stroop é uma demonstração de interferência no tempo de reação de uma tarefa. Não há comunicação verbal durante este teste. O teste é ensinado com instruções não verbais, usando gestos e demonstração.

[0130] “Teste de amplitude de dígitos” refere-se a um teste medido para recuperação de ordem direta e inversa (para trás) de sequências de dígitos e sequenciamento de amplitude de dígitos. As sequências de dígitos são apresentadas começando com um comprimento de 2 dígitos e 2 tentativas são apresentadas com um comprimento crescente da lista. O teste para quando o indivíduo falha em relatar com precisão a

tentativa com 1 comprimento de sequência ou quando o comprimento máximo da lista é atingido (9 dígitos, 8 para trás).

[0131] “Evento adverso” refere-se a qualquer ocorrência médica desagradável em um indivíduo sob investigação clínica administrado com um produto farmacêutico, o qual não tem necessariamente uma relação causal com este tratamento. Um evento adverso pode, portanto, ser desfavorável e / ou sinal não intencional (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma, ou doença associada temporalmente ao uso de um fármaco sob investigação, relacionado ou não ao fármaco sob investigação. Resultados laboratoriais anormais clinicamente significativos ou outros exames, incluindo os resultados do exame neurológico, são relatados como eventos adversos. O versado na técnica exercerá seu julgamento médico e científico ao decidir se um achado laboratorial anormal ou outra avaliação anormal é clinicamente significativa. Qualquer teste anormal que seja determinado como um erro não exige que o relatório seja um evento adverso.

[0132] A severidade de todos os eventos adversos é classificada de acordo com os Critérios de terminologia comum para eventos adversos (CTCAE). Esses critérios podem ser encontrados em <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>. Para os eventos adversos não listados em CTCAE, é utilizado o seguinte sistema de classificação: Leve (CTCAE Grau 1): Sintomas transientes, percepção de sinal / sintoma, mas facilmente tolerável e sem interferência nas atividades diárias do indivíduo. Moderado (CTCAE Grau 2): Sinais / sintomas marcados que interferem nas atividades habituais do indivíduo, mas ainda aceitáveis. Severo (CTCAE Grau 3): Sinais / sintomas incapacitantes que causam interferência considerável nas atividades diárias do indivíduo, inaceitável. Risco de vida (CTCAE Grau 4): Evento adverso com risco de vida ou incapacitante. Morte (CTCAE Grau 5): Evento adverso relacionado à morte.

[0133] “Reação adversa (do fármaco)” refere-se a todas as respostas nocivas e não intencionais a um fármaco relacionadas a qualquer dose, que devem ser consideradas uma reação adversa ao fármaco. “Respostas” a um fármaco significa que uma relação causal entre um fármaco e um evento adverso é pelo menos uma possibilidade razoável, isto é, a relação não pode ser descartada.

[0134] “Reação adversa inesperada ao fármaco” refere-se a uma reação adversa, cuja natureza ou severidade não é consistente com as informações aplicáveis do produto.

[0135] “Propriedades farmacológicas” refere-se à absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um fármaco que deveria ser considerada.

[0136] “Eventos adversos de interesse especial” refere-se a qualquer novo sintoma neurológico ou agravamento clinicamente significativo de um sintoma neurológico em andamento após o início da terapia com o fármaco do estudo que será designado como um AESI, seja sério ou não.

[0137] “Eventos adversos sérios” refere-se a um evento adverso ou reação adversa que resulta em qualquer um dos seguintes resultados: morte ou evento adverso com risco de vida, requer hospitalização ou prolongamento das hospitalizações existentes, uma incapacidade persistente ou significativa ou perturbação substancial da capacidade de realizar funções normais da vida, uma anomalia congênita / defeito de nascimento ou um evento médico importante.

[0138] Um evento adverso ou reação adversa é considerado “fatal” se, em vista do Investigador ou do Patrocinador, sua ocorrência colocar o indivíduo em risco imediato de morte. Não inclui um evento que, se tivesse ocorrido de forma mais severa, poderia ter causado a morte.

[0139] Qualquer internação hospitalar com pelo menos 1 pernoite será considerada uma internação hospitalar. Uma visita à sala de

emergência sem internação hospitalar não será registrada como SAE sob esse critério, nem a hospitalização por um procedimento agendado ou planejado antes da assinatura do consentimento informado. No entanto, complicações inesperadas e / ou prolongamento da hospitalização que ocorrem durante a cirurgia eletiva devem ser registradas como eventos adversos e avaliadas quanto à severidade. A internação no hospital por razões sociais ou situacionais (ou seja, não há lugar para ficar, morar longe demais para visitas hospitalares) não é considerada internação hospitalar.

[0140] Eventos médicos importantes que podem não resultar em morte, com risco de vida ou que requerem hospitalização podem ser considerados SAE quando, com base em julgamentos médicos apropriados, podem comprometer o indivíduo e exigir intervenção médica ou cirúrgica para evitar um dos resultados listados acima. Exemplos de tais eventos médicos incluem broncoespasmo alérgico que requer tratamento intensivo em uma sala de emergência ou em casa, discrasias sanguíneas ou convulsões que não resultam em hospitalizações de pacientes internados, ou o desenvolvimento de dependência de fármacos.

[0141] “Histórico Médico” refere-se a informações sobre medicações anteriores e concomitantes, diagnósticos, condições, e cirurgias anteriores e atuais, consideradas significativas, uso de tabaco, álcool e drogas.

[0142] “Avaliações laboratoriais clínicas” ou “medidas laboratoriais clínicas” incluem química, hematologia, coagulação e exame de urinalise (com microscopia).

[0143] “Parâmetros do eletrocardiograma” referem-se à frequência cardíaca, intervalo RR, intervalo PR, largura QRS, e intervalo QT.

[0144] “Sinais Vitais” referem-se a frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória, temperatura e peso.

[0145] “Exame físico” refere-se a uma avaliação do seguinte: aparência geral, respiratória, cardiovascular, abdominal, pele, cabeça e pescoço (incluindo orelhas, olhos, nariz e garganta), gânglios linfáticos, tireoide e músculo-esquelético (incluindo coluna e extremidades). A escala unificada de classificação da Doença de Wilson Parte III é o exame neurológico usado neste estudo.

[0146] O termo “escore”, conforme usado aqui, refere-se a um valor relativo, nível, força ou grau de um resultado de ensaio. Ele pode ser criado artificialmente por um versado na técnica ou usando um algoritmo, algumas vezes usando amostras com analitos conhecidos, opcionalmente usando amostras com concentrações ou titulações conhecidas dos analitos conhecidos. Ele pode ser um número atribuído manualmente por um versado na técnica ou gerado com uma fórmula ou algoritmo. Também pode ser um símbolo, por exemplo, “-”, “+” ou “++”. Um escore pode ser gerado a partir do cálculo com uma fórmula ou algoritmo, ou pode ser atribuído por inspeção visual, medição ou estimativa do resultado do teste. Ao usar amostras com concentrações ou titulações conhecidas de analitos conhecidos, essas amostras podem ser analisadas em condições diluídas e não diluídas, e uma variedade de escores ou uma curva padrão de escores podem ser geradas, que podem ser usadas para atribuir ou estimar os escores de amostras desconhecidas analisadas para os mesmos analitos, em algumas modalidades usando com os mesmos ensaios.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: TETRATIOMOLIBDATO DE BIS-COLINA EM PACIENTES COM DOENÇA DE WILSON: UM ESTUDO ABERTO DE FASE 2, MULTICÊNTRICO.

FUNDAMENTOS

[0147] A Doença de Wilson é um distúrbio genético no qual o cobre se acumula no fígado, cérebro e outros tecidos. As terapias foram

limitadas por eficácia, preocupações com segurança, e várias doses diárias. O tetratiomolibdato de bis-colina (WTX101) é uma molécula oral de agregação de proteína de cobre, primeira na classe, que tem como alvo o cobre intracelular hepático e reduz o cobre não ligado à ceruloplasmina (NCC) plasmático, formando complexos tripartidos com albumina e aumentando as vias de excreção biliar de cobre. A eficácia e a segurança de WTX101 foram avaliadas no tratamento inicial ou precoce de pacientes com Doença de Wilson.

MÉTODOS

[0148] Este estudo de fase 2 aberto a inspeção pública foi realizado em 11 hospitais nos EUA e na Europa. Foram incluídos pacientes (≥ 18 anos) com Doença de Wilson que não foram tratados ou que não receberam mais de 24 meses de tratamento com quelantes ou zinco, tiveram um escore de Leipzig igual ou superior a 4, e apresentaram concentrações de NCC acima do limite inferior da faixa de referência normal ($\geq 0,8$ mmol / L). Os pacientes elegíveis receberam WTX101 em monoterapia com uma dose inicial de 15 a 60 mg / dia com base nas concentrações de NCC de linha de base nas primeiras 4 a 8 semanas, com dosagem individualizada guiada pela resposta nas semanas restantes até a semana 24. Os investigadores, outros profissionais do hospital e pacientes estavam cientes da identidade do tratamento. O desfecho primário foi a alteração nas concentrações de NCC de linha de base corrigidas para o cobre nos complexos de tetratiomolibdato-cobre-albumina ($\text{NCC}_{\text{corrigido}}$) em 24 semanas, com o sucesso do tratamento definido como realização ou manutenção do $\text{NCC}_{\text{corrigido}}$ normalizado ($\leq 2,3$ umol / L [limite superior do normal]) ou obtenção de pelo menos uma redução de 25% no $\text{NCC}_{\text{corrigido}}$ a partir da linha de base às 24 semanas. Este estudo está registrado com ClinicalTrials.gov, número NCT02273596.

ENCONTRADOS

[0149] Vinte e oito pacientes foram inscritos e receberam WTX101; 22 (79%) pacientes completaram o estudo até a semana 24. Às 24 semanas, 20 (71%, 95%CI 51,3 a 86,8; $p < 0,0001$) dos 28 pacientes atenderam aos critérios para o sucesso do tratamento: 16 (57%) tratados com WTX101 alcançaram ou mantiveram concentrações normalizadas de $\text{NCC}_{\text{corrigido}}$ e 4 (14%) tiveram pelo menos uma redução de 25% a partir do $\text{NCC}_{\text{corrigido}}$ de linha de base. O $\text{NCC}_{\text{corrigido}}$ médio foi reduzido em 72% a partir da linha de base até a semana 24 (diferença média dos mínimos quadrados - 2,4 $\mu\text{mol} / \text{L}$ [SE 0,4], CI 95% - 3,2 a - 1,6; $p < 0,0001$). Surpreendentemente, nenhum caso de agravamento neurológico relacionado a fármaco paradoxal foi registrado. A função hepática foi estável em todos os pacientes, embora concentrações aumentadas reversíveis de alanina assintomática ou aspartato aminotransferase, ou γ -glutamilttransferase, sem aumento da bilirrubina, tenham ocorrido em 11 (39%) dos 28 pacientes que receberam pelo menos 30 mg / dia de WTX101. 11 eventos adversos sérios foram relatados em sete (25%) pacientes, e incluíram distúrbios psiquiátricos (seis eventos em quatro pacientes), distúrbios de marcha (um evento), aminotransferases hepáticas elevadas (dois eventos em dois pacientes, um com agranulocitose), e declínio no funcionamento neurológico (um evento, provavelmente devido à progressão natural da doença, embora a causalidade não possa ser descartada). Os sete eventos adversos sérios classificados como distúrbios psiquiátricos e como distúrbios de marcha foram avaliados como improváveis de estarem relacionados ao fármaco do estudo, enquanto os quatro eventos restantes foram possivelmente ou provavelmente relacionados.

INTERPRETAÇÃO

[0150] Os resultados indicaram que o WTX101 pode ser uma nova abordagem terapêutica promissora para a Doença de Wilson, com um modo de ação único. Em vista de sua dose diária e perfil de segurança

favorável, o WTX1101 poderia melhorar o tratamento de pacientes com essa condição debilitante.

INTRODUÇÃO

[0151] A Doença de Wilson é um distúrbio autossômico recessivo do transporte de cobre prejudicado que leva ao acúmulo de cobre no fígado, cérebro e outros tecidos. A doença é causada por mutações no gene ATP7B, que codifica uma ATPase transportadora de cobre. A função de ATP7B diminuída leva à incorporação de cobre reduzida na ceruloplasmina e à excreção biliar de cobre prejudicada. A Doença de Wilson afeta cerca de uma em 30.000 pessoas, mas a prevalência varia entre as populações, e o subdiagnóstico pode ser significativo. A apresentação clínica difere amplamente e inclui formas de doença hepática, manifestações neurológicas e psiquiátricas, e anéis corneanos de Kayser-Fleischer. Achados laboratoriais anormais incluem concentrações elevadas de cobre não ligado à ceruloplasmina (NCC) no plasma e baixas concentrações de ceruloplasmina em circulação.

[0152] Se não diagnosticada e não tratada, a Doença de Wilson é universalmente fatal. Os tratamentos orais aprovados há várias décadas para reduzir as concentrações de cobre incluem quelantes (penicilamina e trientina), que aumentam a excreção urinária de cobre ou zinco, que inibe a absorção gastrointestinal de cobre.

[0153] Poucos, se houver, estudos prospectivos foram realizados com esses tratamentos e existem consideráveis necessidades não atendidas com relação à eficácia, segurança, e simplicidade dos regimes de dosagem. Além disso, pacientes com apresentação neurológica que iniciam o tratamento com penicilamina ou trientina podem apresentar agravamento paradoxal precoce da doença neurológica, com rápido aparecimento de novos sinais neurológicos ou agravamento dos sinais neurológicos existentes, o que leva a uma deficiência acentuada. Em estudos clínicos, a proporção de pacientes com Doença de Wilson

neurológica afetada por agravamento precoce após a iniciação de quelante varia de 19% a 35%. O agravamento neurológico precoce pode ser irreversível e pode ser devido à rápida mobilização de cobre livre.

[0154] O tetratiomolibdato de bis-colina (WTX101) é uma molécula oral de ligação à proteína de cobre de primeira classe sob investigação como monoterapia uma vez ao dia para a Doença de Wilson. Uma forma anterior do fármaco, tetratiomolibdato de amônio, controlava rapidamente as concentrações de cobre em estudos clínicos; no entanto, é muito instável para uso de rotina. A porção bis-colina é um grande avanço, pois melhorou a estabilidade e, ao contrário de outros tratamentos disponíveis, o WTX101 parece ter atividade intracelular direta nos hepatócitos, nos quais liga o excesso de cobre e promove a excreção biliar de cobre. O WTX101 também se liga rapidamente ao cobre livre no plasma, criando um complexo tripartido estável de tetratiomolibdato com cobre e albumina.

MÉTODOS

[0155] O estudo aberto de fase 2 foi realizado em 11 hospitais. Os pacientes elegíveis tinham idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de Doença de Wilson estabelecido por um escore de Leipzig de 4 ou mais. No momento da inscrição, os pacientes não receberam tratamento prévio para a Doença de Wilson ou foram tratados com quelação ou zinco por mais de 24 meses, e apresentaram concentrações de NCC acima do limite inferior da faixa de referência normal ($\geq 0,8 \mu\text{mol} / \text{L}$). Foram excluídos pacientes com cirrose hepática descompensada, escore MELD maior do que 11, ou escore Nazer modificado (escore de King revisado) maior do que 6.

[0156] O protocolo e todas as emendas foram aprovados pelos conselhos institucionais locais de revisão e pelos comitês de ética. A conduta do estudo foi monitorada por um comitê independente de monitoramento de dados e segurança. Todos os participantes

forneceram consentimento informado por escrito, de acordo com a Declaração de Helsinki.

[0157] Os investigadores, outros profissionais do hospital, pacientes, e o patrocinador do estudo estavam cientes da identidade do tratamento. Os pacientes tratados previamente tiveram um período de lavagem de 48 horas antes do início de WTX101. Os pacientes receberam uma dose inicial de WTX101 de 15 a 60 mg / dia com base nas concentrações de NCC de linha de base nas primeiras 4 a 8 semanas, com subsequente dosagem individualizada guiada pela resposta nas 24 semanas restantes. Embora a dosagem de WTX101 tenha sido inicialmente duas vezes ao dia, uma alteração precoce do protocolo implementou a dosagem uma vez ao dia (se considerado apropriado pelo investigador).

[0158] Após uma alta concentração de alanina aminotransferase (ALT) em um paciente que recebe 120 mg / dia, o regime de dosagem foi alterado para diminuir a dose máxima de 300 mg / dia para 60 mg / dia.

[0159] A critério do investigador principal, a dose de WTX101 pode ser ajustada por incrementos predefinidos com base em vários fatores, incluindo química clínica e hematologia, avaliação clínica, segurança, e concentrações de NCC. A titulação ascendente foi gradual, com cada aumento restrito ao dobro da dose anterior, e não permitida se o NCC estivesse dentro ou abaixo da faixa normal. A dose foi temporariamente reduzida ou interrompida após dois relatos consecutivos de concentrações de ALT ou aspartato aminotransferase (AST) que estavam pelo menos 2 a 5 vezes acima da faixa normal, uma redução de 30% ou mais na hemoglobina de linha de base, ou um aumento de 4 pontos ou mais em sinais neurológicos baseados na Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) Parte III (um sistema de escore neurológico quantitativo aceito e validado desenvolvido especificamente

para a Doença de Wilson).

[0160] Usando valores para as concentrações totais de cobre e ceruloplasmina no plasma, o NCC foi calculado subtraindo-se a quantidade de cobre ligado à ceruloplasmina das concentrações totais de cobre (determinado por espectrometria de massas plasmática indutivamente acoplada). As medições do NCC foram então corrigidas subtraindo-se a quantidade de cobre ligado no complexo tetratiomolibdato-cobre-albumina após o tratamento com WTX101, uma vez que esse não faz parte do grupo de cobre tóxico reativo. O método de correção utilizou a razão molar média de cobre para molibdênio no complexo tripartido, que foi determinada pela relação entre as concentrações de NCC e concentrações plasmáticas de molibdênio e confirmadas por dois métodos independentes. O método de correção do NCC foi validado usando seleções aleatórias de amostras de teste e validação.

[0161] O desfecho primário foi a alteração no $NCC_{\text{corrigido}}$ a partir da linha de base até 24 semanas, que foi medida como as concentrações de NCC corrigidas para o cobre contido nos complexos tetratiomolibdato-cobre-albumina ($NCC_{\text{corrigido}}$). O sucesso do tratamento foi definido como obtenção ou manutenção de concentrações normalizadas de $NCC_{\text{corrigido}}$ ($< 2,3 \mu\text{mol} / \text{L}$ [limite superior do normal]) ou obtenção de pelo menos uma redução de 25% no $NCC_{\text{corrigido}}$ a partir da linha de base até 24 semanas.

[0162] Os desfechos secundários foram segurança e tolerabilidade, alteração e tempo para normalização da doença neurológica clínica de nível $NCC_{\text{corrigido}}$, função hepática, sintomas clínicos, qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL), estado psiquiátrico, e farmacocinética e cobre trocável, perfil de especiação, e cobre urinário. O estado psiquiátrico, dados farmacocinéticos, e desfechos de cobre também foram medidos. A doença neurológica foi avaliada como incapacidade relatada

pelo paciente, medida com UDWRS parte II, e também como estado neurológico avaliado por avaliador treinado, medido com UDWRS parte III. A função sintética do fígado foi avaliada através do monitoramento da razão normalizada internacional (INR) e das concentrações de albumina. Além disso, as alterações na função hepática foram avaliadas pelo escore de Nazer modificado (com base na bilirrubina, INR, AST, albumina e contagem de glóbulos brancos) e, em uma análise post-hoc, pelo escore MELD (com base na bilirrubina, creatinina, INR e causa de doença hepática). A HRQoL foi medida com a Escala Analógica Visual EuroQoL 5 Dimensões (EQ VAS).

[0163] Os dados de eventos adversos (AE) foram coletados para início, duração, seriedade, e severidade, com relação ao fármaco do estudo determinado pelo investigador.

[0164] A inscrição planejada foi de 30 pacientes, com pelo menos 15 pacientes que receberam tratamento prévio limitado (≤ 90 dias) com quelantes ou zinco. Como o objetivo do estudo era apresentar principalmente estatísticas descritivas, nenhum cálculo de potência formal foi realizado. Alterações nas concentrações de cobre e escores foram resumidas ao longo do tempo com estatísticas descritivas. A análise de medidas repetidas de modelo misto com um termo de efeito fixo foi aplicada à visita clínica, e uma estrutura de covariância espacial foi aplicada para modelar os erros entre participantes. Uma estrutura de covariância espacial foi selecionada porque pressupõe-se que a correlação entre participantes decaia à medida que a distância - tempo aumenta entre medidas repetidas. SAS (versão 9.3) foi utilizado para fornecer alterações na média dos mínimos quadrados ao longo do tempo, e 95%CI, SE, e valores p bilaterais associados.

[0165] Vinte e oito pacientes foram inscritos e tratados com WTX101; 22 (79%) pacientes completaram o estudo até a semana 24 (Figura 1). Na linha de base, 15 (54%) pacientes eram mulheres e a

idade média foi de 34,1 anos (SD 11,86) e variou de 18 a 64 anos. Nove (32%) pacientes não receberam tratamento prévio para a Doença de Wilson. Nove (32%) pacientes foram tratados por menos de 28 dias, e dez (36%) pacientes foram tratados entre 28 dias a 2 anos (média de 100 dias [intervalo 7-714]). A maioria dos pacientes apresentava graus variados de sinais neurológicos no momento da inscrição, mais comumente disartria (19 [68%]), tremor postural (18 [64%]), movimentos alternados prejudicados das mãos (18 [64%]), e marcha anormal (17 [61%]), com marcha anormal impulsionada principalmente por ataxia (12 [43%]). O escore UDWRS médio parte III na linha de base foi de 22,8 (SD 21,0; faixa de 0 a 83), com apenas três (11%) pacientes com escore 0 (sem anormalidades neurológicas). Na linha de base, 13 (46%) pacientes apresentavam cirrose hepática, com base no histórico médico (sete pacientes) ou em estimativas do índice de razão AST-plaquetas (seis pacientes). 14 (50%) pacientes tiveram 26 ocorrências de anormalidade no teste hepático na entrada do estudo (12 ALT, nove AST, uma bilirrubina e quatro INR). Destas anormalidades, 24 estavam dentro de 1 a 2 vezes e duas estavam dentro de 3 a 5 vezes o limite superior do normal.

[0166] Na semana 24, ou na última dose recebida por pacientes com descontinuação precoce, as doses diárias foram de 15 mg para seis (21%) pacientes, 30 mg para 13 (46%) pacientes, e 60 mg (32%) para nove pacientes. Mais de 80% da dosagem total de WTX101 no estudo foi uma vez ao dia.

[0167] O tratamento com WTX101 foi associado a rápidas melhorias no $NCC_{\text{corrigido}}$, de modo que as concentrações médias de $NCC_{\text{corrigido}}$ estavam abaixo do limite superior do normal na semana 12 (Figura 2). Em 24 semanas, 20 (71%, 95%CI 51,3 a 86,8; $p < 0,0001$) de 28 pacientes obtiveram sucesso no tratamento: 16 (57%) alcançaram ou mantiveram concentrações normalizadas de $NCC_{\text{corrigido}}$ e 4 (14%)

tiveram uma redução de pelo menos 25% no $NCC_{\text{corrigido}}$ a partir da linha de base. No geral, o $NCC_{\text{corrigido}}$ médio foi reduzido em 72% a partir da linha de base até a semana 24 (diferença média dos mínimos quadrados $-2,4 \mu\text{mol} / \text{L}$ [SE 0,4], 95%CI $-3,2$ a $-1,6$; $p < 0,0001$; Tabela 1, Figura 2).

Tabela 1: Alterações a partir da linha de base até a semana 24 nos desfechos primários e secundários

		Linha de base		Semana 24	Alteração a partir da linha de base (SE, 95% CI)*	Valor p
	n	Média (SD)	n	Média (SD)†		
$NCC_{\text{corrigido}}$ ($\mu\text{mol} / \text{L}$)	25	3,6 (2,1)	23	0,9 (1,0)	-2,4 (0,4, -3,2 a -1,6)	< 0,0001
Escore UWDRS parte II	28	6,6 (10,0)	21	4,1 (8,2)	-3,7 (0,9, -5,5 a 1,8)	0,0003
Escore UWDRS parte III	28	22,8 (21,0)	21	16,6 (17,7)	-8,7 (1,9, -12,5 a -5,0)	< 0,0001
Albumina (g / L)	28	39,2 (5,4)	23	40,9 (3,2)	2,3 (0,5, 1,26 a 3,42)	<0,0001
INR	27	1,11 (0,16)	22	1,06 (0,08)	-0,05 (0,01, -0,08 a -0,02)	0,0010
Bilirrubina (mg / dL)	28	0,51 (0,29)	23	0,49 (0,27)	0,02 (0,03, -0,05 a 0,08)	0,6352
ALT (U / L)	28	42,6 (32,8)	23	36,8 (18,7)	48,4 (13,6, 21,38 a 75,48)	0,0006
AST (U / L)	28	36,6 (27,6)	23	28,2 (9,9)	3,8 (3,4, -2,89 a 10,59)	0,2590
GGT (U / L)	28	70,1 (64,0)	23	97,5 (77,7)	60,7 (19,1, 22,79 a 98,62)	0,0020
Plaquetas ($1 \times 10^9 / \text{L}$)	28	155,5 (72,5)	23	147,9 (63,2)	2,3 (3,4, -4,38 a 8,95)	0,4975
Escore MELD ⁺ ₊	27	7,7 (1,9)	21	7,2 (1,8)	-0,5 (0,2, -0,86 a -0,08)	0,0180
Escore Nazer Modificado	28	1,4 (1,0)	21	1,1 (0,6)	-0,4 (0,2, -0,91 a 0,08)	0,0960
EQVAS	28	65,9 (23,0)	23	74,3 (16,9)	9,2 (2,9, 3,36 a 14,98)	0,0024

*Com base em uma análise de medidas repetidas de modelo misto que usou todos os dados dos pacientes coletados na linha de base e todas as visitas subsequentes, até e incluindo a semana 24. † Valores médios

absolutos em uma base de casos observados que não incluem dados de ausentes ou dados de pacientes descontinuados; um paciente descontinuou na semana 23, mas dentro da janela especificada para inclusão de medidas plasmáticas e escores EQVAS como valores da semana 24. ⁺ Análise post-hoc.

Os dados na Tabela 1 são valores médios absolutos em uma base de casos observados que não incluem dados de ausentes ou dados de pacientes que descontinuaram. O $NCC_{\text{corrigido}}$ refere-se aos níveis de cobre não-ceruloplasmina corrigidos para cobre nos complexos tetratiomolibdato-cobre-albumina. UDWRS refere-se à Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson. INR refere-se à razão normalizada internacional. ALT refere-se à alanina aminotransferase. AST refere-se à aspartato aminotransferase. GGT refere-se a γ -glutamilttransferase. EQVAS refere-se à escala analógica visual EuroQoL.

[0168] A incapacidade relacionada à doença foi significativamente melhorada após o tratamento com WTX101 (Tabela 1, Figura 3). Os escores médios de UDWRS parte II melhoraram de 6,6 (SD 10,0) na linha de base para 4,1 (8,2) na semana 24 (Tabela 1, Figura 3A). O escore UDWRS parte II melhorou em pelo menos um ponto em 12 (57%) pacientes e permaneceu inalterado em nove (43%) pacientes; nenhum paciente relatou deterioração, exceto um paciente que descontinuou o tratamento em 21 semanas devido ao declínio adicional da doença neurológica existente.

[0169] Os escores médios para UDWRS parte III melhoraram significativamente de 22,8 (21,0) na linha de base para 16,6 (17,7) na semana 24 (Tabela 1, Figura 3B). O escore UDWRS parte III melhorou em 4 ou mais pontos em 14 (67%) pacientes e estabilizou (dentro de 3 pontos da linha de base) em cinco (24%) pacientes na semana 24. Houve deterioração em cinco pontos em dois (10%) pacientes: um

paciente marcou 19 na linha de base com flutuações entre 16 e 27 durante o estudo, e o segundo paciente marcou 3 na linha de base e 8 nas semanas 18 e 24; a incapacidade foi classificada como 0 em todos esses pacientes. Surpreendentemente, nenhum caso de agravamento neurológico paradoxal atribuído ao fármaco do estudo foi registrado nas 12 semanas após o início do tratamento.

[0170] Embora as melhoras no INR e na albumina a partir da linha de base até a semana 24 fossem estatisticamente significativas, elas eram numericamente pequenas, indicando função hepática estável (Tabela 1). O estado do fígado, estimado pelo MELD e pelo escore Nazer modificado, também permaneceu praticamente inalterado ao longo do estudo (Tabela 1).

[0171] As melhoras clínicas foram refletidas pelo aumento significativo do escore médio EQ VAS (Tabela 1).

[0172] O tratamento com WTX101 foi geralmente bem tolerado e a maioria dos eventos adversos teve intensidade leve ou moderada (resumidos na Tabela 2). Foram registradas concentrações aumentadas de enzimas, principalmente ALT, AST ou γ -glutamilttransferase, nos testes de função hepática de 11 (39%) dos 28 pacientes que receberam 30 mg / dia ou mais de WTX101, sem aumento da bilirrubina. Esses aumentos geralmente ocorreram após 4 a 10 semanas, e eram na maioria leves ou moderados, todos assintomáticos, e normalizados em 1 a 2 semanas após ajustes de dose ou interrupção do tratamento por até 6 semanas. O pico médio de ALT nesses 11 pacientes foi de 197 U / L (faixa de 101 a 1341), um aumento de 7,2 vezes em relação à linha de base. Três (11%) pacientes com ALT aumentam entre 14,3 vezes e 29,3 vezes a partir do tratamento descontinuado de linha de base. O segundo sinal de ALT mais alto (615 U / L) ocorreu em um dos primeiros pacientes inscritos, que receberam 120 mg / dia de WTX101. O regime de dosagem por protocolo foi subsequentemente alterado para diminuir

a dose máxima para 60 mg / dia. O paciente com o sinal de ALT mais pronunciado (1341 U / L) recebeu 30 mg / dia de WTX101 e teve elevações de ALT (pico 400 U / L) com tratamento prévio com penicilamina antes da inscrição. Nos três pacientes em que o fármaco foi descontinuado devido ao aumento das concentrações de ALT, os resultados anormais dos exames de fígado foram reversíveis e não associados a aumentos notáveis na bilirrubina.

Tabela 2: Eventos adversos e eventos adversos sérios durante o tratamento

	Número de pacientes (%)
Pacientes relataram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento	17 (61%)
ALT aumentado	8 (29%)
GGT aumentado	8 (29%)
AST aumentado	7 (25%)
Enzima hepática aumentada	4 (14%)
Fosfatase alcalina no sangue aumentada	3 (11%)
Dor de cabeça	2 (7%)
Tremor	2 (7%)
Náusea	2 (7%)
Pele seca	2 (7%)
Leucopenia	2 (7%)
Pacientes relataram pelo menos um evento adverso sério emergente do tratamento	7 (25%)
Distúrbio psicótico	1 (4%)
Comportamento anormal	1 (4%)
Distúrbio de ajuste	1 (4%)
Distúrbio afetivo	1 (4%)

Mania	1 (4%)
Distúrbio de personalidade	1 (4%)
ALT aumentado	1 (4%)
Enzima hepática aumentada (aumento severo em ALT ou AST)	1 (4%)
Distúrbio de marcha	1 (4%)
Agranulocitose	1 (4%)
Declínio no funcionamento neurológico	1 (4%)

São listados os eventos adversos emergentes do tratamento que foram relatados pelo investigador em pelo menos dois pacientes e todos os eventos adversos sérios emergentes do tratamento. Um paciente poderia ter tido mais de um evento adverso ou evento adverso sério. Os sete eventos adversos sérios classificados como distúrbios psiquiátricos e distúrbios de marcha foram avaliados como improváveis de estarem relacionados ao fármaco do estudo, enquanto os quatro eventos restantes foram possivelmente ou provavelmente relacionados. O distúrbio de ajuste foi relatado em um paciente, que teve uma exacerbação registrada do distúrbio de situação aguda 6 semanas depois (listado aqui como um evento adverso sério). Em um paciente diferente, a mania foi relatada em duas ocasiões distintas dentro de um período de 3 semanas durante o estudo de 24 semanas (listado aqui como um evento adverso sério). ALT refere-se à alanina aminotransferase. GGT refere-se a γ -glutamilttransferase. AST = aspartato aminotransferase.

[0173] Dois (7%) pacientes tiveram leucopenia e um (4%) trombocitopenia relatada como provavelmente, possivelmente ou definitivamente relacionada ao fármaco do estudo; no entanto, todos se recuperaram após ajustes de dosagem. Poucos pacientes relataram eventos adversos gastrointestinais ou de pele relacionados ao tratamento do estudo (Tabela 2).

[0174] Onze eventos adversos sérios foram relatados em sete

(25%) pacientes: distúrbios psiquiátricos (seis eventos em quatro pacientes), aminotransferases hepáticas elevadas (dois eventos em dois pacientes, um com agranulocitose), distúrbio de marcha (um evento), e declínio no funcionamento neurológico (um evento; Tabela 2). Os eventos adversos sérios psiquiátricos e os distúrbios de marcha foram avaliados como remotos ou improváveis de estarem relacionados ao fármaco do estudo devido a manifestações de doenças neurológicas ou psiquiátricas preexistentes, enquanto os outros quatro eventos adversos sérios estavam possivelmente ou provavelmente relacionados ao tratamento.

[0175] Um paciente tratado previamente que apresentava agravamento neurológico antes da inscrição teve um declínio neurológico adicional após a semana 12, apesar do tratamento do estudo, e descontinuou na semana 21, com um aumento de três pontos no escore UDWRS parte II e um aumento de 11 pontos no escore UDWRS parte III a partir da linha de base. O declínio neurológico foi avaliado como provavelmente devido à progressão natural da doença, embora a causalidade não possa ser descartada. Os investigadores descontinuaram o tratamento para dois (7%) pacientes porque os sintomas psiquiátricos ou comportamentais levaram à incapacidade de seguir o protocolo. Esses pacientes tiveram escores UDWRS parte III melhorados ou inalterados.

DISCUSSÃO

[0176] Os resultados mostram que o WTX101 induziu o controle rápido do cobre com reduções significativas de $NCC_{\text{corrigido}}$ após aproximadamente 3 meses, acompanhadas por melhoras iniciais significativas nos sintomas e na função neurológica na maioria dos pacientes. Este estudo foi o primeiro estudo prospectivo multinacional realizado em pacientes com Doença de Wilson e teve como objetivo avaliar o tratamento com um novo medicamento oral, o WTX101, com vantagens

significativas na administração e dosagem.

[0177] Os tratamentos anteriormente disponíveis podem levar vários anos para mostrar melhora clínica em pacientes com Doença de Wilson. A função hepática pode normalizar em mais de 1 a 2 anos dos regimes de tratamento anteriores na maioria dos pacientes com doença hepática ou cirrose compensada na apresentação, enquanto a melhora dos sintomas naqueles com doença neurológica foi mais lenta e pode não melhorar ou resolver com a mesma frequência que a função hepática. Sem estar vinculado a nenhuma teoria em particular, é possível que as rápidas melhoras bioquímicas e clínicas observadas com o WTX101 estejam possivelmente relacionadas ao seu novo mecanismo de ação hepática direto específico para o cobre para diminuir as concentrações de cobre livre tóxico no plasma. O tratamento de pacientes que apresentaram sintomas neurológicos foi particularmente desafiador, porque cerca de metade daqueles com doença neurológica na apresentação ainda apresentam sinais residuais, mesmo após anos de terapia de quelação. Além disso, o agravamento neurológico precoce paradoxal pode ser observado em pacientes com Doença de Wilson neurológica, mesmo após o início do tratamento com quelantes padrão, e as deficiências neurológicas podem ser irreversíveis em um terço à metade dos pacientes. Em um estudo de Litwin e colegas, foi observado o agravamento neurológico precoce em 12 (29%) de 42 pacientes com Doença de Wilson neurológica tratados com penicilamina, com um tempo médio de agravamento neurológico desde o início de 2,3 meses. Litwin e outros, *Early neurological worsening in patients with Wilson's disease*. J. Neurol Sci 355: 162-67 (2015). Potencialmente, a ligação de WTX101 ao cobre em um grande complexo proteico inerte que não pode redistribuir para o SNC pode ser responsável pela aparente ausência de agravamento neurológico precoce nas primeiras 12 semanas de tratamento. Uma possibilidade é que pacientes tratados previamente

possam ter recebido terapia de quelação por um período suficientemente longo para que não se tenha observado agravamento neurológico com o tratamento subsequente com WTX101; no entanto, nenhum caso de agravamento neurológico precoce foi registrado em pacientes sem tratamento. Um paciente tratado previamente (< 28 dias de zinco) com agravamento neurológico antes da inscrição teve um declínio neurológico adicional, apesar da escalonamento de dose, devido a uma resposta clínica inadequada ao WTX101, e o tratamento do estudo foi descontinuado na semana 21. Embora o declínio neurológico tenha sido avaliado como provavelmente devido à progressão natural da doença, a causalidade não pode ser descartada. Além do paciente que descontinuou na semana 21, dois outros participantes descontinuaram o tratamento com WTX101 por razões neurológicas ou psiquiátricas. Manifestações neurológicas, psiquiátricas ou uma combinação de manifestações neurológicas e psiquiátricas ocorrem frequentemente em pacientes com Doença de Wilson e foram responsáveis por esses dois participantes se tornarem incapazes de seguir os procedimentos do estudo. As condições psiquiátricas preexistentes também exigiram várias internações hospitalares durante o estudo, que por definição foram documentadas como eventos adversos sérios. De fato, oito dos 11 relataram eventos adversos sérios de natureza neurológica ou psiquiátrica e ocorreram em cinco pacientes.

[0178] A função hepática sintética parecia estável com o WTX101 durante o estudo de 24 semanas, conforme demonstrado pelos resultados das concentrações de INR e albumina. Esse achado foi observado em todos os pacientes, independentemente de terem evidências de cirrose. Nota-se que aumentos reversíveis nos testes de função hepática foram observados em 39% dos pacientes neste estudo, independentemente do estágio da doença hepática. Os aumentos ocorreram 4 a 10 semanas após o início, em 30 mg / dia ou mais, e foram na maioria

leves ou moderados. Os pacientes que tiveram elevações eram todos assintomáticos em relação à doença hepática. Os resultados dos testes de função hepática normalizaram-se dentro de 1 a 2 semanas após ajustes da dosagem ou interrupção do tratamento. Não houve aumento notável na bilirrubina em pacientes com resultados aumentados nos testes de função hepática, incluindo aqueles que descontinuaram o fármaco, indicando a ausência de lesão hepática severa induzida por fármaco. Ocorreram aumentos similares de aminotransferase reversível, dose-dependente, em pacientes com Doença de Wilson tratados com tetratiomolibdato de amônio, que também responderam à redução da dose ou interrupção do tratamento. No entanto, anormalidades semelhantes nos testes hepáticos não foram relatadas com o uso de tetratiomolibdato em pacientes sem doença hepática ou cirrose biliar primária, sugerindo que os efeitos observados são específicos da Doença de Wilson. Um mecanismo para os níveis elevados de enzimas hepáticas em resposta ao tratamento com WTX101 pode estar relacionado à sua atividade moduladora do cobre, de modo que a remoção de cobre dos grupos hepáticos, incluindo a metalotioneína, levou a um aumento transiente subsequente das aminotransferases hepáticas. No entanto, o mecanismo exato ainda precisa ser elucidado.

[0179] Os tratamentos previamente disponíveis para a Doença de Wilson estavam indivíduos a outros eventos adversos potencialmente sérios que frequentemente levavam à descontinuação e alterações no tratamento. Em um estudo retrospectivo, 32% dos pacientes em quelantes, e 11% dos pacientes em zinco descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. A penicilamina está associada a reações precoces de sensibilidade, tal como febre e erupção cutânea, e várias reações cutâneas, e reações posteriores, incluindo síndrome semelhante ao lúpus e nefrotoxicidade. Eventos adversos gastrointestinais são frequentemente relatados com tratamento com zinco; 40% das crianças

tratadas com zinco tiveram eventos adversos gastrointestinais em uma coorte polonesa. Wiernicka e outros, Gastrointestinal side effects in children with Wilson's disease treated with zinc sulphate. *World J Gastroenterol* 19: 4356-62 (2013). Nesse estudo, dois pacientes cada relataram náusea ou pele seca considerados relacionados ao tratamento do estudo, mas geralmente eram leves ou moderados, e não levaram à descontinuação. Seis pacientes descontinuaram o tratamento do estudo. Essas descontinuações refletem a natureza crônica limitante da vida dos pacientes sintomáticos com Doença de Wilson, com a maioria dos pacientes inscritos apresentando vários graus de manifestações neurológicas ou psiquiátricas, e a abordagem exploratória na qual o regime de dosagem inicial teve que ser alterado.

[0180] Os tratamentos previamente disponíveis para a Doença de Wilson foram prescritos como doses diárias múltiplas, até quatro vezes ao dia, e devem ser tomados sem alimentos. Estudos sugerem que até 45% dos pacientes tratados com terapias atuais têm adesão a longo prazo ruim ou problemática. O não cumprimento da terapia ao longo da vida pode levar à recorrência dos sintomas e à progressão da doença hepática, ou a sintomas neurológicos ou psiquiátricos, embora exista uma variabilidade individual no período de tempo. A dosagem oral de uma vez ao dia é possível com o WTX101 e pode levar a uma melhor adesão ao tratamento e a melhores resultados para o paciente.

[0181] Embora o tamanho da amostra seja suficiente para um estudo de fase 2 em uma doença órfã, é relativamente pequeno na avaliação de resultados em uma doença clinicamente heterogênea. No entanto, todos os resultados foram consistentes, independentemente do parâmetro de avaliação aplicado, suportando o efeito benéfico geral do WTX101 na população estudada. Os pacientes com doença hepática descompensada com escores MELD aumentados foram excluídos. Uma população mista de pacientes não tratados e tratados previamente

era necessária devido às dificuldades de inscrição associadas a uma doença rara e, uma vez que a Doença de Wilson é frequentemente tratada muito rapidamente após o diagnóstico. A inclusão dessa população neste estudo também permitiu avaliar os efeitos de WTX101 em pacientes que receberam terapia de quelação ou com zinco anteriormente. O ensaio não foi controlado e foi aberto. Embora um controle interno seja desejável, isso nem sempre é viável no desenvolvimento precoce de fármacos para doenças raras. No entanto, houve melhoras nos resultados não susceptíveis ao viés, incluindo controle de cobre e função hepática. Embora o estudo tenha duração relativamente curta, estudos de extensão para investigar melhor a segurança e eficácia a longo prazo de WTX101 estão em andamento.

[0182] Em conclusão, o tratamento com WTX101 reduziu rapidamente o cobre livre em pacientes com Doença de Wilson, e esse controle de cobre foi associado à incapacidade reduzida, melhora do estado neurológico e função hepática estável por 24 semanas. Com ajustes de dosagem, o WTX101 mostrou um perfil de segurança favorável com um regime de dosagem oral simples de uma vez ao dia sem efeitos alimentares. O WTX101, portanto, tem o potencial de abordar várias necessidades clínicas não atendidas.

EXEMPLO 2: EFICÁCIA E SEGURANÇA A LONGO PRAZO DE WTX101 NA DOENÇA DE WILSON: DADOS A PARTIR DE UMA EXTENSÃO CONTÍNUA DE UM ESTUDO DE FASE 2.

[0183] No Exemplo 1, a monoterapia oral com WTX101, uma vez ao dia, diminuiu e controlou rapidamente o NCC, melhorou a incapacidade e o estado neurológico, sem agravamento neurológico induzido por fármaco e estabilizou a função hepática em pacientes com DW após 24 semanas. Os dados de eficácia e segurança de 72 semanas a partir do período de extensão em andamento do estudo de fase 2 representam o primeiro relatório prospectivo sobre o controle da doença a

longo prazo com WTX101 na DW.

[0184] O Exemplo 1 foi um estudo de fase 2 de braço único multicêntrico aberto conduzido em 28 adultos com um diagnóstico de DW estabelecido por um escore Leipzig ≥ 4 . Para inclusão, os níveis de NCC precisavam estar acima do limite inferior do intervalo de referência normal ($\geq 0,8 \mu\text{M}$). Os participantes não tiveram tratamento prévio para DW ($n = 9$) ou ≤ 24 meses de tratamento anterior com quelação ou zinco (< 28 dias, $n = 9$; 28 dias a 2 anos, $n = 10$). Os participantes receberam WTX101 por 24 semanas usando um regime de dosagem guiada por resposta com doses individualizadas entre 15 e 120 mg / dia com base nos níveis de NCC, avaliações clínicas, e critérios de segurança.

[0185] Os dados foram coletados das primeiras 72 semanas do período de extensão para os seguintes parâmetros: (a) níveis de NCC corrigido para o cobre ligado contido nos complexos tetratiomolibdato-cobre-albumina ($\text{NCC}_{\text{corrigido}}$); (b) estado hepático, medido por meio de medidas laboratoriais padrão e também pelo escore do modelo para doença hepática terminal (MELD) (com base na bilirrubina, creatinina e razão internacional normalizada [INR]); (c) incapacidade relatada pelo paciente usando a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte II, e estado neurológico usando UDWRS parte III; e (d) a segurança é mostrada abaixo.

[0186] Na linha de base do estudo central, 46% dos pacientes apresentaram cirrose hepática com base no histórico médico ($n = 7$) ou por estimativas do índice AST / plaquetas ($n = 6$). Na semana 24, ou na última dose recebida por pacientes com descontinuação precoce, as dosagens diárias eram de 15 mg para 6 pacientes, 30 mg para 13 pacientes, e 60 mg para 9 pacientes. Todos os 22 pacientes que concluíram o estudo central inicial de 24 semanas participaram do período de extensão descrito neste Exemplo.

[0187] Vinte pacientes completaram o tratamento até a semana 72. Um paciente descontinuou o tratamento devido ao seu desejo de conceber. Um paciente foi incapaz de cumprir os procedimentos do estudo devido a um curso progressivo da doença, apesar do tratamento em andamento.

Tabela 3. Demografia e características dos participantes na linha de base dos períodos central e de extensão.

Característica	Linha de base do período central (semana 0) N = 28	Início do período de extensão (semana 24) N = 22
Idade média (faixa), anos	34,1 (18 a 64)	36,5 (18 a 64)
Sexo feminino, n (%)	15 (54)	12 (55)
NCC _{corrigido} , μM	$3,6 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,2$
Escore UWDRS parte II	$6,6 \pm 1,9$	$4,1 \pm 1,8$
Escore UWDRS parte III	$22,8 \pm 4,0$	$16,6 \pm 3,9$
Escore MELD	$7,7 \pm 0,4$	$7,2 \pm 0,4$
ALT, U / L	$42,6 \pm 6,2$	$36,8 \pm 3,9$
Albumina, g / L	$39,2 \pm 1,0$	$40,9 \pm 0,7$
INR 1	$,11 \pm 0,0$	$1,06 \pm 0,0$

[0188] Média $\pm$ erro padrão a menos que determinado Níveis livres de cobre no plasma

NÍVEIS DE COBRE LIVRE NO PLASMA

[0189] NCC_{corrigido} médio elevado (SEM) corrigido na linha de base ($3,6 [0,4] \mu\text{M}$) foi reduzido e controlado na semana 24 ($0,9 [0,2] \mu\text{M}$) e permaneceu controlado na semana 72 ($0,5 [0,2] \mu\text{M}$) (Figura 4).

FUNÇÃO HEPÁTICA

[0190] O INR médio, albumina, níveis de ALT, e escore MELD pareceram melhorados ou inalterados entre as semanas 24 e 72, indicando estabilidade da função hepática (Figura 5).

[0191] Elevações reversíveis de ALT que exigem ajustes de dosagem, observadas em 39% dos pacientes (em $\geq 30 \text{ mg / dia}$) até a semana 24 (Exemplo 1), não foram observadas na extensão.

[0192] Os pacientes mostraram melhoras contínuas no escore

médio de incapacidade UDWRS e no escore de sinais neurológicos da semana 24 a 72 (Figura 6).

[0193] O WTX101 foi geralmente bem tolerado ao longo de 72 semanas de tratamento. No geral, o número de eventos adversos relatados (AEs) e AEs sérios (SAEs) diminuiu em cerca de 50% das semanas 1 a 24 às semanas 25 a 72 (Figura 7, Tabela 4). Entre as semanas 24 e 72, 89% dos AEs foram leves ou moderados, sendo 89% considerados não relacionados ou improváveis de serem relacionados à terapia.

[0194] Na linha de base, as contagens baixas de plaquetas (56%) e neutrófilos (32%) eram comuns, com relatos semelhantes ao longo do acompanhamento. A maioria das ocorrências não foi acompanhada por baixos níveis de NCC e era improvável que refletisse a deficiência de cobre. Durante o período de acompanhamento, a hemoglobina baixa foi infrequente: 5,2% das medições caíram abaixo da faixa normal e 7 pacientes apresentaram hemoglobina baixa em algum momento, mas nenhuma medida foi abaixo de 100 g / L. Dois indivíduos apresentaram evidências de neutropenia acompanhada de anemia leve e baixos níveis de NCC, potencialmente consistentes com deficiência de cobre nas semanas 36 e 72, respectivamente; ambos responderam rapidamente à redução de dosagem.

Tabela 4. SAEs durante os períodos central e de extensão

Número de pacientes com ≥ 1 SAEs por termo preferencial relatado pelo investigador	WTX101	Relação com o fármaco do estudo considerada pelo investigador
Linha de base até a semana 24	11 eventos em 7 pacientes	
Distúrbio psicótico	1	Não relacionado
Comportamento anormal	1	Não relacionado
Distúrbio de ajuste	1	Não relacionado
Distúrbio afetivo	1	Não relacionado
Mania	1	Improvável
Distúrbio de personalidade	1	Improvável
ALT aumentado	1	Possível

Enzima hepática aumentada (aumento severo de ALT / AST)	1	Provável
Distúrbio de marcha	1	Improvável
Agranulocitose	1	Provável
Declínio no funcionamento neurológico	1	Possível (provavelmente devido à progressão da doença)
Após a semana 24	6 eventos em 5 pacientes	
Mania (semana 28)	1	Improvável
Dor lombar aguda (semana 37)	1	Não relacionado
Exacerbação de DW* (semana 46)	1	Possível (provavelmente devido à progressão da doença)
Neutropenia† (semana 36)	1	Possível
Vertigem ‡ (semana 113)	1	Possível
Perda de consciência (semana 113)	1	Possível

*Um paciente com um curso progressivo da doença apresentou exacerbação neuropsiquiátrica apesar do tratamento em andamento. Embora a SAE tenha sido avaliada como provável devido à progressão da DW, a causalidade não pode ser descartada e o investigador considerou a SAE como possivelmente relacionada ao fármaco do estudo; a dose foi mantida.

† Neutropenia de grau 1 normalizada com redução de dosagem.

‡ Um paciente relatou sentir-se tonto, zozzo e depois desmaiou e foi hospitalizado durante a noite (causa desconhecida).

[0195] As melhoras iniciais nos níveis de cobre livre, e no estado hepático e neurológico foram preservadas ou melhoradas com o WTX101 entre as semanas 24 e 72, demonstrando que o WTX101, uma vez ao dia, fornece controle de doença a longo prazo na DW. O WTX101 é bem tolerado em pacientes com DW além de 24 semanas de tratamento. Esses achados, juntamente com seu regime de dosagem simples, indicam que o WTX101 atende a várias necessidades não atendidas no tratamento da DW.

EXEMPLO 3: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO DE FASE 3, RANDOMIZADO, COM AVALIADOR CEGO PARA AVALIAR A EFICÁCIA E A SEGURANÇA DO WTX101 ADMINISTRADO POR 48 SEMANAS VERSUS O PADRÃO DE CUIDADO EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE WILSON COM 18 ANOS OU MAIS E COM UMA FASE DE EXTENSÃO DE ATÉ 60 MESES.

RESUMO DO PROJETO DO ESTUDO

[0196] Um estudo multicêntrico, randomizado, com avaliador cego avaliando a eficácia e a segurança de um regime de dosagem individualizado de WTX101 administrado por 48 semanas, em comparação com SoC, será realizado em indivíduos com DW com 18 anos ou mais.

[0197] Aproximadamente 102 indivíduos serão arrolados em aproximadamente 5 a 10 locais da América do Norte e 15 a 25 locais no resto do mundo.

[0198] Os indivíduos elegíveis com DW que receberam terapia SoC (ou seja, terapia de quelação com penicilamina ou trientina, terapia com Zn, ou uma combinação de terapia com quelação e Zn) por ≥ 28 dias (Coorte 1) ou que não receberam tratamento ou que receberam terapia SoC (terapia de quelação com penicilamina ou trientina, terapia com Zn, ou uma combinação de terapia de quelação e Zn) por ≤ 28 dias (Coorte 2), serão randomizados na relação de 2:1 para o tratamento com WTX101 ou SoC (como terapia continuada na Coorte 1 ou como terapia continuada ou inicial na Coorte 2). A randomização será estratificada por terapia SoC prévia.

[0199] Os indivíduos que atendem a todos os critérios de inclusão e sem exclusão serão inscritos no estudo e estudados como pacientes ambulatoriais. Os indivíduos previamente tratados, randomizados para receber WTX101, deverão passar por uma lavagem ≥ 48 horas da terapia SoC prévia imediatamente antes do início do tratamento com WTX101. Os indivíduos elegíveis randomizados para WTX101

receberão WTX101 como comprimidos de liberação retardada para administração oral em doses que variam de 15 mg em dias alternados (QOD) a 60 mg QD. Uma dose máxima de até 90 mg QD deve ser discutida e acordada com o Monitor Médico e somente se os seguintes critérios forem atendidos: $NCC_{\text{corrigido}}$ é $>$ limite superior do normal (ULN); alanina aminotransferase (ALT) é $< 2 \times$ ULN; e os parâmetros hematológicos (hemoglobina, plaquetas e neutrófilos) permanecem acima dos limites que requerem modificação da dose, de acordo com a Tabela 1. As avaliações de eficácia e segurança serão realizadas em visitas programadas, enquanto os eventos adversos e medicações concomitantes serão monitorados continuamente durante o estudo.

[0200] O esquema de visita consistirá na Visita de Triagem, Visita de Inscrição, Fase de Tratamento, e uma Visita de Fim de Estudo (EOS) (ou Visita de Término Precoce [ET]). A programação da visita está resumida abaixo.

[0201] A Visita de Triagem ocorrerá dentro de 28 dias antes da Visita de Inscrição (Dia 1). Após a visita do Dia 1, uma avaliação por telefone ocorrerá na Semana 1, Semana 2, Semana 30 e Semana 42 (Dia 8, Dia 15, Dia 211 e Dia 295, respectivamente), seguida de visitas de estudo na Semana 4, Semana 6, Semana 8, Semana 12, Semana 18, Semana 24, Semana 36 e Semana 48 (Dia 29, Dia 43, Dia 57, Dia 85, Dia 127, Dia 169, Dia 169, Dia 253 e Dia 337, respectivamente).

[0202] Aos indivíduos que completaram o período de tratamento de 48 semanas, será oferecida a oportunidade de participar de uma fase de extensão do estudo para avaliar a segurança e a durabilidade do efeito do tratamento a longo prazo de WTX101. Se o indivíduo não optar por participar desta fase de extensão, ele será auxiliado na transição para SoC para DW, sob a orientação do médico local.

[0203] A Visita EOS será realizada na Semana 52 (Dia 365) apenas para os indivíduos que não entram na Fase de Extensão. Para cada

indivíduo que não entrar na Fase de Extensão, a fase de estudo principal terminará aproximadamente 52 semanas (-365 dias) após o início do tratamento no Dia 1 (48 semanas de tratamento com uma Visita EOS 4 semanas após a data da última dose). Para cada indivíduo que entrar na Fase de Extensão, a fase de estudo principal terminará aproximadamente 48 semanas (Dia 337) após o início do tratamento no Dia 1.

MODIFICAÇÃO DE DOSE PARA INDIVÍDUOS INDIVIDUAIS

[0204] Os critérios específicos para interrupção temporária da dosagem ou restrição dos aumentos de dose de WTX101 estão detalhados na Tabela 5.

Tabela 5: Modificação de dose individual

Teste	Resultado	Condições	Ação com dosagem de WTX101	Alterações no Monitoramento de Segurança ^a	Re-provação ^{b,c}
ALT	> 5 x aumento a partir da linha de base	ALT acima da faixa normal na linha de base	Interrupção temporária	Contatar o indivíduo dentro de 48 horas para marcar teste de repetição Repetir semanalmente o teste	Em 15 mg QD quando ALT < 2 x aumento a partir da linha de base
	> 5 x ULN	ALT dentro da faixa normal na linha de base	Interrupção temporária	Contatar o sujeito dentro de 48 horas para marcar teste de repetição Repetir semanalmente o teste	Em 15 mg QD quando ALT < 2 x ULN
	> 2 x aumento a partir da linha de base	ALT acima da faixa normal na linha de base	Reduzir a dose para o nível de dosagem anterior se o aumento da titulação ocorrer ou reduzir a dose para 15 mg QOD se em 15 mg QD. Sem dose adicional até a resolução da anormalidade.	Repetir semanalmente o teste	Não aplicável.
	> 2 x ULN	ALT acima da faixa normal na linha de base	Reduzir a dose para o nível de dosagem anterior se o aumento da titulação	Repetir semanalmente o teste	Não aplicável.

			ocorrer ou reduzir a dose para 15 mg QOD se em 15 mg QD. Sem dose adicional até a resolução da anormalidade.		
Hemoglobina	< 8 g / dL na ausência de sangramento	Nenhum	Interrupção temporária	Repetir semanalmente o teste	Em 15 mg QD quando Hgb e outros parâmetros heme (neutrófilos e plaquetas) estão no nível de linha de base.
	> 30% de redução a partir da linha de base	Nenhum	Reduzir a dose para o nível de dosagem anterior se o aumento da titulação ocorrer ou reduzir a dose para 15 mg QOD se em 15 mg QD. Sem dose adicional até a resolução da anormalidade.	Repetir semanalmente o teste	Não aplicável.
Plaquetas	< 30.000 μ L	Nenhum	Interrupção temporária	Repetir semanalmente o teste	Em 15 mg QD quando Hgb e outros parâmetros heme (neutrófilos e plaquetas) estão no nível de linha de base.
	> 30% de redução a partir da linha de base	Plaquetas abaixo da faixa normal na linha de base	Reduzir a dose para o nível de dosagem anterior se o aumento da titulação ocorrer ou reduzir a dose para 15 mg QOD se em 15 mg QD. Sem dose adicional até a resolução da anormalidade.	Repetir semanalmente o teste	Não aplicável.
Neutrófilos	< $1,0 \times 10^3 / \mu$	Nenhum	Interrupção temporária	Repetir semanalmente o teste	Em 15 mg QD quando Hgb e outros parâmetros heme (neutrófilos e plaquetas) estão no nível de linha de base.
	> 30% de redução a partir da linha de base	Neutrófilos abaixo da faixa normal na linha de base	Reduzir a dose para o nível de dosagem anterior se o aumento da titulação ocorrer ou reduzir a dose para 15 mg QOD se em 15 mg QD. Sem dose adicional até a resolução da anormalidade.	Repetir semanalmente o teste	Não aplicável.

			QOD se em 15 mg QD. Sem dose adicional até a resolução da anormalidade.		
Bilirrubina	> 2 x ULN e ALT > 3 x ULN	Nenhum	Interrupção temporária	Repetir semanalmente o teste	Em 15 mg QD quando a bilirrubina está abaixo de ULN.
Exame neurológico UWDRS Parte III	≥ 4 pontos de aumento se a linha de base < 20, ≥ 6 pontos de aumento se a linha de base ≥ 20, OU sinais clinicamente significativos de agravamento neurológico	2 ou mais pontos no tempo, OU padrão claro de agravamento	Interrupção temporária	Repetir semanalmente o teste UWDRS	Em 50% da dose anterior quando UWDRS estabilizou como demonstrado por 2 avaliações consecutivas sem aumento e após discussão com o Monitor Médico.
a. Para alterações no monitoramento de segurança, repetir semanalmente o teste para parâmetros laboratoriais pode ser completado por uma enfermeira em casa se uma visita de estudo de rotina não está agendada durante esse período de tempo. b. Um máximo de 3 re-provações será permitido. c. Para re-provações, os pacientes que estavam em 15 mg QOD deveriam ser re-provocados na dose de 15 mg QOD. ALT = alanina aminotransferase; Heme = Hematológico; Hgb = hemoglobina; QD = uma vez ao dia; QOD = em dias alternados; ULN = limite superior do normal; UWDRS = Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson.					

[0205] Dois resultados consecutivos (isto é, obtidos em 2 visitas de estudo consecutivas) em parâmetros pré-especificados consistentes com a toxicidade ou agravamento de parâmetros laboratoriais específicos ou UDWRS Parte III, devem ser obtidos para que os Critérios de Modificação de Dose sejam aplicados. O teste de repetição semanal continuará até que os resultados retornem à linha de base ou dentro dos limites da faixa normal. Os testes serão repetidos duas semanas depois. Se os resultados permanecerem na linha de base ou nos limites da faixa normal, os tempos de programação por protocolo serão reiniciados.

DURAÇÃO DO ESTUDO

[0206] Para cada indivíduo, a fase de estudo principal terminará aproximadamente 52 semanas (~ 365 dias) após o início do tratamento no Dia 1 do estudo (48 semanas de tratamento com uma Visita EOS ocorrendo 4 semanas após a data da última dose, se o indivíduo não entra na fase de extensão). Os indivíduos que completaram o período

de tratamento de 48 semanas terão a oportunidade de participar de uma fase de extensão para avaliar a segurança e a eficácia a longo prazo de WTX101. Se o indivíduo optar por não participar da Fase de Extensão, ele será auxiliado em sua transição para SoC para DW, sob a orientação do médico local.

[0207] Se uma avaliação clínica adicional fora do horário da visita for considerada necessária pelo Investigador, ou se o paciente atender aos critérios de modificação de dose, poderão ocorrer visitas não programadas. Além disso, se houver clara deterioração neurológica, como demonstrado por sinais ou sintomas de agravamento neurológico, serão realizadas avaliações neurológicas adicionais a critério do Investigador.

[0208] A todos os indivíduos que completarem o período de 48 semanas de tratamento randomizado com WTX101-301, será oferecida a oportunidade de participar de uma fase de extensão aberta de até 60 meses, na qual receberão a terapia com WTX101. O objetivo da fase de extensão é avaliar a durabilidade e estabelecer a segurança e a eficácia a longo prazo de WTX101. Os indivíduos somente serão elegíveis para permanecer na Fase de Extensão até que o WTX101 esteja disponível comercialmente em seus respectivos países.

GRUPOS DE TRATAMENTO

[0209] Os indivíduos serão tratados com 15 mg QOD a 60 mg de QD da terapia com WTX101 ou SoC. Os indivíduos serão randomizados para 1 de 2 coortes: Coorte 1 - indivíduos tratados por > 28 dias com terapia de quelação ou com Zn ou uma combinação tanto de terapia de quelação quanto com Zn, ou Coorte 2 - indivíduos que não receberam tratamento ou que foram previamente tratados com terapia de quelação ou com Zn ou uma combinação tanto de terapia de quelação quanto com Zn por $\leq$ 28 dias.

JUSTIFICATIVA PARA DOSAGEM

[0210] A dose de WTX101 será ajustada em indivíduos individuais, conforme apropriado, com base nas diretrizes especificadas no protocolo. Um guia de dosagem detalhado para modificações da dose de WTX101 está descrito na Tabela 5.

[0211] A dose inicial de WTX101 é 15 mg QD para todos os indivíduos. Após 4 semanas, a dose subsequente de WTX101 será individualizada. As diretrizes de dosagem são baseadas em vários fatores, incluindo química clínica e hematologia, avaliação clínica, segurança, e $NCC_{\text{corrigido}}$.

[0212] Aumentos de dose são possíveis a critério do Investigador Principal em incrementos de 15 mg, com intervalo de pelo menos 4 semanas, se a doença não for adequadamente controlada, levando em consideração o estado clínico do indivíduo e os níveis de Cu livre no sangue, medidos por $NCC / NCC_{\text{corrigido}}$, e nenhum dos critérios de modificação de dose se aplica. Após o escalonamento de dose, os indivíduos serão monitorados quanto a eventos adversos e avaliações laboratoriais a cada 2 semanas por um período de 4 semanas. Se uma visita de estudo de rotina não estiver agendada durante esse período, uma enfermeira pode concluir essas avaliações.

[0213] Quando os níveis de $NCC_{\text{corrigido}}$ caem dentro da faixa normal ($< 2,3 \mu\text{mol} / \text{L}$), e o estado clínico do indivíduo é estável ou melhorado por 2 avaliações consecutivas, a dosagem de WTX101 pode ser mantida ou reduzida a critério do Investigador Principal. Para evitar o excesso de tratamento, a dose pode ser reduzida a qualquer momento, a critério do Investigador Principal, orientado pelo seguinte: se o estado clínico do indivíduo indicar possível excesso de tratamento e / ou os valores de $NCC / NCC_{\text{corrigido}}$ estiverem abaixo da faixa normal. No entanto, o uso de $NCC_{\text{corrigido}}$ como critério para ajuste da dose é opcional, refletindo as diferentes práticas clínicas entre os locais do estudo global. A dose deve ser reduzida ou interrompida se algum dos

critérios de modificação de dose for atendido.

ADMINISTRAÇÃO DO FÁRMACO DO ESTUDO

[0214] O WTX101 será fornecido como comprimidos contendo 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina para administração oral. O WTX101 será administrado em doses que variam de 15 mg QOD a 60 mg QD. Uma dose máxima de até 90 mg QD deve ser discutida e acordada com o Monitor Médico e somente se os seguintes critérios forem atendidos: O $NCC_{\text{corrigido}}$ é $> ULN$; ALT é $< 2 \times ULN$; e os parâmetros hematológicos (hemoglobina, plaquetas e neutrófilos) permanecem acima dos limites que requerem modificação da dose, de acordo com a Tabela 1.

[0215] O WTX101 será administrado durante o período de tratamento de 48 semanas QD ou QOD (administrado pela manhã), em jejum (1 hora antes ou 2 horas após as refeições). Além disso, detalhes sobre a administração de WTX101 estão incluídos abaixo.

[0216] A dosagem individualizada de WTX101 será utilizada ao longo do estudo com base nos seguintes parâmetros: Critérios clínicos: titulação da dose com base no estado hepático e neurológico; $NCC_{\text{corrigido}}$: titulação da dose instruída com base nos níveis de NCC ajustados para a quantidade de Cu ligado ao WTX101 TPC; e monitoramento de segurança: os critérios de modificação de dose são baseados em avaliações agendadas regularmente para efeitos hematológicos reconhecidos da redução do Cu, testes hepáticos, e testes neurológicos.

[0217] A dose de WTX101 também pode ser reduzida se ocorrer um evento adverso que exija uma redução de dose. As orientações de dosagem associadas a eventos específicos são fornecidas nos Critérios de Modificação de Dose (Tabela 5); as reduções de dose para outros eventos serão tratadas pelo Investigador Principal do local (ou Sub Investigador, se apropriado) caso a caso, em colaboração com o

Monitor Médico.

[0218] Em todos os indivíduos, o WTX101 será administrado em uma dose inicial de 15 mg QD no Dia 1, continuando pelas primeiras 4 semanas. Após 4 semanas, o aumento de titulação para 30 mg QD pode ser realizado a critério do Investigador Principal, se a doença não for adequadamente controlada, levando em consideração o estado clínico do indivíduo e os níveis de Cu livre no sangue, conforme medido por $NCC / NCC_{\text{corrigido}}$, e nenhum dos critérios de modificação de dose se aplica. Outros aumentos de dose são possíveis, a critério do Investigador Principal, em incrementos de 15 mg, com pelo menos 4 semanas de intervalo, seguindo os mesmos critérios mencionados acima.

[0219] Quando os níveis de $NCC_{\text{corrigido}}$ caem dentro da faixa normal ($< 2,3 \mu\text{mol} / \text{L}$), e / ou o estado clínico do indivíduo é estável ou melhorado por 2 avaliações consecutivas, a dose de WTX101 pode ser mantida ou reduzida a critério do Investigador Principal. Para evitar o excesso de tratamento, a dose pode ser reduzida a qualquer momento, a critério do Investigador Principal, orientado pelo seguinte: se o estado clínico do indivíduo indicar possível excesso de tratamento e / ou os valores de $NCC / NCC_{\text{corrigido}}$ estiverem abaixo da faixa normal. No entanto, o uso de $NCC_{\text{corrigido}}$ como critério para ajuste da dose é opcional, refletindo as diferentes práticas clínicas entre os locais do estudo global. A dose deve ser reduzida ou descontinuada se algum dos critérios de modificação de dose for atendido.

[0220] A dose máxima esperada é de 60 mg QD, mas doses mais altas podem ser consideradas caso a caso em colaboração com o Monitor Médico. Uma dose máxima de até 90 mg QD deve ser discutida e acordada com o Monitor Médico e somente se os seguintes critérios forem atendidos: O $NCC_{\text{corrigido}}$ é $> \text{ULN}$; ALT é $< 2 \times \text{ULN}$; e os parâmetros hematológicos (hemoglobina, plaquetas e neutrófilos)

permanecem acima dos limites que exigem modificação da dose, de acordo com a Tabela 5.

[0221] Para precisão nas medições, os seguintes parâmetros são seguidos. Os estrógenos podem interferir na excreção biliar de Cu. A vitamina E tem sido usada como terapia adjuvante nos regimes de tratamento de DW. Os indivíduos não devem usar vitaminas e / ou minerais que contenham Cu, Zn ou Mo. Os meios de contraste contendo gadolínio e iodo são conhecidos por interferir com os testes em Mo. Os meios de contraste contendo gadolínio e iodo são solicitados a não serem utilizados dentro de 96 horas antes do teste de Mo. Sabe-se que os meios de contraste contendo bário interferem nos testes de Cu. Solicita-se que o meio de contraste contendo bário não seja utilizado dentro das 96 horas anteriores ao teste de Cu. Os indivíduos devem evitar a ingestão de alimentos e bebidas com alto teor de Cu durante toda a duração do estudo.

[0222] Após a randomização e lavagem (se aplicável), os indivíduos retornam para visitas e procedimentos: as visitas da Semana 1 à Semana 30 e a visita da Semana 42 ocorrerão dentro de ± 3 dias do horário agendado; as visitas da Semana 36 e da Semana 48 ocorrerão dentro de ± 7 dias após o horário agendado.

AVALIAÇÕES DE EFICÁCIA

[0223] A avaliação de eficácia primária será o controle de Cu livre, medido como a variação percentual a partir da linha de base (Dia 1) até 48 semanas nos níveis de NCC. Para indivíduos tratados com WTX101, o nível de NCC será corrigido para a quantidade de Cu ligado ao Complexo Tripartido WTX101 (TPC).

[0224] As avaliações de eficácia secundária incluem o seguinte: Estado hepático usando o escore MELD; Incapacidade usando UDWRS Parte II; Estado neurológico usando UDWRS Parte III; Estado clínico usando a Escala de Impressão Clínica Global (itens 1 e 2 da escala); e

taxa de resposta de NCC.

[0225] As avaliações de eficácia terciária incluem o seguinte: Avaliação individualizada dos três sintomas mais problemáticos de cada indivíduo; Fibrose hepática utilizando o índice FIB-4 e elastografia transiente; Estado hepático usando o Escore Nazer Modificado; Sintomas psiquiátricos usando o BPRS-24; e medidas de desfecho de QoL / PRO usando EQ-5D e TSQM-9.

[0226] Avaliações de controle de Cu usando medidas exploratórias de Cu total, Cu livre, PUF-Cu e especiação de Cu no plasma; Avaliação dos níveis plasmáticos de Mo; Avaliação do Cu urinário de 24 horas e Mo urinário; Avaliação do teste de caminhada cronometrada 25F; Avaliação do 9-HPT; Avaliação do Teste de Interferência de Stroop não verbal; e Avaliação do Teste de Amplitude de Dígitos.

ESTATÍSTICAS

[0227] Todas as análises estatísticas serão realizadas de acordo com procedimentos reconhecidos na técnica. Uma descrição geral dos métodos estatísticos a serem usados para analisar os dados de eficácia e segurança está descrita abaixo. As análises estatísticas serão realizadas usando SAS®, versão 9.3 ou posterior, SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA.

[0228] O desfecho primário é o controle de Cu avaliado como a alteração percentual a partir da linha de base até 48 semanas nos níveis de NCC; para indivíduos tratados com WTXI 01, o nível de NCC será corrigido para a quantidade de Cu ligada ao WTX101 TPC.

[0229] A alteração percentual a partir da linha de base no nível de NCC será analisada usando a análise de medidas repetidas de modelo misto (MMRM) estratificada por coorte e terapia SoC prévia. A alteração a partir da linha de base na Semana 4, Semana 8, Semana 12, Semana 24, Semana 36 e Semana 48 será incluída. A estimativa de máxima verossimilhança restrita será usada. O modelo será estratificado por

coorte e terapia SoC prévia. Para normalizar melhor os dados, o NCC pode ser transformado em log antes da análise. Os termos de efeito fixo serão incluídos para o tratamento randomizado (WTX101 ou SoC), visita e tratamento randomizado por interação da visita, e o nível de NCC de linha de base como covariável. O tratamento por interação de visita permanecerá no modelo, independentemente da significância. Uma matriz de covariância não estruturada será usada para modelar o erro dentro do indivíduo e a aproximação de Kenward-Roger será usada para estimar os graus de liberdade. Se o ajuste da estrutura de covariância não estruturada não convergir, as seguintes estruturas de covariância serão tentadas até que seja alcançada a convergência: toeplitz com heterogeneidade, autogressivo com heterogeneidade, toeplitz e autoregressivo. O principal contraste de interesse será entre os indivíduos tratados com WTX101 versus SoC na Semana 48. Estimativas baseadas em modelo da diferença entre tratamentos randomizados na alteração percentual média do nível de NCC na Semana 48, juntamente com um intervalo de confiança (CI) de 95% bilateral e valor p serão fornecidos. Se o 95% CI bilateral inferior excluir uma diferença de -15%, a não inferioridade será concluída na população geral do estudo para o WTX101 em relação a SoC; e se o 95% CI bilateral inferior excluir uma diferença de 0%, a superioridade será concluída na população geral do estudo para o WTX101 sobre o SoC. As alterações médias dos mínimos quadrados (LS) a partir da linha de base e dos erros padrão associados (SEs) em momentos anteriores (por exemplo, Semana 4, Semana 8, Semana 12, Semana 24 e Semana 36) serão extraídas e apresentadas graficamente por braço ao longo do tempo.

[0230] A análise de suporte do desfecho primário na Coorte 1 espelhará a descrita para a análise geral da população, exceto que a análise não será mais estratificada para a coorte.

[0231] A alteração percentual a partir da linha de base no nível de NCC será analisada descritivamente usando a análise MMRM; não haverá comparação estatística formal entre os grupos de tratamento randomizados. A alteração percentual a partir da linha de base na Semana 4, Semana 8, Semana 12, Semana 24, Semana 36 e Semana 48 será estimada usando os mesmos termos do modelo descritos para a análise dos indivíduos da Coorte 1. A principal saída de interesse será a média LS, SE, e valor p para a alteração percentual em relação à linha de base no nível de NCC na Semana 48 de cada uma. Dentro do braço, as alterações médias e SEs dos pontos de tempo anteriores da linha de base (isto é, Semana 4, Semana 8, Semana 12, Semana 24 e Semana 36) serão extraídas e apresentadas graficamente pelo braço ao longo do tempo.

[0232] Os desfechos secundários de eficácia incluem o seguinte: Alteração a partir da linha de base no estado hepático às 48 semanas avaliado pelo escore MELD; Alteração a partir da linha de base até 48 semanas no escore UDWRS Parte II; Alteração a partir da linha de base até 48 semanas no escore UDWRS Parte III; Alteração a partir da linha de base para 48 semanas no CGI-I e CGI-S; e taxa de resposta de NCC em 48 semanas.

[0233] Os desfechos secundários de eficácia serão analisados da mesma maneira que o desfecho primário, por meio de uma análise MMRM estratificada por coorte, com o principal contraste sendo entre indivíduos tratados com SoC versus tratados com WTX101 na semana 48. Uma análise comparativa de suporte também será realizada em indivíduos da Coorte 1 e uma análise descritiva e de suporte dentro do braço será realizada em indivíduos da Coorte 2. Para os desfechos b, c e d, os escores totais serão analisados.

[0234] A resposta de NCC é definida como a proporção de indivíduos que atingem ou mantêm níveis normalizados de NCC ou

NCC_{corrigido} (0,8 µM a 2,3 µM) ou que atingem uma redução de pelo menos 25% em NCC ou NCC_{corrigido} em 48 semanas. Para indivíduos tratados com WTX101, o nível de NCC será corrigido para a quantidade de Cu ligada ao WTX101 TPC.

[0235] Os indivíduos sem valores de 48 semanas serão considerados como não respondedores. Esses dados serão analisados por meio de regressão logística estratificada por coorte, com termos para tratamento randomizado e nível de NCC de linha de base. Novamente, uma análise comparativa e de suporte será realizada em indivíduos da Coorte 1, e uma análise descritiva e de suporte dentro do braço será realizada em indivíduos da Coorte 2.

EXEMPLO 4: ABSORÇÃO DE TETRATIOMOLIBDATO DE BIS-COLINA APÓS ADMINISTRAÇÃO DE DOSE ÚNICA DE UMA FORMULAÇÃO COM REVESTIMENTO ENTÉRICO COM E SEM ALIMENTOS E UMA FORMULAÇÃO NÃO REVESTIDA COADMINISTRADA COM UM INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS SEM ALIMENTOS

[0236] Um estudo cruzado de centro único, randomizado, aberto, de 3 períodos, 3 tratamentos e 6 sequências, avaliando a PK (farmacocinética) de doses únicas de tetratiomolibdato de bis-colina em indivíduos saudáveis com base na medição de concentração total de Mo no plasma foi realizado. Dezoito (18) indivíduos saudáveis, não fumantes, usando homens e mulheres adultos, foram submetidos ao Tratamento A, B ou C ao longo de três períodos, conforme descrito no Diagrama de Estudo mostrado nas Figuras 8A e 8B. Os indivíduos receberam, cada, o tratamento em uma ocasião. Os indivíduos foram randomizados para uma das seis sequências de tratamento a seguir: ABC, ACB, BAC, BCA, CAB e CBA. Todas as medicações do estudo foram tomadas por via oral com aproximadamente 240 mL de água. Os indivíduos foram instruídos a não esmagar, dividir ou mastigar a

medicação do estudo.

Tratamento A: 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina (2 x comprimidos revestidos entéricos (EC) de tetratiomolibdato de bis-colina, 30 mg, ver Tabela 6) na Hora 0 do Dia 1, após um jejum noturno.

Tratamento B: 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina (2 x tetratiomolibdato de bis-colina 1 comprimido EC, 30 mg) na Hora 0 do Dia 1, 30 minutos após o início de um café da manhã rico em gordura, precedido por um jejum noturno.

Tratamento C: 20 mg de omeprazol (cápsula de liberação retardada de 1 x 20 mg de um PPI (inibidor da bomba de prótons)) QD na manhã dos Dias -5 a -1 após um jejum noturno, 20 mg de cápsula de liberação retardada de omeprazol na Hora - 1 do Dia 1 após jejum noturno, e 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina (2 x cápsulas de tetratiomolibdato de bis-colina sem revestimento (UC), 30 mg. Ver Tabela 7) na Hora 0 do Dia 1.

Tabela 6

Componente	Padrão de Qualidade	Função	Composição (por resistência do comprimido)	
			10 mg	30 mg
WTX101	Interno	Substância ativa	10 mg	30 mg
Fosfato de cálcio tribásico	NF	Diluyente	81 mg	79,2 mg
Carbonato de sódio, anidro	NF	Tampão	5,0 mg	6,0 mg
Amido glicolato de sódio	NF	Desintegrante	2,0 mg	2,4 mg
Estearato de magnésio	NF	Lubrificante	2,0 mg	2,4 mg
Sistema de revestimento de filme completo OPADRY® 03K19229 Transparente	Interno	Pré-revestimento	6,0 mg	7,2 mg
Acril-EZE branco	Interno	Revestimento entérico	7,7 mg	8,9 mg

Tabela 7

Componente	Padrão de Qualidade	Função	Composição (por cápsula)
WTX101	Interno	Substância ativa	30 mg
Fosfato de cálcio dibásico anidro	USP	Diluyente	475 mg
Carbonato de sódio anidro	NF	Tampão	25 mg
Cápsulas de hidroxipropil metil celulose (tamanho 1)	Interno	Cápsula	1 cápsula

[0237] Todos os 18 indivíduos que foram inscritos e concluíram o estudo foram incluídos na análise de segurança e farmacocinética. No entanto, um indivíduo foi excluído da estatística descritiva de farmacocinética e das análises estatísticas do tratamento B devido a uma concentração mensurável total de Mo no plasma pré-dose > 40% da C_{max} correspondente (concentração máxima no plasma medida). A população de análise PK foi, portanto, composta por 18 indivíduos para o Comprimido EC em jejum (Tratamento A) e UC + PPI em jejum (Tratamento C) e 17 indivíduos para o Comprimido EC Alimentado (Tratamento B).

RESULTADOS FARMACOCINÉTICOS

[0238] Os parâmetros PK para Mo total no plasma foram calculados da seguinte forma:

AUC_{0-t} : A área sob a curva de concentração em plasma versus tempo, a partir do tempo 0 até a última concentração mensurável, como calculado pelo método trapezoidal linear.

AUC_{0-inf} : A área sob a curva de concentração em plasma versus tempo do tempo 0 até o infinito. AUC_{0-inf} é calculado como a soma de AUC_{0-t} mais a razão da última concentração mensurável em plasma para a constante de taxa de eliminação.

C_{max} : Concentração máxima medida em plasma ao longo do intervalo de tempo especificado.

T_{max} : Tempo da concentração máxima medida em plasma. Se o valor máximo ocorreu em mais de um ponto no tempo, t_{max} foi definido como o primeiro ponto no tempo com esse valor.

λ_z : Constante de taxa de eliminação terminal de primeira ordem aparente calculada a partir de um gráfico semi-log da curva de concentração em plasma versus tempo. O parâmetro foi calculado pela análise de regressão linear de mínimos quadrados usando o número máximo de pontos na fase log-linear terminal (por exemplo, 3 ou mais

concentrações em plasma não zero), começando com a última concentração não zero.

$t_{1/2}$: A meia-vida aparente de eliminação terminal de primeira ordem foi calculada como $0,693 / \lambda_z$.

T_{lag} : Tempo de atraso de absorção

CL / F: Depuração oral aparente

V_z / F: Volume oral aparente de distribuição

[0239] Como mostrado nas Figuras 8A e 8B, as concentrações em plasma médias $\pm$ erro padrão de Mo total foram ligeiramente inferiores após a administração do comprimido EC Tablet em jejum (Tratamento A) em comparação com as cápsulas não revestidas (UC) + PPI em jejum (Tratamento C). Houve, no entanto, variabilidade entre os indivíduos, com 3 dos 18 mostrando concentrações muito mais baixas para comprimido EC, 5 mostrando o mesmo padrão que os dados médios, e 10 mostrando concentrações mais comparáveis ou sobrepostas para ambos os tratamentos.

[0240] Consistente com as concentrações em plasma médias, os valores médios aritméticos (Tabela 8) e geométricos (Tabela 7) para C_{max} , AUC_{0-t} e AUC_{inf} foram menores no comprimido EC em jejum (Tratamento A) do que na cápsula UC + PPI em jejum (tratamento C). Os GMRs variaram de 75,81% a 87,16%, com limites inferiores dos 90% CIs associados $< 80,00\%$ (Tabela 9), indicando uma diminuição na exposição em média. O T_{max} médio foi comparável para os dois tratamentos, 4,54 e 4,50 horas, respectivamente, com faixas comparáveis (Tabela 8).

[0241] Quatro (4) dos 18 indivíduos tiveram um tempo de atraso de absorção após a administração do comprimido EC em jejum, com uma média (faixa) de 2,00 horas (2,00 a 3,00 horas) (Tabela 8).

[0242] A administração do comprimido EC com alimentos (Tratamento B) resultou em uma grande diminuição nas concentrações

médias totais de Mo em plasma (Figura 5). Isso também foi observado em todos, exceto em 2 dos 17 indivíduos avaliados para este tratamento. C_{max} , AUC_{0-t} e AUC_{inf} foram menores após a administração do comprimido EC com alimentos (Tabelas 4 e 5), com GMRs variando de 25,20% a 40,49%, indicando uma diminuição substancial na absorção. O T_{max} médio foi comparável com e sem alimentos, 4,55 e 4,54 horas, respectivamente, com faixas comparáveis (Tabela 8). Comparado ao comprimido EC em jejum (Tratamento A), mais indivíduos (6 indivíduos) tiveram um tempo de atraso de absorção e aumentaram a média (faixa) para 3,00 horas (2,00 a 5,00 horas) (Tabela 8).

[0243] O $t_{1/2}$ médio foi essencialmente o mesmo para todos os três tratamentos (Tabela 8), com uma média geral de ~ 48 horas ou 2 dias. CL / F e V_z / F também foram comparáveis para os 2 tratamentos em jejum, mas, devido à menor biodisponibilidade após a administração do comprimido EC em jejum, são mais altos para esse tratamento.

[0244] Os menores coeficientes de variação entre indivíduos (BSCV) para C_{max} , AUC_{0-t} e AUC_{inf} foram observados para a cápsula UC + PPI em jejum (Tratamento C), com valores variando de 15,8% a 19,1% (Tabela 8). A administração do comprimido EC em jejum (Tratamento A) resultou em BSCVs mais elevados (26,1% a 35,2%; Tabela 8). Os BSCVs eram muito mais altos, particularmente para AUC_{0-t} e AUC_{inf} - 81,5% e 72,6%, respectivamente (Tabela 8) - quando o comprimido EC foi administrado após a refeição com alto teor calórico / alto teor de gordura. Comparado ao comprimido EC em jejum, os BSCVs para os AUCs eram ~ 2,2 vezes maiores quando o comprimido EC foi administrado sob condições alimentadas.

[0245] Como ilustrado nas Figuras 8A e 8B, houve uma ligeira diminuição nas concentrações em plasma médias $\pm$ erro padrão de Mo total após a administração do comprimido EC em jejum (Tratamento A) em comparação com o UC + PPI em jejum (Tratamento C). Tendências

semelhantes foram observadas com relação a C_{max} , AUC_{0-t} e AUC_{inf} (Tabelas 6 e 7). No entanto, o exame dos dados dos indivíduos individuais indica que, embora um padrão semelhante tenha sido observado em alguns indivíduos individuais, a maioria apresentava um perfil de tempo - concentração de Mo total comparável ao comprimido EC de tetratiomolibdato de bis-colina e ao tetratiomolibdato de bis-colina UC + PPI quando ambos foram administrados em jejum. Contudo, a administração do comprimido EC de tetratiomolibdato de bis-colina alimentada (Tratamento B) resultou em uma diminuição de 60% a 75% na absorção, o que foi consistente na maioria dos indivíduos.

Tabela 8: Resumo dos parâmetros PK de Mo total após a administração de uma dose única de 60 mg (2 x 30 mg) de comprimidos EC de WTX101 em jejum (tratamento A) e condições alimentadas (tratamento B) e UC + PPI em condições de jejum (tratamento C)

Parâmetro*	Tratamento		
	Comprimido EC em jejum	Comprimido EC alimentado	UC + PPI em jejum
T_{lag} (h)	2,00 (4) [2,00 - 3,00]	3,00 (6) [2,00 - 5,00]	—†
C_{max} (ng / mL)	376 ± 98,0 (18)	187 ± 118 (17)	442 ± 69,6 (18)
T_{max} (h)	4,54 (18) [3,00 - 9,53]	4,55 (17) [3,52 - 9,51]	4,50 (18) [2,99 - 10,0]
AUC_{0-t} (h x ng / mL)	16,026 ± 5,635 (18)	5,740 ± 4,681 (17)	19,809 ± 3,509 (18)
AUC_{inf} (h x ng / mL)	17,258 ± 5,955 (18)	6,973 ± 5,065 (15)	21,047 ± 4,022 (17)
λ_z (1/h)	0,0140 ± 0,0023 (18)	0,0258 ± 0,0303 (15)	0,0145 ± 0,0014 (17)
$t_{1/2}$ (h)	51,0 ± 8,87 (18)	43,5 ± 20,9 (15)	48,2 ± 4,86 (17)
CL/F (L / h)	0,92 ± 0,51 (18)	6,34 ± 11,9 (15)	0,66 ± 0,13 (17)
Vz/F (L)	66,6 ± 34,0 (18)	175 ± 98,1 (15)	45,2 ± 8,31 (17)

* Média aritmética ± desvio padrão (N) exceto para T_{max} para o qual a média (N) [faixa] é relatada.

† O parâmetro não pode ser estimado para nenhum indivíduo para este tratamento.

Tabela 9: Análise estatística dos parâmetros PK de Mo total após a administração de uma dose única de 60 mg (2 x 30 mg) de comprimidos EC de WTX101 em jejum (tratamento A) e condições

alimentadas (tratamento B) e UC + PPI em condições de jejum (tratamento C)

Parâmetro	Média geométrica dos mínimos quadrados		Razão média geométrica		CV entre sujeitos (%)
	Teste	Referência	Estimativa	Intervalo de confiança de 90%	
Comprimido EC em jejum vs. UC + PPI em jejum					
C _{max}	360,88	436,61	82,65	63,91 → 106,90	47,98
AUC _{0-t}	14.790,84	19.511,14	75,81	52,23 → 110,02	73,76
AUC _{inf}	15.997,76	18.353,45	87,16	64,59 → 117,63	55,30
Comprimido EC alimentado vs. comprimido EC em jejum					
C _{max}	146,11	360,88	40,49	31,12 → 52,68	47,98
AUC _{0-t}	3.726,71	14.790,84	25,20	17,21 → 36,89	73,76
AUC _{inf}	5.071,14	15.997,76	31,70	23,12 → 43,47	55,30

*Com base na análise de dados naturais log-transformados.

Tabela 10: Resumo dos coeficientes de variação entre indivíduos de Mo total, C_{max}, AUC_{0-t} e AUC_{inf} após a administração de uma dose única de 60 mg (2 x 30 mg) de comprimidos EC de WTX101 em jejum (tratamento A) e condições alimentadas (Tratamento B) e UC + PPI em condições de jejum (tratamento C)

Parâmetro*	Tratamento		
	Comprimido EC em jejum	Comprimido EC alimentado	UC + PPI em jejum
C _{max} (ng / mL)	26,1	39,9	15,8
AUC _{0-t} (h x ng / mL)	35,2	81,5	17,7
AUC _{inf} (h x ng / mL)	34,5	72,6	19,1

*Coeficiente de variação entre indivíduos (%).

EXEMPLO 5: MELHORA NEUROLÓGICA COM O TRATAMENTO COM WTX101 EM UM ESTUDO ABERTO DE FASE 2, MULTICÊNTRICO, NA DOENÇA DE WILSON

[0246] Os dados coletados durante o estudo de Fase 2 descrito no Exemplo 1 foram posteriormente analisados para caracterizar as alterações neurológicas específicas após 24 semanas de tratamento com WTX101.

MÉTODOS

[0247] Pacientes adultos com DW (sem tratamento ou ≤ 2 anos com terapia de quelação ou com zinco) receberam dosagem individual de

WTX101 guiada por resposta (15 a 120 mg uma vez ao dia) por 24 semanas. Alterações no estado neurológico foram caracterizadas usando a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS).

RESULTADOS

[0248] Dos 28 pacientes inscritos, 25 tinham manifestações neurológicas. Os escores médios de linha de base UDWRS Parte II (incapacidade) e III (estado neurológico) foram 6,6 (SD 10,0; faixa 0 a 35) e 22,8 (SD 21,0; faixa 0 a 83), respectivamente. Na semana 24, ambos os escores médios [SD] UDWRS Parte II (4,1 [8,2]; $p < 0,001$) e Parte III (16,6 [17,7]; $p < 0,0001$) melhoraram. Houve uma relação preditiva altamente significativa entre os escores totais das Partes II e III obtidos ao longo do tempo ($p < 0,0001$). As anormalidades mais comuns de UDWRS Parte III na linha de base foram tremor postural do braço (71%), disartria (68%), marcha (61%) e destreza dos membros e itens da escala de coordenação, por exemplo, movimentos alternados das mãos (71%), toques nos dedos (57%), escrita à mão (54%) e agilidade nas pernas (54%). Os itens severamente afetados foram escrita à mão e disartria (média [SD] de 2,0 [0,8] e 1,8 [0,9], respectivamente). As maiores melhoras médias (% de alteração) ao longo de 24 semanas foram observadas para escrita à mão (51,4%), agilidade nas pernas (40,8%), tremor postural do braço (39,5%) e movimentos alternados das mãos (35,0%). O agrupamento dos itens tremor total ou destreza dos membros e coordenação demonstrou melhoras semelhantes (34,2% e 29,2%, respectivamente). O WTX101 foi geralmente bem tolerado e o agravamento neurológico induzido por fármaco não foi observado.

CONCLUSÕES

[0249] As manifestações neurológicas eram comuns nesta coorte de pacientes com DW. O tratamento com WTX101 melhorou

rapidamente a incapacidade e o estado neurológico em um estudo prospectivo de Fase 2 de 24 semanas em DW. O estado neurológico aprimorado após o tratamento com WTX101 estava correlacionado com a redução da incapacidade relatada pelo paciente.

EXEMPLO 6: MELHORA NEUROLÓGICA COM TRATAMENTO COM WTX101 EM UM ESTUDO ABERTO DE FASE E, MULTICÊNTRICO, NA DOENÇA DE WILSON

[0250] O estudo da Fase 2 do Exemplo 1 foi ainda analisado para caracterizar os detalhes das manifestações neurológicas em pacientes com Doença de Wilson (DW) e as alterações neurológicas específicas após 24 semanas de tratamento com WTX101. A análise desses dados foi realizada geralmente como descrito no Exemplo 5.

[0251] Embora as manifestações neurológicas possam rapidamente se tornar incapacitantes, os tratamentos anteriormente existentes nem sempre aliviam os sintomas, às vezes causam o conhecido agravamento precoce paradoxal da doença neurológica e / ou são pouco tolerados pelos pacientes. O tetratiomolibdato de bis-colina (WTX101) em um estudo de fase 2 de 24 semanas (NCT02273596; EudraCT 2014-001703-41) mostrou controle rápido dos níveis de cobre não ligado à ceruloplasmina (NCC) e um perfil de segurança favorável onde o nível de NCC médio caiu abaixo do limite superior do normal na semana 12.

[0252] A análise das manifestações neurológicas, avaliadas usando a escala unificada de classificação da Doença de Wilson (UDWRS), mostrou sintomas melhorados sem agravamento precoce paradoxal. Alterações nas manifestações neurológicas no estudo foram examinadas usando dados da parte III (estado neurológico) do escore UDWRS. Além disso, este Exemplo explora a relação quantitativa entre as manifestações neurológicas relatadas pelo paciente (parte II) e clinicamente avaliadas (parte III) da Doença de Wilson.

MÉTODOS

[0253] Adultos (com idade ≥ 18 anos) diagnosticados com Doença de Wilson (escore Leipzig ≥ 4) foram incluídos se não tivessem recebido tratamento prévio para a Doença de Wilson, ou se tivessem recebido terapia de quelação ou com zinco por ≤ 24 meses; e se tivessem uma concentração de NCC acima do limite inferior da faixa de referência normal (ou seja, $\geq 0,8 \mu\text{mol} / \text{L}$). Os pacientes foram excluídos se tivessem cirrose hepática descompensada, um modelo para o escore de doença hepática em estágio terminal (MELD) > 11 , ou um escore Nazer modificado (escore de King revisado) > 6 .

[0254] O estudo aberto de fase 2 de 24 semanas foi realizado na Europa e nos EUA. Durante as primeiras 4 a 8 semanas, os pacientes receberam 15 a 60 mg de WTX101 uma vez ao dia, dependendo das concentrações de NCC de linha de base ajustadas para o molibdênio no plasma (exceto na linha de base). Posteriormente, a dosagem foi ajustada de acordo com as avaliações laboratoriais (incluindo as concentrações de NCC ajustadas para o molibdênio em plasma) e as avaliações clínicas (dose diária máxima administrada: 120 mg).

[0255] A incapacidade e o estado neurológico foram avaliados usando as partes II e III, respectivamente, do UDWRS na linha de base e nas semanas 4, 8, 12, 18 e 24: Incapacidade (parte II): questionário relatado pelo paciente com 10 itens (faixa para escores totais: 0 a 40; escores mais altos indicam maior incapacidade). Estado neurológico (parte III): escore avaliado pelo médico de 23 itens (faixa para escores totais: 0 a 143; escores mais altos indicam pior estado neurológico). Os dados (escore total para UDWRS partes II e III, e AEs) são resumidos brevemente para o contexto em Resultados.

[0256] A relação entre os escores totais de incapacidade e estado neurológico foi examinada para entender melhor e quantificar o impacto do tratamento nas manifestações neurológicas, a fim de fornecer

regimes ótimos de tratamento e minimizar os AEs. Os escores do estado neurológico UDWRS na linha de base, semana 24, e a alteração a partir da linha de base para a semana 24 foram calculados para: qualquer item individual experimentado por pelo menos 50% dos pacientes; e para grupos de itens (isto é, coleções de itens individuais que podem ser considerados como representando fenótipos de pacientes específicos [Tabela 11]).

Tabela 11. Composições de grupos de itens neurológicos UWDRS

Grupo de itens	Itens de estado neurológico individual atribuído a grupo (número de item UWDRS)	Faixa para escore total ^b
Tremor total	Tremor em repouso (15); tremor da cabeça (16); braços – tremor postural (21A) e tremor tipo bater de asas (21B); tremor postural – pernas (24); tremor da mandíbula (31)	0 a 45
Marcha total	Levantar da cadeira (27); postura – distonia do tronco (28A ^a), ataxia da postura (28B), e parkinsonismo (28C) Marcha – distonia das pernas (29A ^a), ataxia (29B), e parkinsonismo (29C)	0 a 32
Distonia	Distonia oromandibular (13A); distonia cervical (25); distonia e braços e mãos (26); distonia do tronco (28A ^a); marcha – distonia das pernas (29A ^a)	0 a 28
Agilidade e coordenação dos membros	Toques dos dedos (18); movimentos das mãos alternados rápidos (19); escrita à mão (20); teste do dedo no nariz (22); agilidade das pernas (23)	0 a 36
Rigidez	Braços, pernas e pescoço (17)	0 a 20

^a Subitem individual não é exclusivo para um grupo; ^b escores para itens individuais são somados para obter um escore total para o grupo de itens.

[0257] Os valores médios dos mínimos quadrados (erro padrão [SE], intervalos de confiança de 95% [CIs]) foram calculados para alterações a partir da linha de base para os escores totais UDWRS usando uma análise de medidas repetidas de modelo misto; a significância foi avaliada usando valores *p* bilateral. Para investigar e quantificar a relação entre os escores totais UDWRS partes II e III, uma análise aleatória dos coeficientes foi realizada usando os escores de cada paciente em todas as visitas do estudo. Estatísticas resumidas foram calculadas para outros resultados.

RESULTADOS

[0258] No total, 28 pacientes receberam WTX101 (Tabela 12). Seis

pacientes descontinuaram o tratamento. Três experimentaram AEs de natureza não neurológica, dois apresentaram dificuldades psiquiátricas e não conseguiram aderir ao protocolo, e um apresentou agravamento neurológico devido à progressão da doença.

Tabela 12. Características de linha de base

	Pacientes (N = 28)
Mulher, n (%)	15 (54)
Idade, anos, média (SD) [faixa]	34,1 (11,86) [18 a 64]
Escores UWDRS, média (SD)	
Parte II (incapacidade)	6,6 (10,0)
Parte III (estado neurológico)	22,8 (21,0)
Anormalidades neurológicas ^a , n (%)	25 (89)
Tratamento prévio para Doença de Wilson, n (%)	
Nenhum	9 (32)
Menos de 28 dias	9 (32)
Entre 28 dias e 2 anos	10 (36)

a Pacientes com escore UWDRS parte III de ≥ 1 na linha de base.

INCAPACIDADE E ESTADO NEUROLÓGICO UDWRS: ESCORES TOTAIS

[0259] Os escores totais médios (SD) foram melhorados na semana 24: 4,1 (8,2) para incapacidade e 16,6 (17,7) para estado neurológico. As melhoras foram significativas nos dois casos (média dos mínimos quadrado [SE, 95% CI] a partir da linha de base): -3,7 (0,9; -5,5 a -1,8; $p = 0,0003$) para incapacidade e -8,7 (1,9; -12,5 a -5,0; $p < 0,0001$) para estado neurológico. Houve uma relação linear positiva significativa entre os escores totais UDWRS parte II e parte III ($p < 0,0001$).

ESTADO NEUROLÓGICO DE UDWRS: ITENS INDIVIDUAIS E GRUPOS DE ITENS

LINHA DE BASE

[0260] Itens individuais: dos seis itens que afetam pelo menos 50% dos pacientes, tremor postural do braço, movimentos rápidos alternados das mãos, e disartria (fala) foram os mais comuns (Figura 9). Permitindo diferenças nos escores máximos possíveis entre os itens (isto é, 4 ou

8), a escrita à mão e a fala foram as mais afetadas (Figura 10A e 10B).

[0261] Grupos de itens: tremor foi relatado para a maior proporção de pacientes (23 pacientes, 82%), seguido de marcha (17, 61%), distonia (15, 54%), agilidade e coordenação dos membros (15, 54%), e rigidez (12, 43%). Permitindo diferenças nos escores máximos possíveis entre os grupos de itens (Tabela 11), a rigidez foi a mais severamente afetada (escore médio [desvio padrão, SD]: 3,5 [2,9]), seguido por tremor (7,4 [7,0]), distonia (3,9 [4.4]), marcha (4.4 [4.1]), e agilidade e coordenação dos membros (1.3 [0.5]).

ALTERAÇÕES A PARTIR DA LINHA DE BASE ATÉ A SEMANA 24

[0262] Itens individuais: Com base em estatísticas descritivas, as melhoras percentuais médias foram maiores para escrita à mão e agilidade das pernas (Figuras 11A e 11B) e poucos pacientes apresentaram deterioração nos escores (Figura 12). Dois pacientes tiveram uma deterioração de 2 pontos (toques dos dedos); todas as outras deteriorações foram de 1 ponto.

[0263] Grupos de itens: melhoras para tremor (média [SD], 34,2% [61,7]) e agilidade e coordenação dos membros (29,2% [72,2]) foram geralmente semelhantes às de itens individuais. Dos 22 pacientes nas análises, quatro e três, respectivamente, apresentaram deterioração nos escores (deterioração de 1 ponto em cinco casos, 3 pontos em um caso [tremor] e 4 pontos em um caso [agilidade e coordenação dos membros]). Deteriorações gerais para rigidez (26,9% [169,6]), distonia (15,0% [135,2]) e marcha (4,2% [77,8]) foram atribuídas a quatro, três e seis indivíduos, respectivamente (deteriorações entre 1 e 8 pontos para rigidez, 2 e 4 pontos para distonia, e 1 e 6 pontos para marcha total).

CONCLUSÕES

[0264] O estudo de fase 2 mostrou que o tratamento com WTX101 tem o potencial de abordar importantes necessidades não atendidas na Doença de Wilson. O estado neurológico melhorado após o tratamento

com WTX101 está correlacionado com a redução da incapacidade relatada pelo paciente. O WTX101 foi associado à redução da incapacidade e melhora do estado neurológico, e foi bem tolerado.

EXEMPLO 7: ANÁLISE DE PACIENTES COM OU SEM CIRROSE

[0265] A mortalidade na Doença de Wilson é geralmente secundária à cirrose hepática descompensada e insuficiência hepática; portanto, a função hepática é um fator importante na determinação de regimes de tratamento adequados. Foi analisado o resultado de pacientes com e sem cirrose usando no grupo de pacientes do Exemplo 1, complementado com os dados da semana 48 gerados na fase de extensão de 3 anos do ensaio inicial. O Exemplo 1 foi um estudo aberto, de braço único, com duração de 24 semanas, usando 15 a 60 mg / dia de WTX101 inicialmente, e então dosagem individualizada guiada por resposta (máximo administrado, 120 mg / dia). A fase de extensão é um estudo aberto, de braço único, com duração de 3 anos usando a dosagem individualizada guiada por resposta continuada de WTX101 uma vez ao dia.

[0266] Para as análises descritas neste exemplo, os pacientes foram caracterizados como tendo cirrose com base no histórico médico (biópsia ou imagiologia) ou com base em estimativas do Índice de Razão de AST / Plaquetas (APRI) (AST refere-se ao aspartato aminotransferase). As estatísticas resumidas foram calculadas para dados demográficos da linha de base, níveis de NCC_{corr} , níveis de ALT, MELD e escores Nazer modificados, concentração de albumina, razão normalizada internacional (INR), incapacidade e estado neurológico usando a escala unificada de classificação da Doença de Wilson, e eventos adversos (AEs). Dos 15 pacientes com cirrose, 13 completaram o estudo central, todos os quais continuam em estudo de extensão. Dos 13 pacientes sem cirrose, nove completaram o estudo central, todos os quais continuam no estudo de extensão. O fluxo de pacientes para o

estudo de extensão é representado na Figura 12.

[0267] O NCC_{corr} na linha de base foi de $3,6 \mu\text{mol} / \text{L}$ para pacientes com cirrose e de $3,7 \mu\text{mol} / \text{L}$ para pacientes sem cirrose. O WTX101 reduziu os níveis de NCC_{corr} em extensões semelhantes em pacientes com e sem cirrose, da linha de base até a semana 24, e as melhoras observadas na semana 24 foram mantidas até a semana 48. Os níveis de NCC_{corr} são mostrados na Figura 13.

[0268] No estudo central, as elevações da ALT que exigem ajustes de dosagem ocorreram em cinco pacientes com cirrose e sete pacientes sem cirrose. As elevações da ALT foram associadas à retirada do estudo em três pacientes sem cirrose. As elevações da ALT durante o estudo central não foram acompanhadas por níveis aumentados de bilirrubina. Da semana 24 à semana 48, não ocorreram elevações da ALT exigindo ajustes de dosagem e os níveis de ALT permaneceram estáveis, independentemente do estado da cirrose. Os níveis de ALT para pacientes com e sem cirrose são mostrados na Figura 14. O escore MELD (severidade da doença hepática; escore 6 a 40) (Figura 15) e o escore Nazer modificado (índice prognóstico; escore 0 a 20) (Figura 16) foram baixos na linha de base e permaneceram estáveis no estudo central e até a semana 48.

[0269] A concentração média de albumina (Figura 17A) e a razão normalizada internacional (INR) (Figura 17B) permaneceram estáveis no estudo central e até a semana 48 em pacientes com e sem cirrose. A concentração média de albumina (Figura 17A) e o tempo de coagulação do sangue (Figura 18) estavam dentro dos limites normais na linha de base. Estes permaneceram estáveis no estudo central e até a semana 48 em pacientes com e sem cirrose. O UDWRS foi usado para avaliar a incapacidade relatada pelo paciente e o estado neurológico avaliado pelo médico. As melhoras ocorreram durante o estudo central e até a semana 48, independentemente do estado da cirrose

(Figuras 19A e 19B). O perfil de tolerabilidade de WTX101 foi favorável e semelhante para pacientes com e sem cirrose. Durante o estudo central, eventos adversos (AEs) ocorreram em 10 pacientes com cirrose e 12 sem cirrose. Os AEs mais comuns foram aumento dos níveis de ALT e GGT (cada um em três pacientes com cirrose e cinco sem cirrose), aumento dos níveis de AST (quatro pacientes em cada grupo), e tremor (quatro pacientes sem cirrose). Durante a fase de extensão, menos pacientes apresentaram AEs em comparação com o estudo central (nove pacientes com cirrose e seis pacientes sem cirrose). O AE mais comum foi infecção do trato urinário (quatro pacientes com cirrose). Eventos adversos severos (SAEs) ocorreram em quatro pacientes com cirrose e seis pacientes sem cirrose durante as semanas 0 a 48. Durante a fase de extensão, dois pacientes no grupo com cirrose apresentaram SAEs possivelmente relacionados ao WTX101. Um paciente apresentou neutropenia e um paciente apresentou degeneração hepatolenticular.

[0270] Nesta análise, as melhoras no controle dos níveis de cobre com o tratamento com WTX101 em comparação com a linha de base foram mantidas da semana 24 a 48 semanas de tratamento com WTX101 em ambos os grupos de pacientes. Com o WTX101, a função hepática permaneceu estável por até 48 semanas em pacientes com e sem cirrose. O perfil de tolerabilidade do WTX101 foi favorável e não foi influenciado pela presença de cirrose. Portanto, o tratamento com WTX101 continua sendo eficaz e bem tolerado, independentemente de os pacientes tratados terem ou não cirrose hepática antes do tratamento.

[0271] Um versado na técnica entenderia que os limites específicos aqui descritos podem variar um pouco, dependendo das condições particulares dos métodos de teste e ensaio. Além disso, um versado na técnica entenderia que os limites descritos como “maior do que” ou

“menor do que”, poderiam, em certas modalidades, ser “iguais ou maiores que” ou “iguais ou menores que”, respectivamente. Da mesma forma, um versado na técnica entenderia que os limites descritos como “iguais ou maiores que” ou “iguais ou menores que”, poderiam, em certas modalidades, ser “maiores que” ou “menores que”, respectivamente.

[0272] A descrição detalhada anterior foi fornecida apenas para facilitar a compreensão e nenhuma limitação desnecessária deve ser entendida a partir da mesma, à medida que as modificações serão óbvias para os versados na técnica.

[0273] Embora a presente invenção tenha sido descrita em conjunto com modalidades específicas da mesma, entender-se-á que ela é capaz de modificações adicionais e este pedido é destinado a cobrir quaisquer variações, usos ou adaptações da invenção, seguindo, em geral, os princípios da descrição, e incluindo as divergências da presente descrição como incluídas na prática conhecida ou comum na técnica a que a invenção se refere e que podem ser aplicadas às características essenciais aqui descritas anteriormente e como segue no escopo das reivindicações em anexo.

[0274] Todas as referências, artigos, publicações, patentes, publicações de patentes e pedidos de patentes aqui mencionados são incorporados por referência em sua totalidade para todos os fins. No entanto, a menção de qualquer referência, artigo, publicação, patente, publicação de patente, e pedido de patente aqui citada não é, e não deve ser tomada como um reconhecimento ou qualquer forma de sugestão de que eles constituam arte anterior válida de parte do conhecimento geral comum em qualquer país do mundo.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar a Doença de Wilson em um paciente em necessidade de tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende administrar 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia.

2. Método para tratar a Doença de Wilson em um paciente em necessidade de tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende administrar 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que os 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina são administrados como uma forma de dosagem de liberação retardada.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizado pelo fato de que a forma de dosagem é um comprimido ou cápsula.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a forma de dosagem é um comprimido.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe uma redução no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 24 semanas de administração em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ no paciente conforme medido antes da administração.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe pelo menos uma redução de 20% no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 24 semanas de administração, em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração.

8. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe pelo menos uma redução de 35% no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 24 semanas de administração, em

comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração.

9. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe pelo menos uma redução de 50% no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 24 semanas de administração, em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração.

10. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe pelo menos uma redução de 75% no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 24 semanas de administração, em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe uma redução no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 48 semanas de administração em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe pelo menos uma redução de 20% no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 48 semanas de administração, em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração.

13. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe pelo menos uma redução de 35% no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 48 semanas de administração, em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração.

14. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe pelo menos uma redução de 50% no $NCC_{\text{corrigido}}$ medido após 48 semanas de administração, em comparação

com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração.

15. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe pelo menos uma redução de 75% no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 48 semanas de administração, em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração.

16. Método para tratar a Doença de Wilson em um paciente em necessidade de tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende administrar 30 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, em que o paciente tem um ou mais dos seguintes:

- a) um $NCC_{\text{corrigido}}$ maior do que $2,3 \mu\text{m} / \text{L}$;
- b) nível de alanina aminotransferase (ALT) menor do que 80 IU / mL;
- c) um nível de hemoglobina maior do que 8 g / dL;
- d) um nível de plaquetas maior do que 30.000 / μL ; e
- e) um nível de neutrófilos maior do que $10^3 / \mu\text{L}$.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que compreende administrar 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente.

18. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que compreende administrar 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente.

19. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que compreende administrar 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente.

20. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que compreende administrar 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente.

21. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que compreende administrar 90 mg de tetratiomolibdato de

bis-colina diariamente.

22. Método para modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson em tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o dito paciente exibindo um nível de alanina aminotransferase (ALT) pelo menos duas vezes maior do que o nível de ALT exibido ao iniciar o tratamento com bis-colina e tetratiomolibdato, caracterizado pelo fato de que compreende:

reduzir a dose de tetratiomolibdato de bis-colina, em que

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados;

se o paciente estava sob uma dose de 30 mg uma vez ao dia de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; ou

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia.

23. Método para modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson em tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o dito paciente exibindo um nível de alanina aminotransferase (ALT) de pelo menos duas vezes

o limite superior do normal (ULN) caracterizado pelo fato de que compreende:

reduzir a dose de tetratiomolibdato de bis-colina em que se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados;

se o paciente estava sob uma dose de 30 mg uma vez ao dia de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; ou

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o ULN é 30 a 45 IU / mL.

25. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o ULN é 34 IU / mL.

26. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o ULN é 40 IU / mL.

25. Método para modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson em tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o dito paciente exibindo

um nível de hemoglobina de 70% ou menos do que o nível de hemoglobina exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, caracterizado pelo fato de que compreende:

reduzir a dose de tetratiomolibdato de bis-colina em que

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados;

se o paciente estava sob uma dose de 30 mg uma vez ao dia de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; ou

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia.

26. Método para modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson em tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o dito paciente exibindo um nível de plaquetas de 70% ou menos do que o nível de plaquetas exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, caracterizado pelo fato de que compreende:

reduzir a dose de tetratiomolibdato de bis-colina em que

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 mg

de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; ou

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia.

27. Método para modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson em tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o dito paciente exibindo um nível de neutrófilos de 70% ou menos do que o nível de neutrófilos exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, caracterizado pelo fato de que compreende:

reduzir a dose de tetratiomolibdato de bis-colina em que

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; ou

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, reduzir a dose para 75 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia.

28. Método para modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson em tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o dito paciente exibindo um nível de alanina aminotransferase (ALT) maior do que cinco vezes o nível de ALT exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, caracterizado pelo fato de que compreende:

a) descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina;

b) após o dito paciente exibir um nível de ALT menor do que o dobro do nível exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, administrar

15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados, se o paciente estiver em uma dose de 15 mg em dias alternados de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina, ou

15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina.

29. Método para modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson em tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o dito paciente exibindo um nível de alanina aminotransferase (ALT) maior do que 200 IU / mL, caracterizado pelo fato de que compreende:

- a) descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina;
- b) após o dito paciente exibir um nível de ALT menor do que o dobro do nível exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, administrar

15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados, se o paciente estava sob uma dose de 15 mg em dias alternados de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina, ou

15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina.

30. Método para modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson em tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o dito paciente exibindo níveis de hemoglobina menores do que 8 g / dL na ausência de sangramento, caracterizado pelo fato de que compreende:

- a) descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina;
- b) após o dito paciente exibir um nível de hemoglobina equivalente ao exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, administrar

15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados, se o paciente estava sob uma dose de 15 mg em dias alternados de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina, ou

15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina.

31. Método para modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson em tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, em que o dito paciente apresenta níveis de plaquetas menor do que 30.000 μL , caracterizado pelo fato de que compreende:

- a) descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina;
- b) após o dito paciente exibir um nível de plaquetas equivalente ao exibido no início do tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, administrar

15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados, se o paciente estava sob uma dose de 15 mg em dias alternados de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina, ou

15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina.

32. Método para modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson em tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o dito paciente exibindo níveis de neutrófilos menores do que $1,0 \times 10^3 / \mu\text{L}$, caracterizado pelo fato de que compreende:

- a) descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina;
- b) após o dito paciente exibir um nível de neutrófilos equivalente ao exibido ao iniciar o tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, administrar

15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados, se o paciente estava sob uma dose de 15 mg em dias alternados de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina, ou

15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina.

33. Método para modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson em tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o dito paciente exibindo um nível de bilirrubina maior do que 2,4 mg / dL e um nível de alanina aminotransferase (ALT) maior do que 120 IU / mL, caracterizado pelo fato de que compreende:

a) descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina;

b) após o dito paciente exibir um nível de bilirrubina abaixo do limite superior do normal, administrar

15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados, se o paciente estava sob uma dose de 15 mg em dias alternados de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina, ou

15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente, se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina antes de descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina.

34. Método para administrar tetratiomolibdato de bis-colina para tratar um paciente com Doença de Wilson, o dito paciente tendo exibido um resultado de teste anormal, o método compreendendo:

(a) administrar ao dito paciente um primeiro nível de dose compreendendo de cerca de 15 a cerca de 90 mg por dia de

tetratiomolibdato de bis-colina por um primeiro período de tempo, seguido por

(b) administrar um segundo nível de dose compreendendo pelo menos cerca de 15 mg por dia menos de tetratiomolibdato de bis-colina do que o primeiro nível de dose por um segundo período de tempo.

35. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o primeiro nível de dose compreende cerca de 15 mg por dia de tetratiomolibdato de bis-colina e o segundo nível de dose compreende menos de cerca de 15 mg por dois dias de tetratiomolibdato de bis-colina.

36. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o primeiro nível de dose compreende cerca de 30 mg por dia de tetratiomolibdato de bis-colina e o segundo nível de dose compreende menos de cerca de 15 mg por dia de tetratiomolibdato de bis-colina.

37. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o primeiro nível de dose compreende cerca de 45 mg por dia de tetratiomolibdato de bis-colina e o segundo nível de dose compreende menos de cerca de 30 mg por dia de tetratiomolibdato de bis-colina.

38. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o primeiro nível de dose compreende cerca de 60 mg por dia de tetratiomolibdato de bis-colina e o segundo nível de dose compreende menos de cerca de 45 mg por dia de tetratiomolibdato de bis-colina.

39. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o primeiro nível de dose compreende cerca de 75 mg por dia de tetratiomolibdato de bis-colina e o segundo nível de dose compreende menos de cerca de 60 mg por dia de tetratiomolibdato de

bis-colina.

40. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o primeiro nível de dose compreende cerca de 90 mg por dia de tetratiomolibdato de bis-colina e o segundo nível de dose compreende menos de cerca de 75 mg por dia de tetratiomolibdato de bis-colina.

41. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 40, caracterizado pelo fato de que o resultado de teste anormal compreende um nível de alanina aminotransferase (ALT) de pelo menos duas vezes o nível de um ALT de linha de base medido antes da administração de tetratiomolibdato de bis-colina.

42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 40, caracterizado pelo fato de que o resultado de teste anormal compreende um nível de hemoglobina de 70% ou menos do que um nível de hemoglobina de linha de base medido antes da administração de tetratiomolibdato de bis-colina.

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 40, caracterizado pelo fato de que o resultado de teste anormal compreende um nível de plaquetas de 70% ou menos do que um nível de plaquetas de linha de base medido antes da administração de tetratiomolibdato de bis-colina.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 40, caracterizado pelo fato de que o resultado de teste anormal compreende um nível de neutrófilos de 70% ou menos do que um nível de neutrófilos de linha de base medido antes da administração de tetratiomolibdato de bis-colina.

45. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 40, caracterizado pelo fato de que o resultado de teste anormal compreende um nível de alanina aminotransferase (ALT) maior do que 68 IU / mL.

46. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 40, caracterizado pelo fato de que o resultado de teste anormal compreende um nível de hemoglobina de 70% ou menos do que um nível normal de hemoglobina.

47. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 40, caracterizado pelo fato de que o resultado de teste anormal compreende um nível de plaquetas de 70% ou menos do que um nível normal de plaquetas.

48. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 40, caracterizado pelo fato de que o resultado de teste anormal compreende um nível de neutrófilos de 70% ou menos do que um nível normal de neutrófilos.

49. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o resultado de teste anormal compreende um nível de alanina aminotransferase (ALT) de pelo menos cinco vezes a ALT de linha de base medida antes da administração de tetratiomolibdato de bis-colina, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente:

(c) descontinuar o tratamento por um terceiro período de tempo entre a etapa (a) e a etapa (b) até que o paciente apresente um nível de alanina aminotransferase (ALT) menor do que duas vezes a ALT de linha de base medida antes da administração do tetratiomolibdato de bis-colina.

50. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o resultado de teste anormal compreende um nível de alanina aminotransferase (ALT) de pelo menos 200 IU / mL, compreendendo adicionalmente:

(c) descontinuar o tratamento por um terceiro período de tempo entre a etapa (a) e a etapa (b) até que o paciente apresente um nível de alanina aminotransferase (ALT) menor do que 68 IU / mL.

51. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado

pelo fato de que o resultado de teste anormal compreende um nível de hemoglobina menor do que 8 g / dL na ausência de sangramento, compreendendo adicionalmente:

(c) descontinuar o tratamento por um terceiro período de tempo entre a etapa (a) e a etapa (b) até que o paciente apresente um nível de hemoglobina equivalente ao nível de hemoglobina medido antes da administração de tetratiomolibdato de bis-colina.

52. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o resultado de teste anormal compreende um nível de plaquetas menor do que 30.000 μL ; compreendendo adicionalmente:

(c) descontinuar o tratamento por um terceiro período de tempo entre a etapa (a) e a etapa (b) até o paciente exibir um nível de plaquetas equivalente ao nível de plaquetas medido antes da administração de tetratiomolibdato de bis-colina.

53. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o resultado de teste anormal compreende um nível de neutrófilos menor do que $1,0 \times 10^3 / \mu\text{L}$, compreendendo adicionalmente:

(c) descontinuar o tratamento por um terceiro período de tempo entre a etapa (a) e a etapa (b) até o paciente exibir um nível de neutrófilos equivalente ao nível de neutrófilos medido antes da administração de tetratiomolibdato de bis-colina.

54. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 53, caracterizado pelo fato de que a segunda dose é de 15 mg por dia.

55. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 53, caracterizado pelo fato de que a segunda dose é de 15 mg em dias alternados.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 55, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente medir pelo menos um dos ditos itens dos pacientes:

- a) nível de $NCC_{\text{corrigido}}$;
- b) nível de alanina aminotransferase (ALT);
- c) nível de hemoglobina;
- d) nível de plaquetas; e
- e) nível de neutrófilos.

57. Método para modificar a administração de tetratiomolibdato de bis-colina a um paciente com Doença de Wilson em tratamento com tetratiomolibdato de bis-colina, o dito paciente exibindo agravamento neurológico, em que o paciente exibe um escore UDWRS Parte III de linha de base medida antes da administração de tetratiomolibdato de bis-colina menor do que 20; e em que o dito agravamento neurológico compreende um aumento de pelo menos 4 pontos no escore UDWRS Parte III em relação ao dito escore UDWRS Parte III de linha de base, caracterizado pelo fato de que compreende:

- a) descontinuar o tetratiomolibdato de bis-colina;
- b) após o dito paciente não exibir mais agravamento neurológico, administrar:

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina em dias alternados;

se o paciente estava sob uma dose de 30 mg uma vez ao dia de tetratiomolibdato de bis-colina, 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, 15 ou 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia;

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 75 mg

de tetratiomolibdato de bis-colina, 30 a 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia; ou

se o paciente estava sob uma dose uma vez ao dia de 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia.

58. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o tetratiomolibdato de bis-colina é administrado em jejum.

59. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o comprimido é um comprimido revestido entericamente.

60. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 59, caracterizado pelo fato de que o paciente tem cirrose.

61. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 59, caracterizado pelo fato de que o paciente não tem cirrose.

62. Composição caracterizada pelo fato de que compreende tetratiomolibdato de bis-colina para uso em um método para tratar a Doença de Wilson em um paciente.

63. Composição para o uso, de acordo com a reivindicação 62, caracterizada pelo fato de que o método compreende administrar 15 mg a 120 mg de tetratiomolibdato de bis-colina por dia ou em dias alternados.

64. Composição para uso, de acordo com a reivindicação 62 ou 63, caracterizada pelo fato de que o método compreende administrar o tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia ou em dias alternados.

65. Composição para o uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 62 a 64, caracterizada pelo fato de que o paciente exibe um ou mais fenótipos da Doença de Wilson selecionados a partir do tremor total, marcha total, distonia, agilidade e coordenação dos membros, e rigidez; preferencialmente em que o paciente exibe tremor

total ou agilidade e coordenação dos membros, ou ambos.

66. Composição para o uso, de acordo com a reivindicação 65, caracterizada pelo fato de que:

a) o fenótipo do tremor total compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a escala unificada de classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III, selecionadas a partir de: tremor em repouso, tremor na cabeça, braços - tremor postural e tremor tipo bater de asas, tremor postural – pernas, e tremor da mandíbula;

b) o fenótipo de marcha total compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III, selecionadas a partir de: levantar da cadeira, postural – distonia do tronco, ataxia de postura, e parkinsonismo; marcha - distonia das pernas, ataxia e parkinsonismo;

c) o fenótipo de distonia compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III, selecionadas a partir de: distonia oromandibular, distonia cervical, distonia de braços e mãos, distonia do tronco, e marcha - distonia das pernas;

d) o fenótipo de agilidade e coordenação dos membros compreendem uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III, selecionadas a partir de: toques dos dedos, movimentos alternados rápidos das mãos, escrita à mão, teste do dedo no nariz, e agilidade das pernas;

e) o fenótipo de rigidez compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III,

selecionadas a partir de braços, pernas e pescoço.

67. Composição para o uso, de acordo com a reivindicação 66, caracterizada pelo fato de que:

a) o fenótipo de tremor total é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 30 a 45;

b) o fenótipo de marcha total é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 20 a 32;

c) o fenótipo de distonia é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 15 a 28;

d) o fenótipo de agilidade e coordenação dos membros é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 20 a 36;

e) o fenótipo de rigidez é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 10 a 20.

68. Composição para o uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que o paciente exibir uma manifestação neurológica da Doença de Wilson de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III selecionada a partir de escrita à mão, agilidade nas pernas, e uma combinação das mesmas.

69. Composição para uso, de acordo com a reivindicação 68, caracterizada pelo fato de que o paciente exibe um escore para escrita à mão de acordo com UDWRS parte III de 2 a 4; um escore para a agilidade nas pernas de acordo com UDWRS parte III de 2 a 8; ou um escore para escrita à mão e agilidade das pernas, de acordo com UDWRS parte III de 4 a 12.

70. Composição para o uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 69, caracterizada pelo fato de que o paciente exibe uma melhora em uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com UDWRS parte III após a administração da composição.

71. Composição para o uso, de acordo com a reivindicação 70, caracterizada pelo fato de que o paciente exibe uma redução no escore UDWRS parte III de um ou mais de:

- a) 5 a 25 para o fenótipo de tremor total;
- b) 5 a 20 para o fenótipo de marcha total;
- c) 5 a 15 para o fenótipo de distonia;
- d) 5 a 20 para o fenótipo de agilidade e coordenação dos membros; e
- e) 5 a 15 para o fenótipo de rigidez.

72. Composição para uso, de acordo com a reivindicação 70, caracterizada pelo fato de que o paciente exibe uma ou mais dentre uma redução no escore UDWRS parte III para para escrita à mão de 1 a 3; uma redução no escore UDWRS parte III para agilidade nas pernas de 1 a 6; e uma redução no escore UDWRS parte III para escrita à mão e agilidade nas pernas de 2 a 9.

73. Composição para o uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 62 a 72, caracterizada pelo fato de que o paciente tem cirrose.

74. Composição para uso, de acordo com a reivindicação 73, caracterizada pelo fato de que o paciente exibe uma redução no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 24 semanas de administração em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração.

75. Composição para uso, de acordo com a reivindicação 73, caracterizada pelo fato de que o paciente exibe uma redução no $NCC_{\text{corrigido}}$ conforme medido após 48 semanas de administração em comparação com o $NCC_{\text{corrigido}}$ do paciente conforme medido antes da administração.

76. Composição para o uso, de acordo com a reivindicação 73, caracterizada pelo fato de que o paciente tem um ou mais dos

seguintes:

- a) um $NCC_{\text{corrigido}}$ maior do que $2,3 \mu\text{m} / \text{L}$;
- b) um nível de alanina aminotransferase (ALT) menor do que $80 \text{ IU} / \text{mL}$;
- c) um nível de hemoglobina maior do que $8 \text{ g} / \text{dL}$;
- d) um nível de plaquetas maior do que $30.000 / \mu\text{L}$; e
- e) um nível de neutrófilos maior do que $10^3 / \mu\text{L}$.

77. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 61, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe um ou mais fenótipos da Doença de Wilson selecionados a partir de tremor total, marcha total, distonia, agilidade e coordenação dos membros, e rigidez; preferencialmente em que o paciente exibe tremor total ou agilidade e coordenação dos membros, ou ambos.

78. Método, de acordo com a reivindicação 77, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe tremor total ou agilidade ou coordenação dos membros, ou ambos.

79. Método, de acordo com a reivindicação 77 ou 78, caracterizado pelo fato de que:

- a) o fenótipo de tremor total compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a escala unificada de classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III, selecionadas a partir de: tremor em repouso, tremor na cabeça, braços - tremor postural e tremor tipo bater de asas, tremor postural – pernas, tremor da mandíbula;

- b) o fenótipo de marcha total compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III, selecionadas a partir de: levantar da cadeira, postura - distonia do tronco, ataxia de postura, e parkinsonismo; marcha - distonia das pernas, ataxia e parkinsonismo;

c) o fenótipo de distonia compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III, selecionadas a partir de: distonia oromandibular, distonia cervical, distonia de braços e mãos, distonia do tronco, e marcha - distonia das pernas;

d) o fenótipo de agilidade e coordenação dos membros compreendem uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III selecionadas a partir de: toques dos dedos, movimentos alternados rápidos das mãos, escrita à mão, teste do dedo no nariz, e agilidade nas pernas;

e) o fenótipo de rigidez compreende uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com a Escala Unificada de Classificação de Doenças de Wilson (UDWRS) parte III, selecionadas a partir de braços, pernas e pescoço.

80. Método, de acordo com a reivindicação 79, caracterizado pelo fato de que:

a) o fenótipo de tremor total é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 30 a 45;

b) o fenótipo de marcha total é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 20 a 32;

c) o fenótipo de distonia é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 15 a 28;

d) o fenótipo de agilidade e coordenação dos membros é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 20 a 36;

e) o fenótipo de rigidez é caracterizado por um escore UDWRS parte III de 10 a 20.

81. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 61 ou 77 a 80, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe uma

manifestação neurológica da Doença de Wilson de acordo com a Escala Unificada de Classificação da Doença de Wilson (UDWRS) parte III selecionada a partir da escrita à mão, agilidade nas pernas, e uma combinação das mesmas.

82. Método, de acordo com a reivindicação 81, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe um escore para escrita à mão de acordo com UDWRS parte III de 2-4; um escore para a agilidade nas pernas de acordo com UDWRS parte III de 2 a 8; ou um escore para escrita à mão e agilidade nas pernas, de acordo com UDWRS parte III de 4 a 12.

83. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 61 ou 77 a 80, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe uma melhora em uma ou mais manifestações neurológicas da Doença de Wilson, de acordo com UDWRS parte III após a administração da composição.

84. Método, de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe uma redução no escore UDWRS parte III de um ou mais de:

- a) 5 a 25 para o fenótipo de tremor total;
- b) 5 a 20 para o fenótipo de marcha total;
- c) 5 a 15 para o fenótipo de distonia;
- d) 5 a 20 para o fenótipo de agilidade e coordenação dos membros; e
- e) 5 a 15 para o fenótipo de rigidez.

85. Método, de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe uma ou mais dentre uma redução no escore UDWRS parte III para escrita à mão de 1 a 3; uma redução no escore UDWRS parte III para agilidade nas pernas de 1 a 6; e uma redução no escore UDWRS parte III para escrita à mão e agilidade nas pernas de 2 a 9.

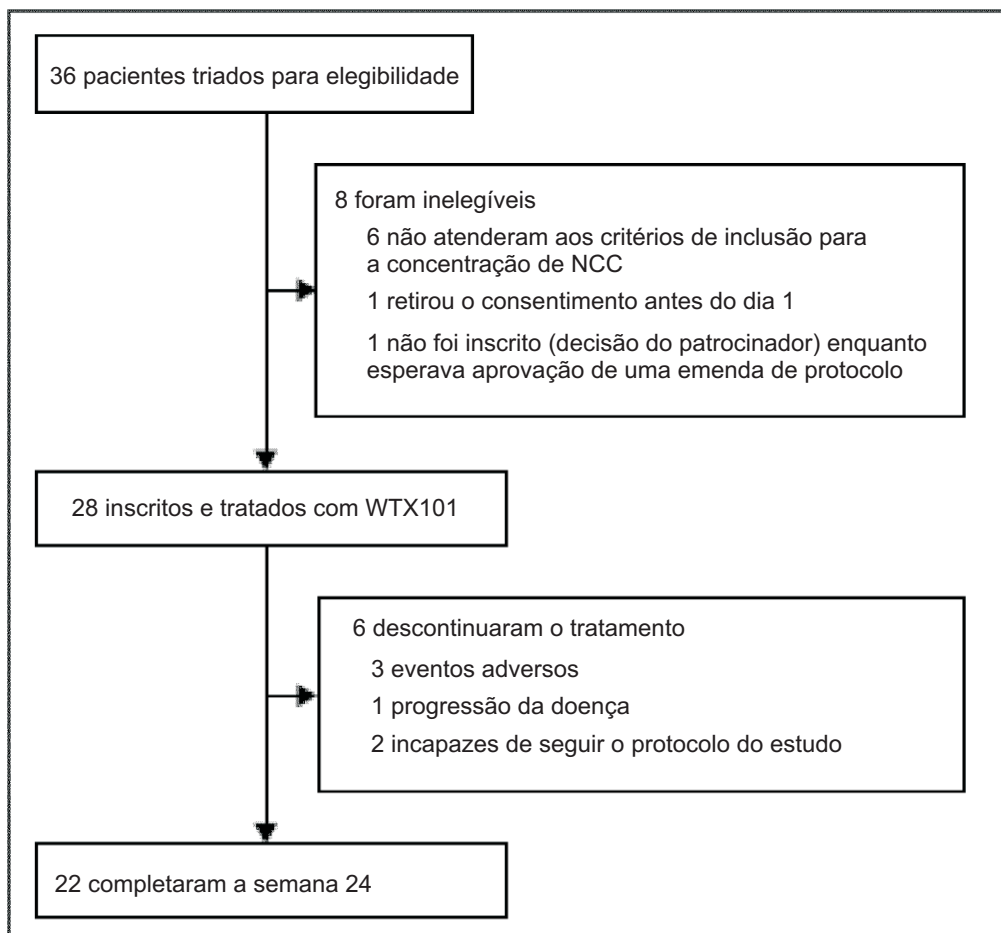


FIG. 1

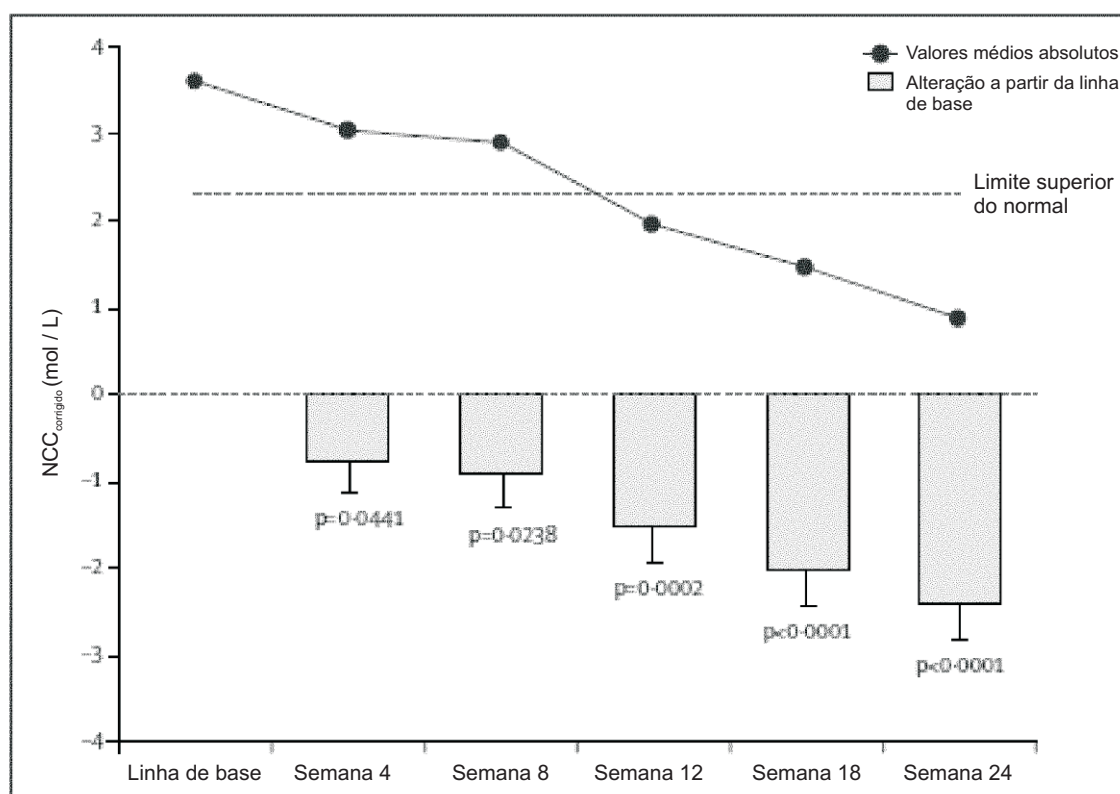


FIG. 2

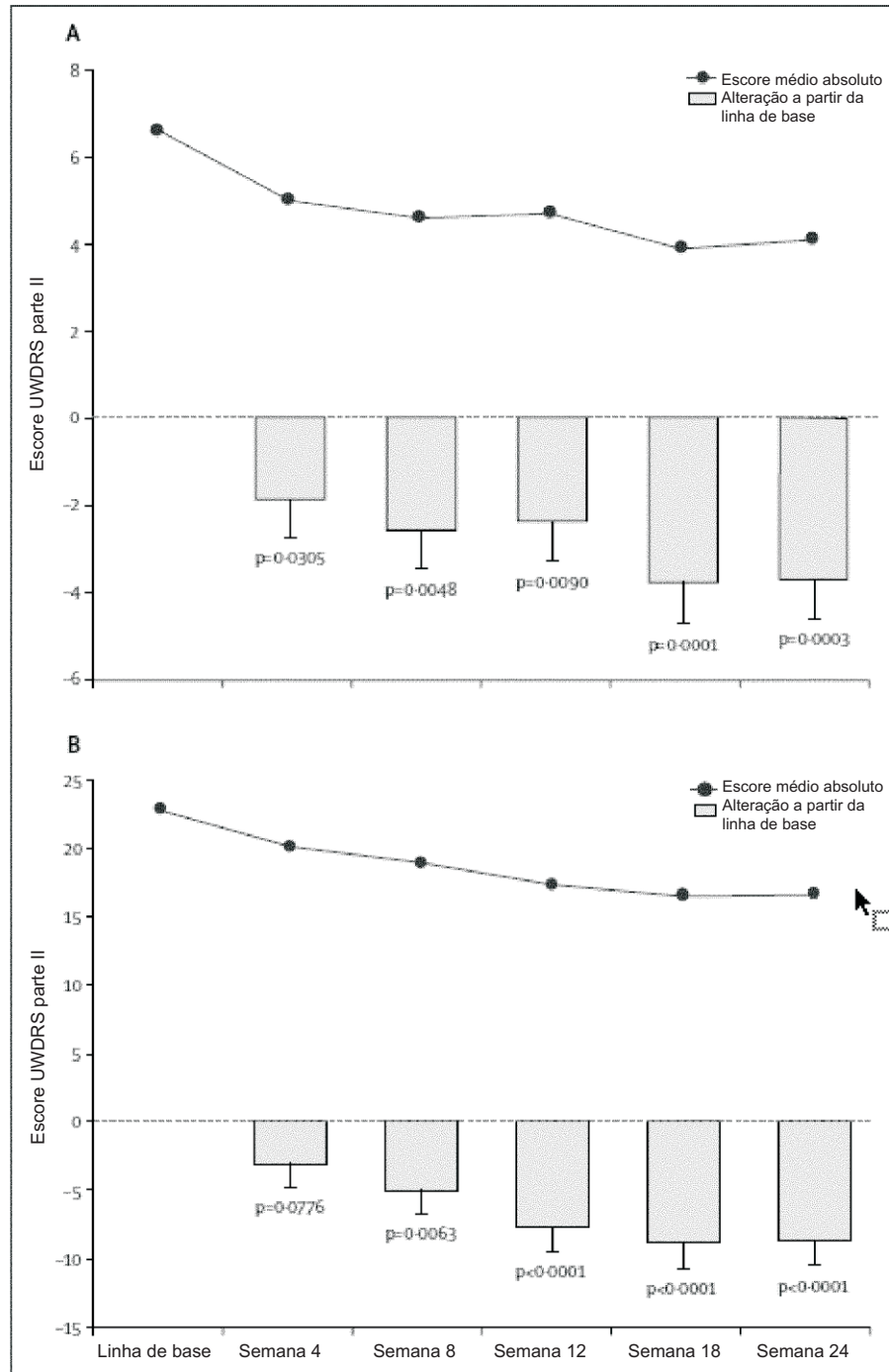


FIG. 3

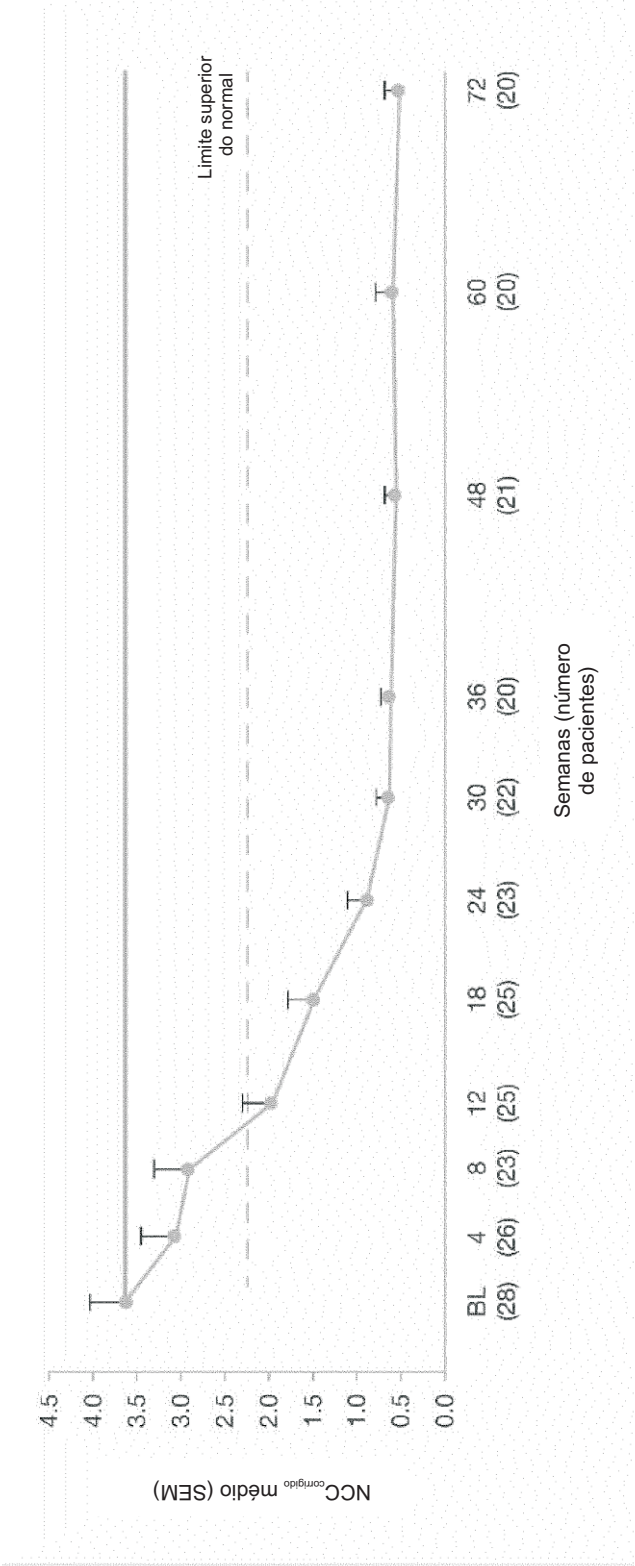


FIG. 4

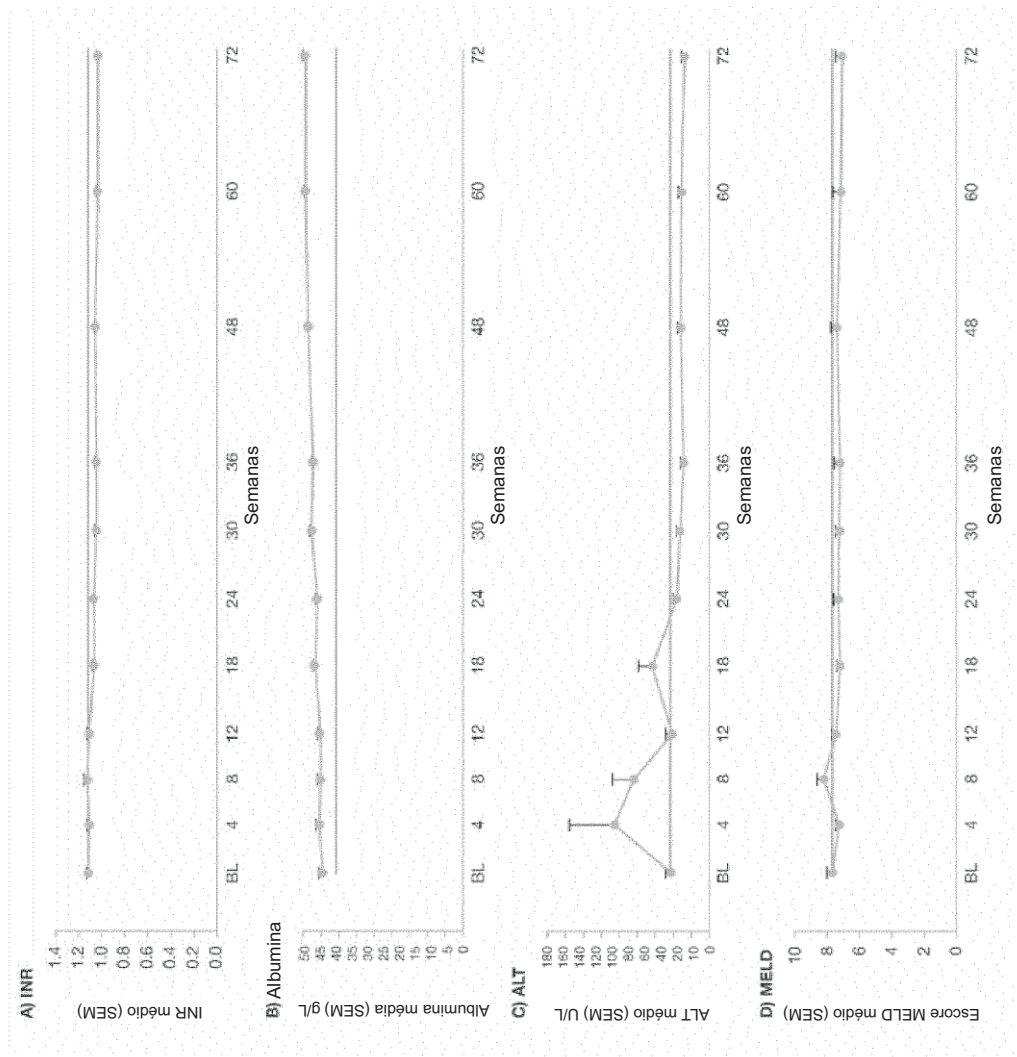


FIG. 5

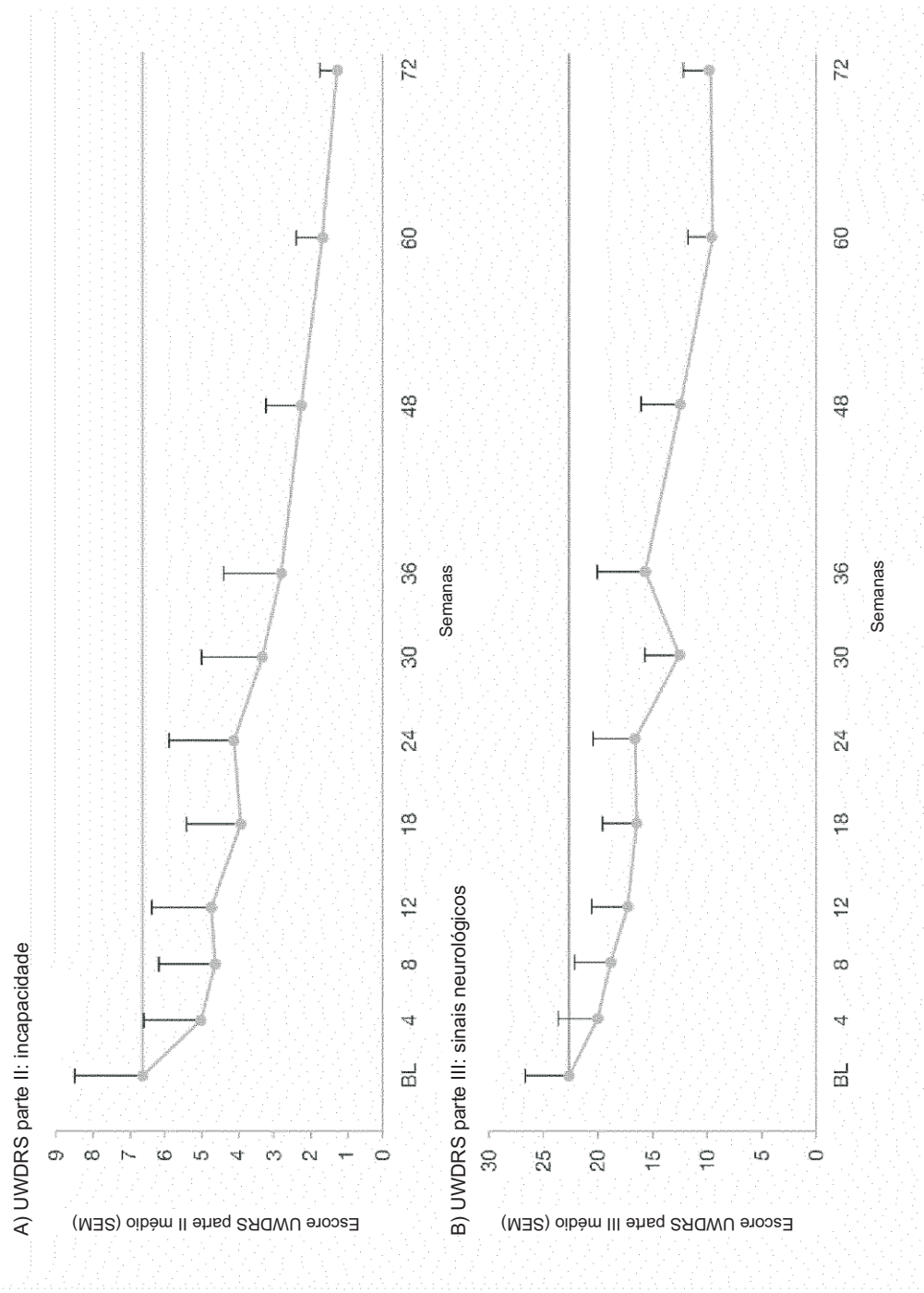


FIG. 6

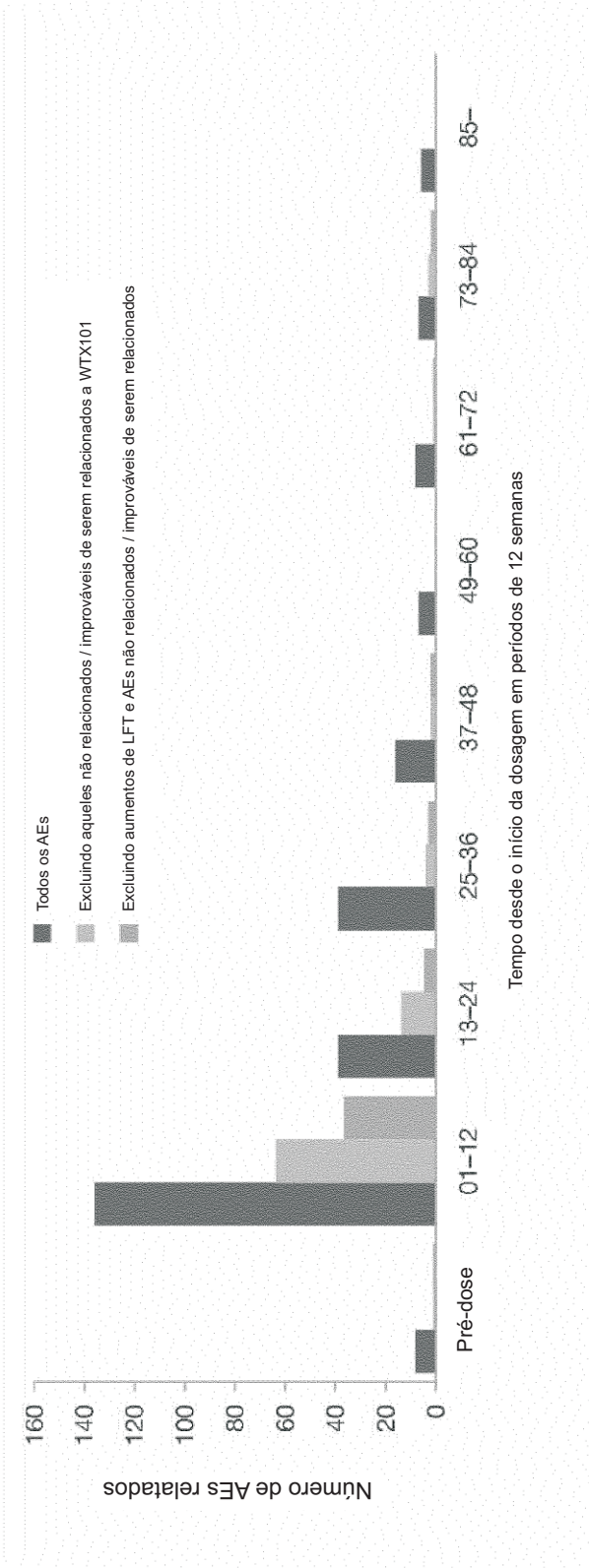


FIG. 7

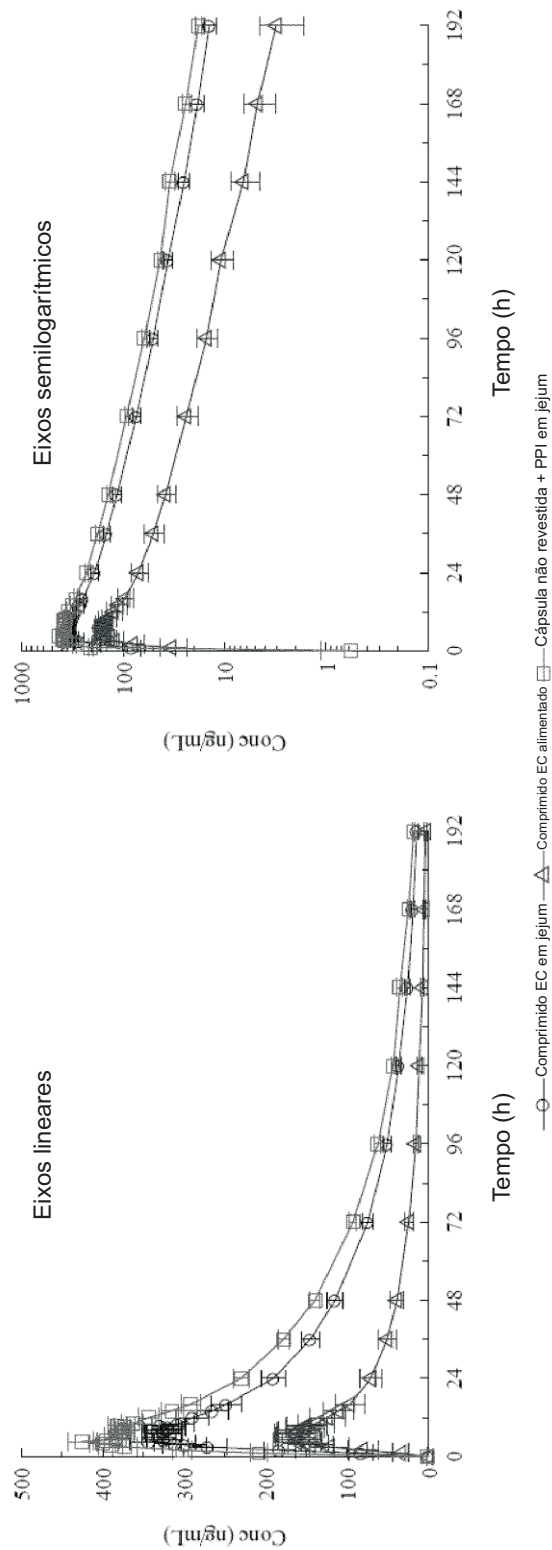


FIG. 8A

FIG. 8B

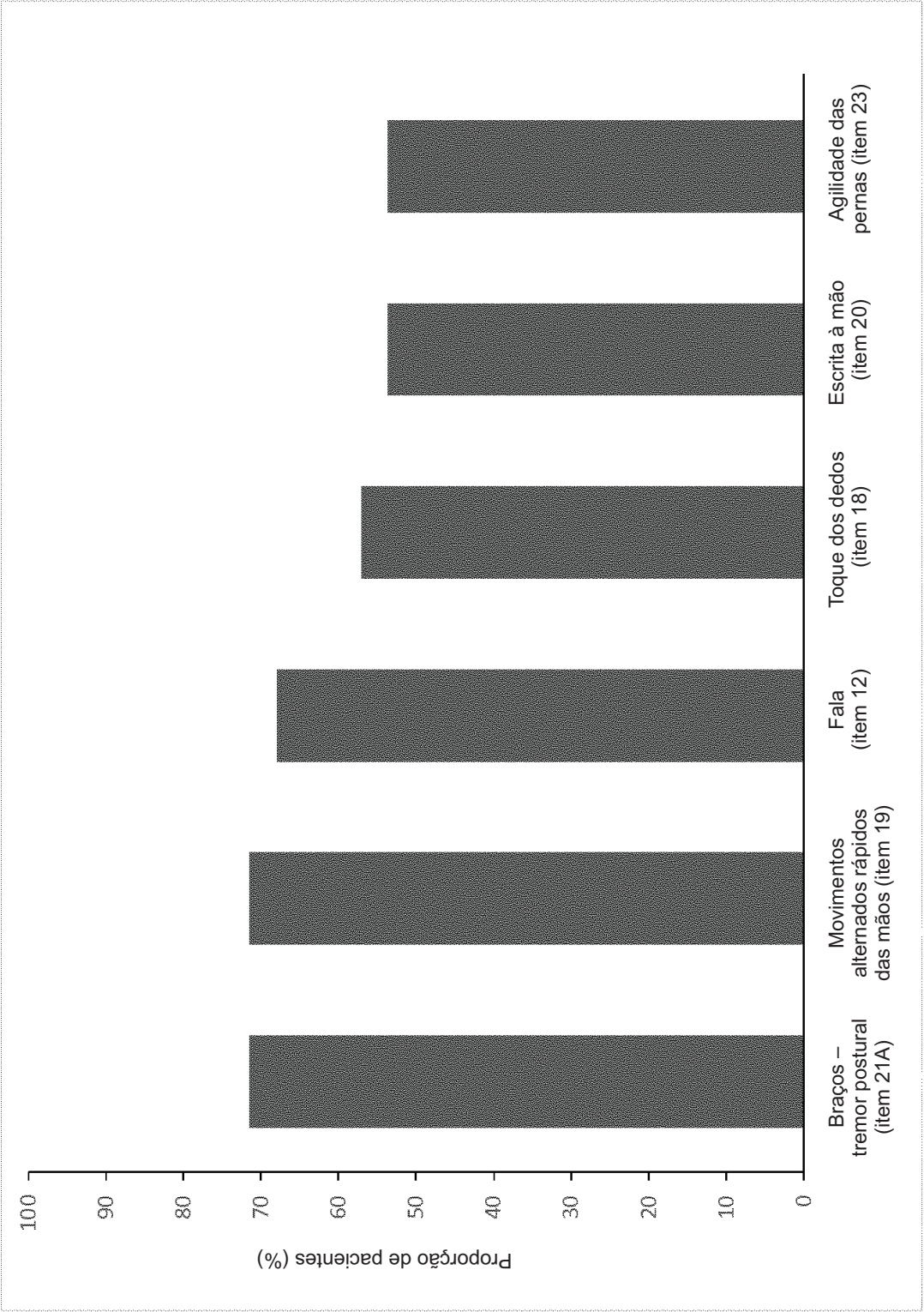


FIG. 9

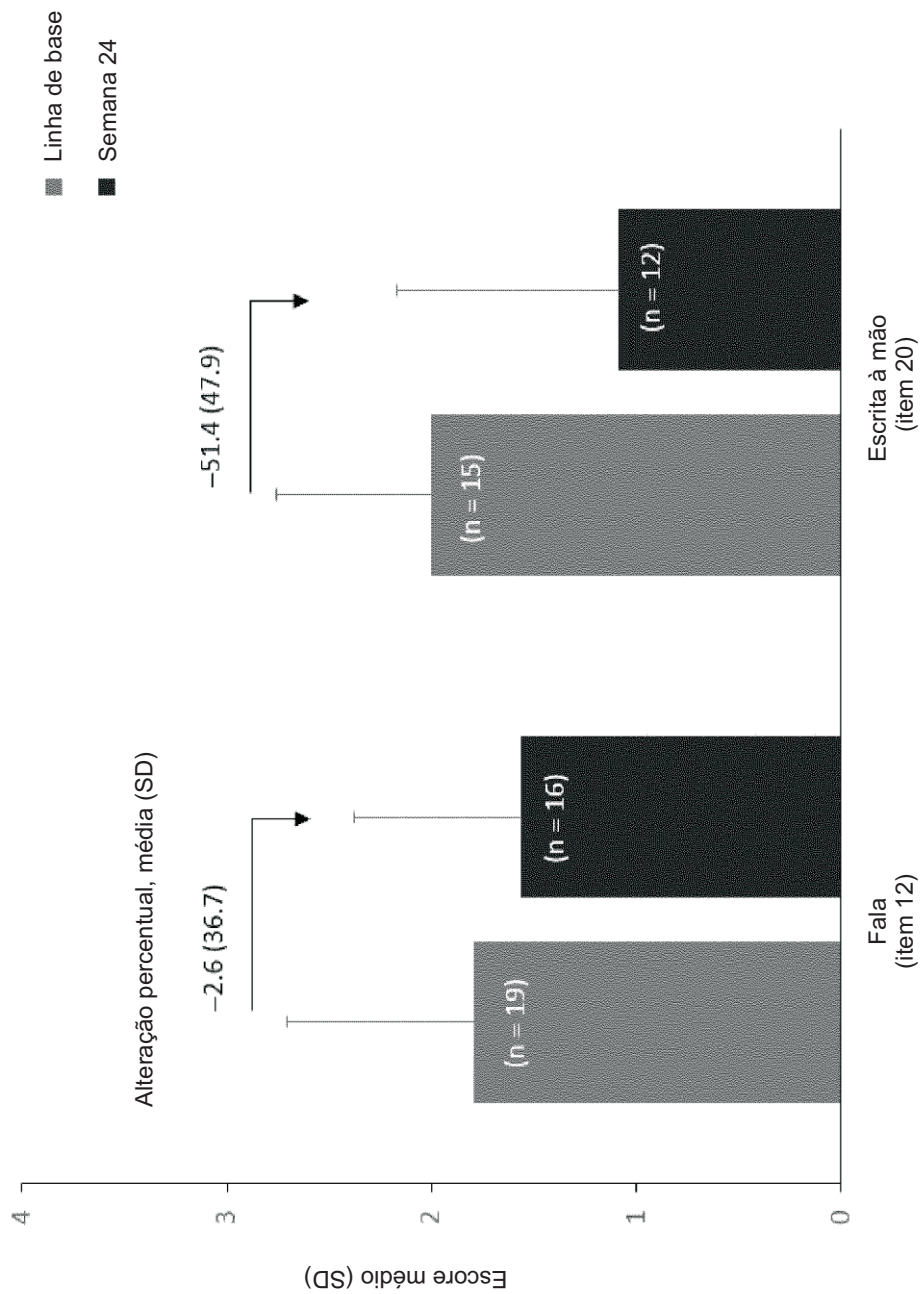


FIG. 10A

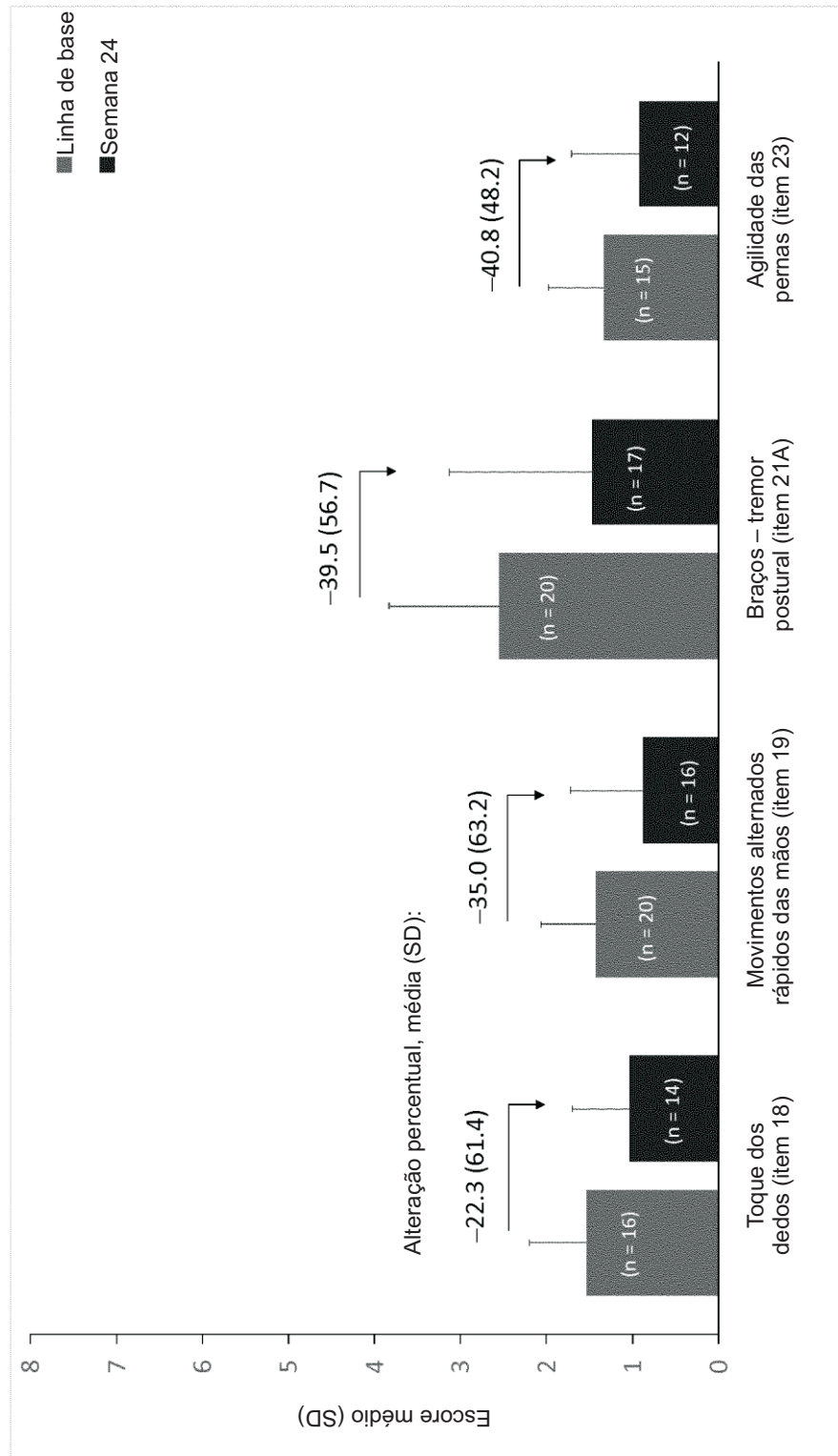


FIG. 10B

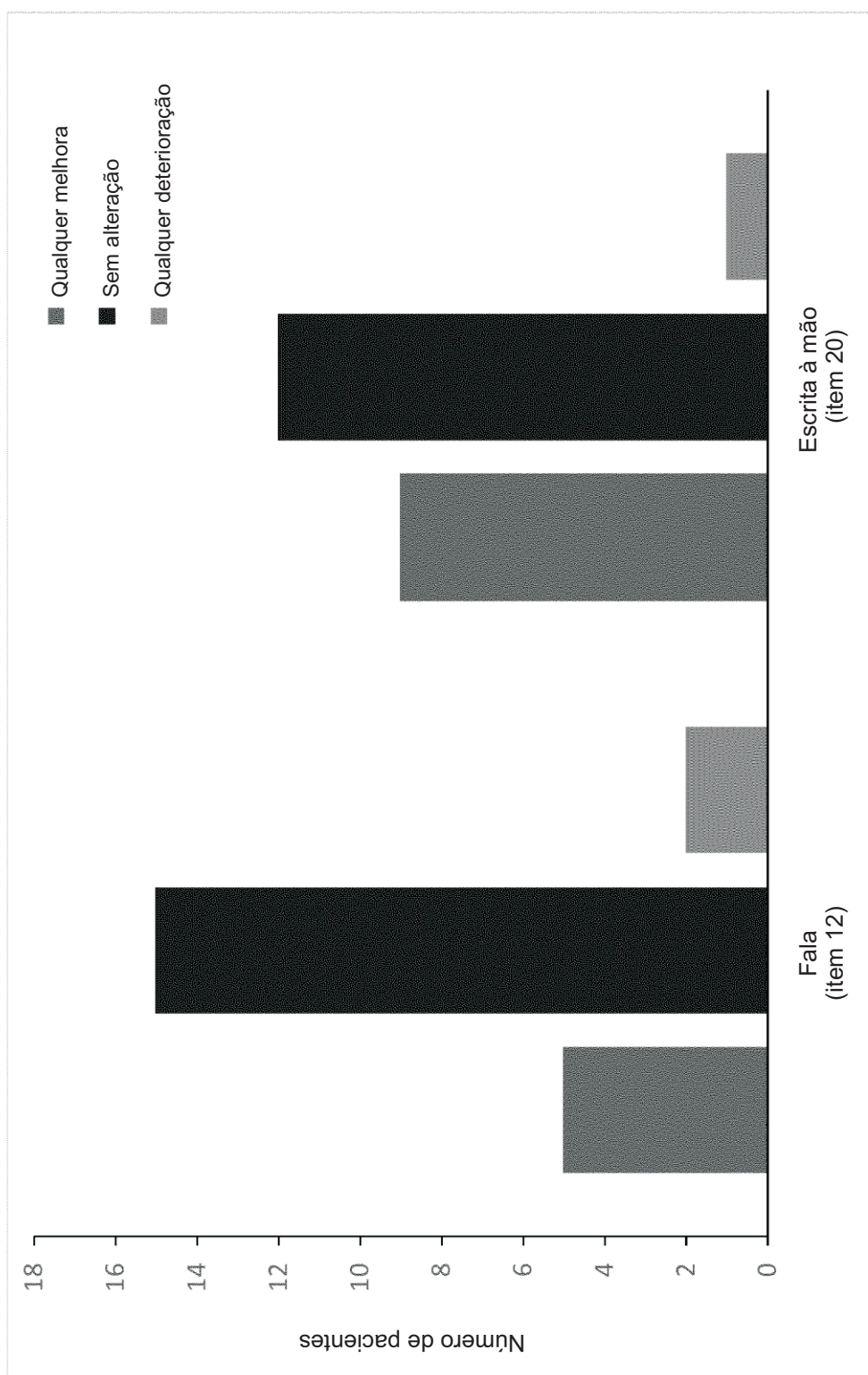


FIG. 11A

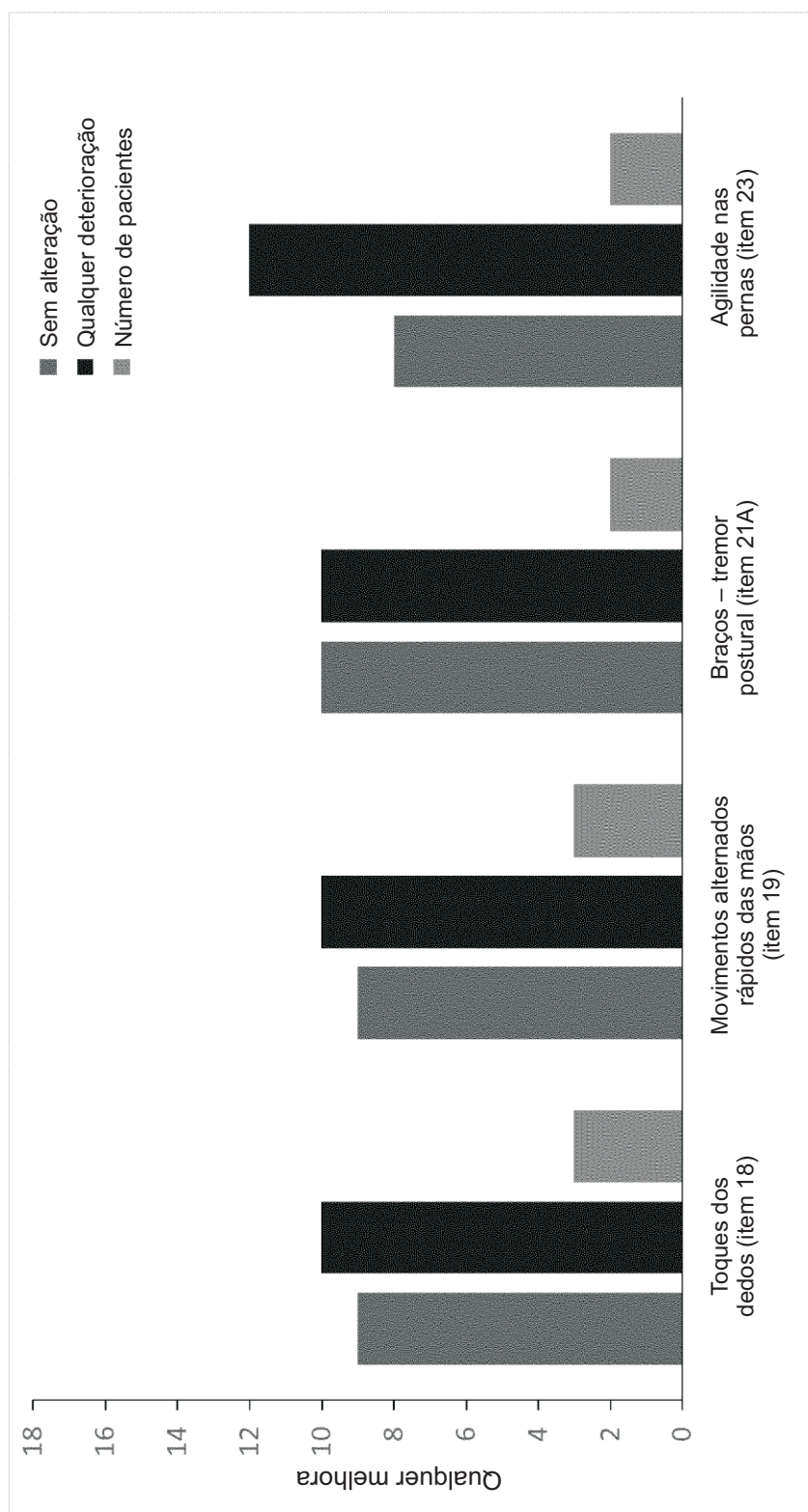


FIG. 11B

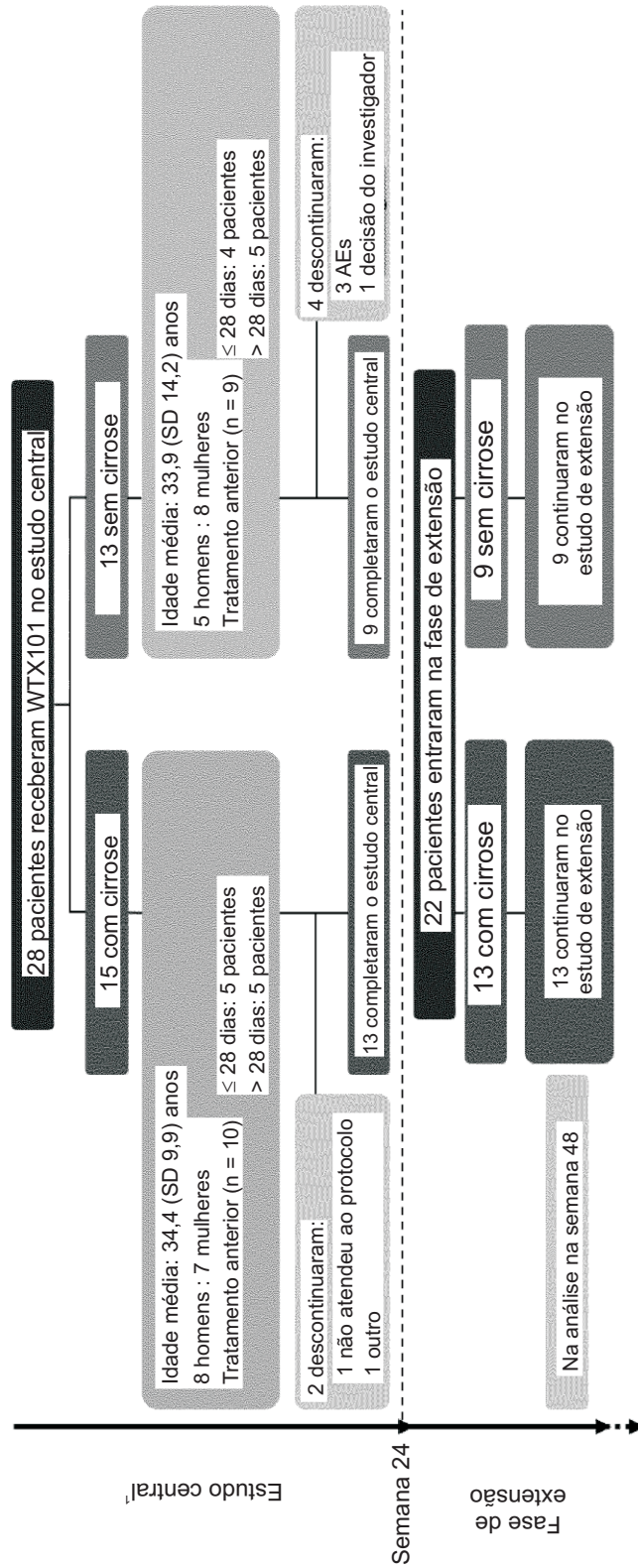


FIG. 12

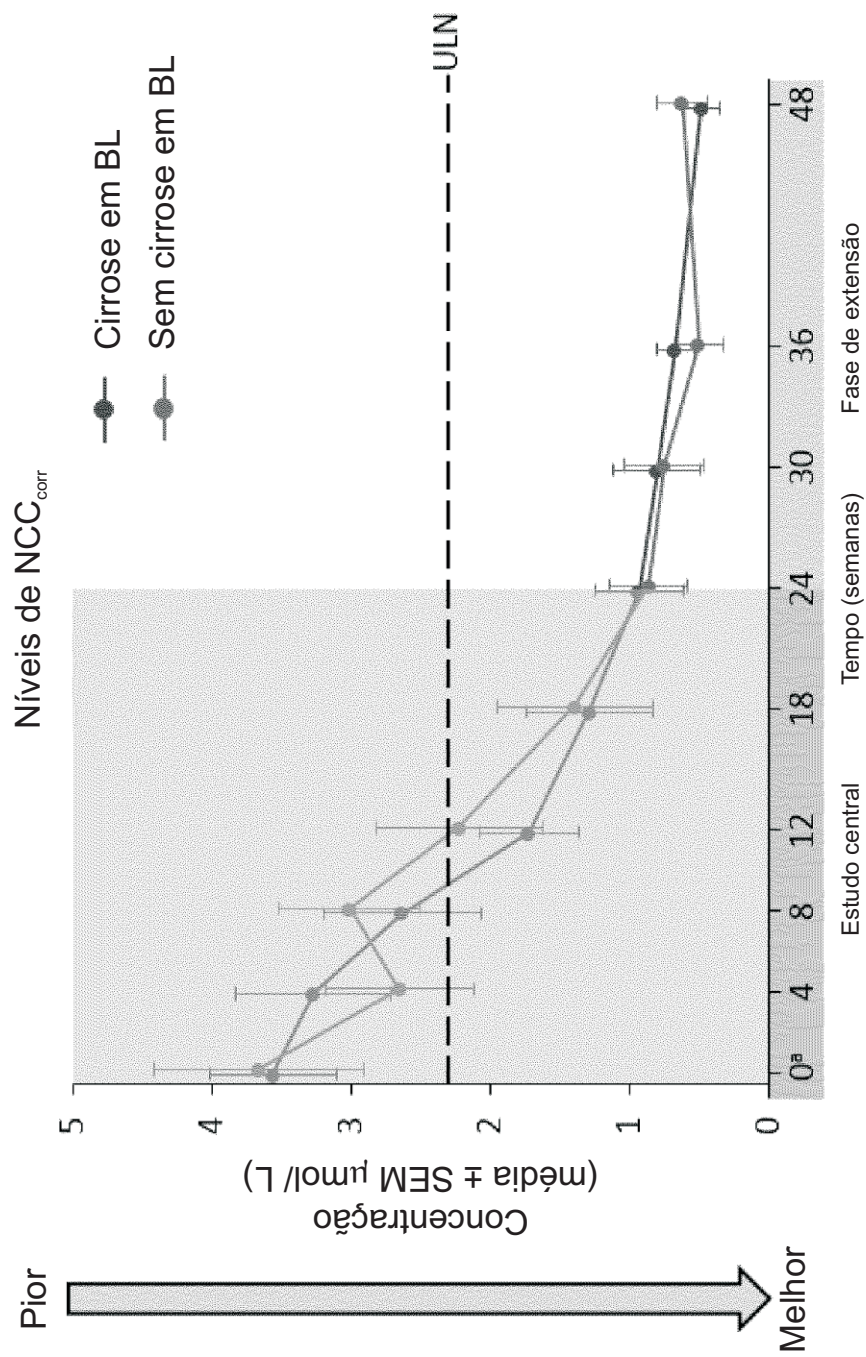


FIG. 13

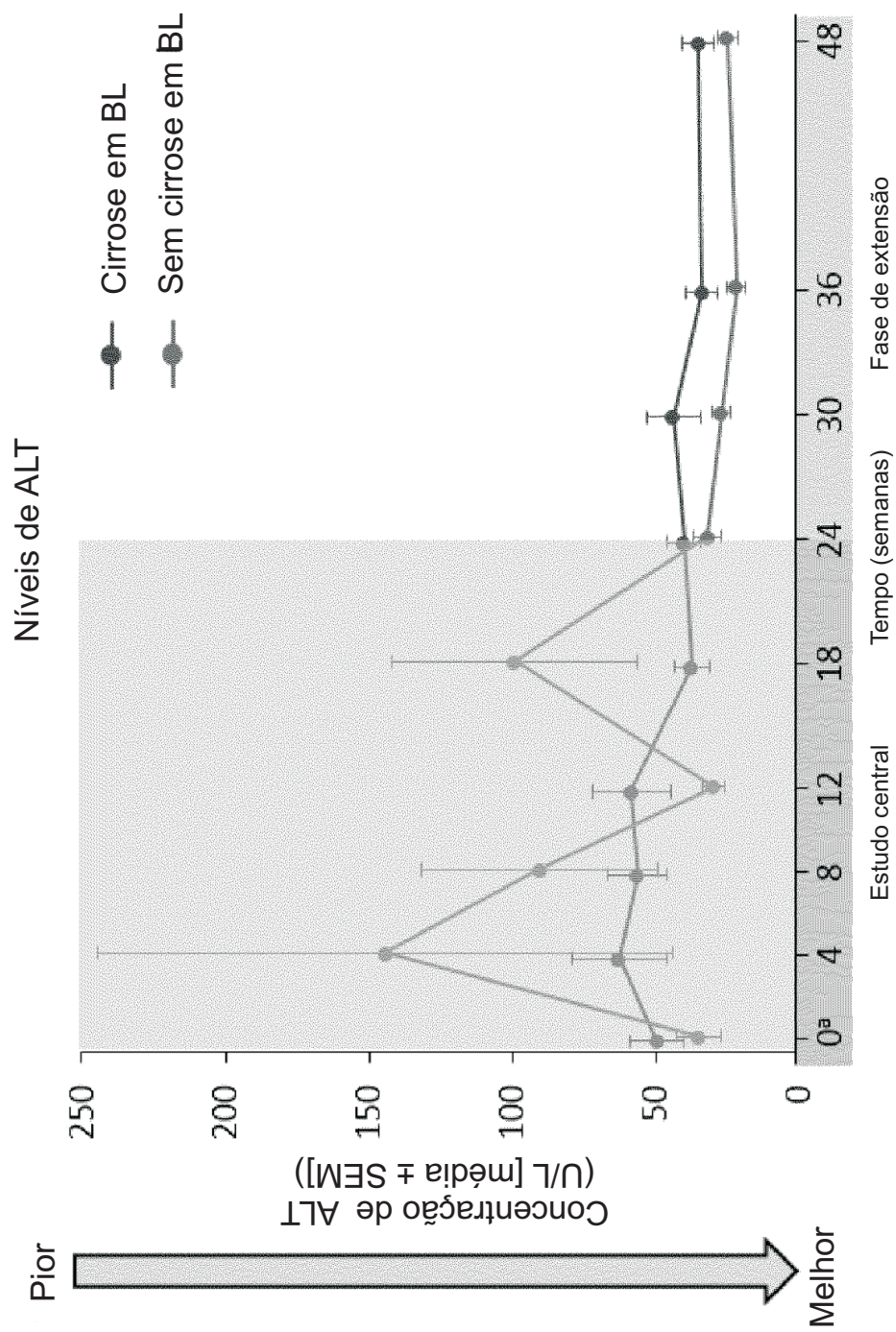


FIG. 14

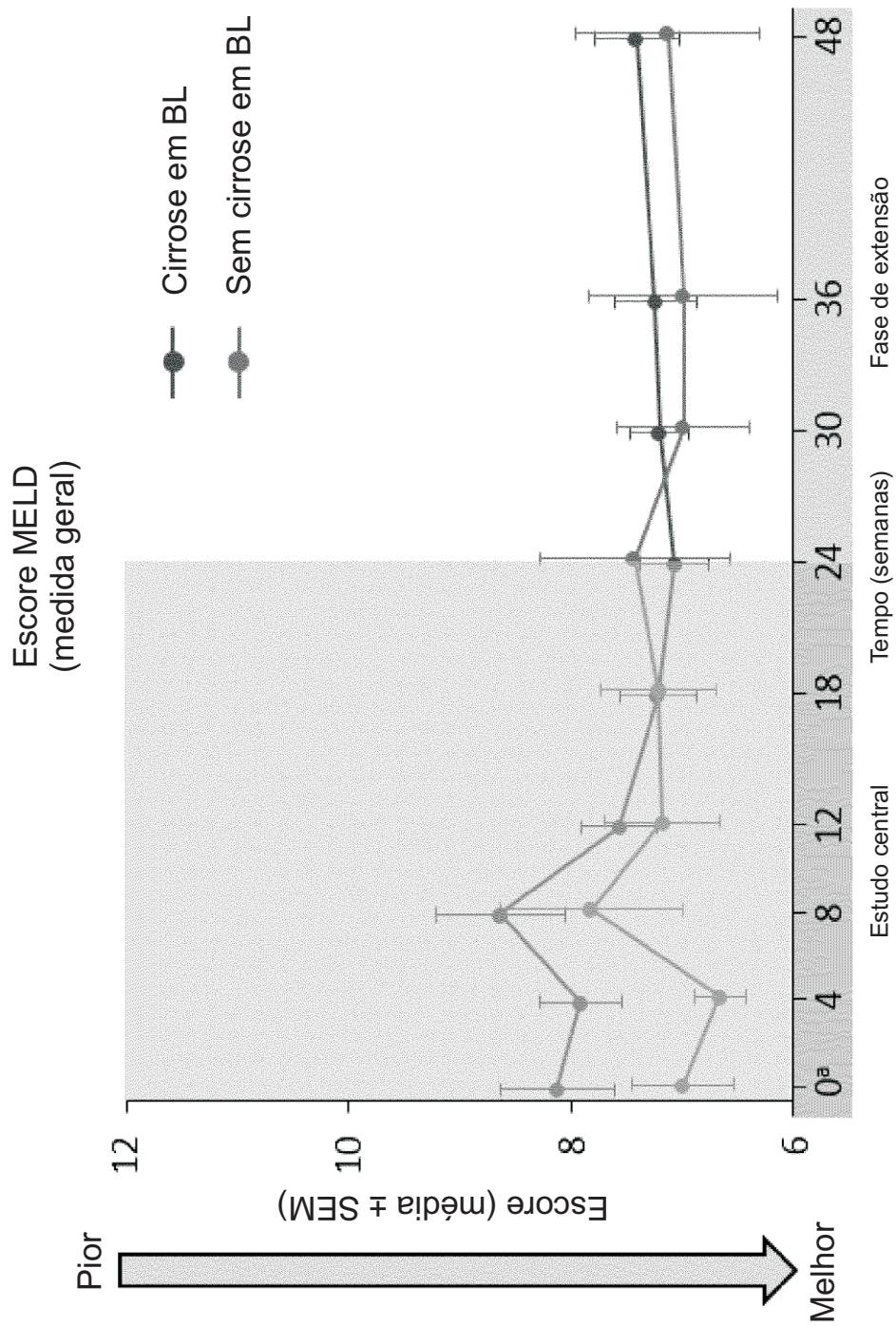


FIG. 15

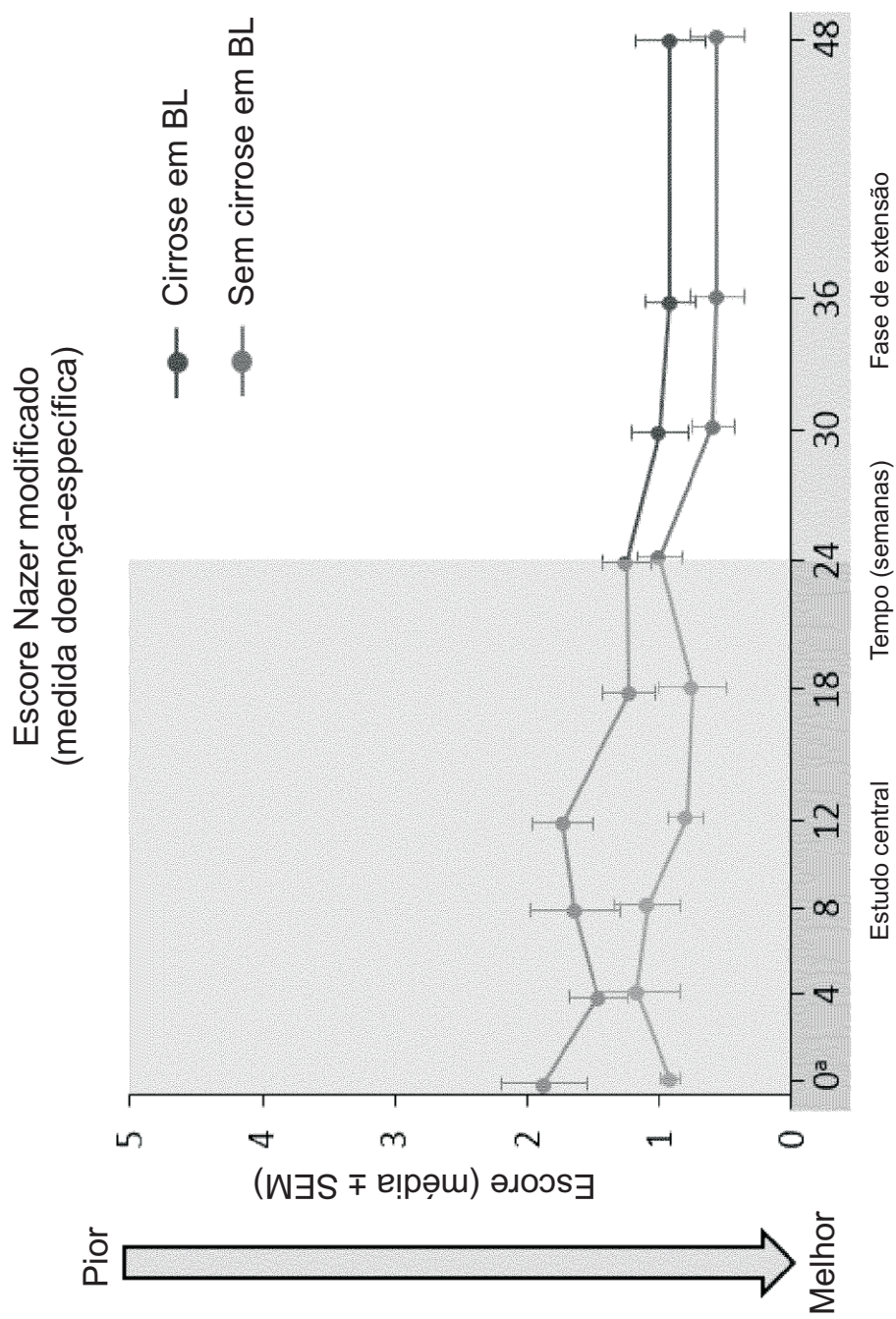


FIG. 16

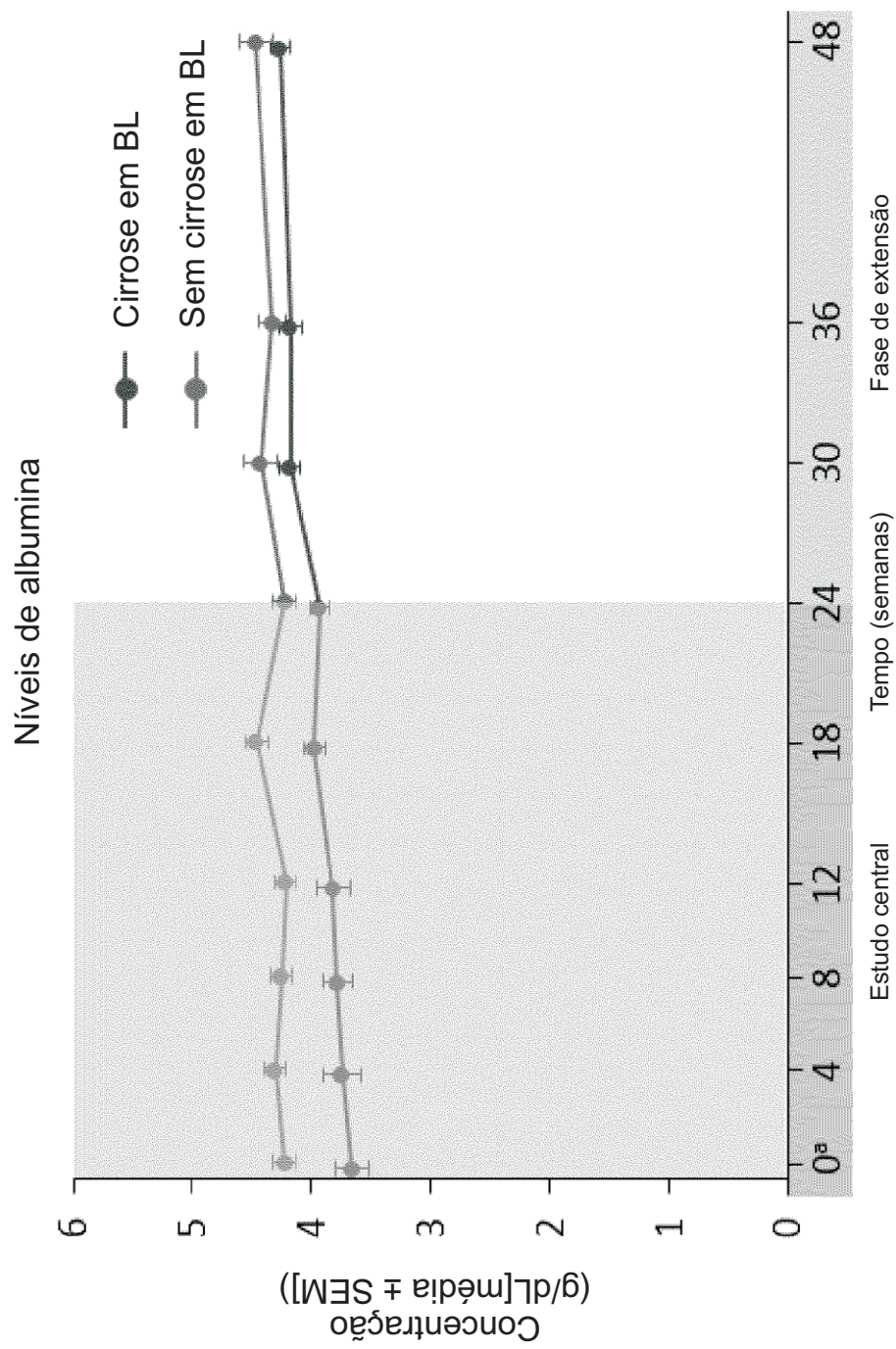


FIG. 17A

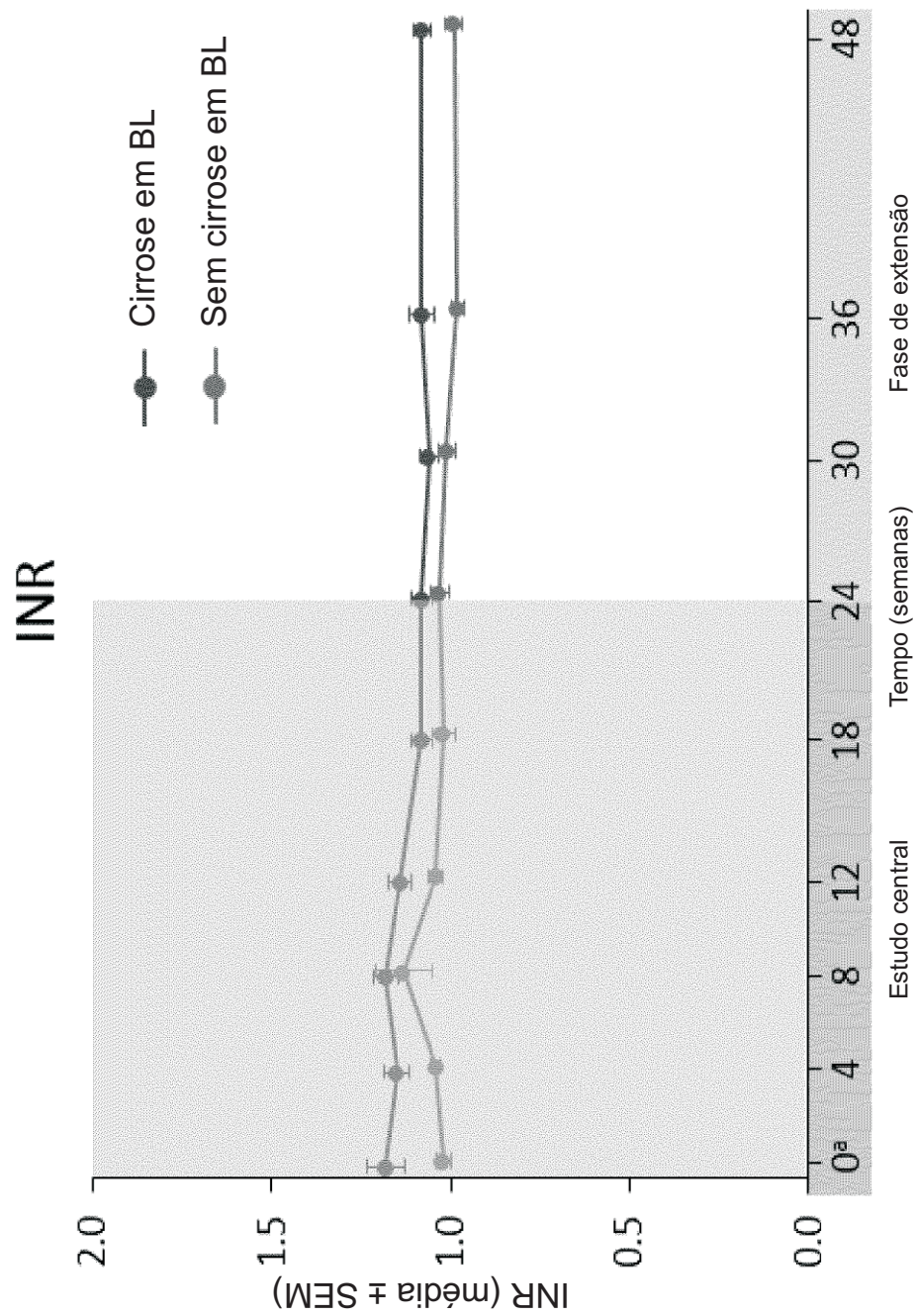


FIG. 17B

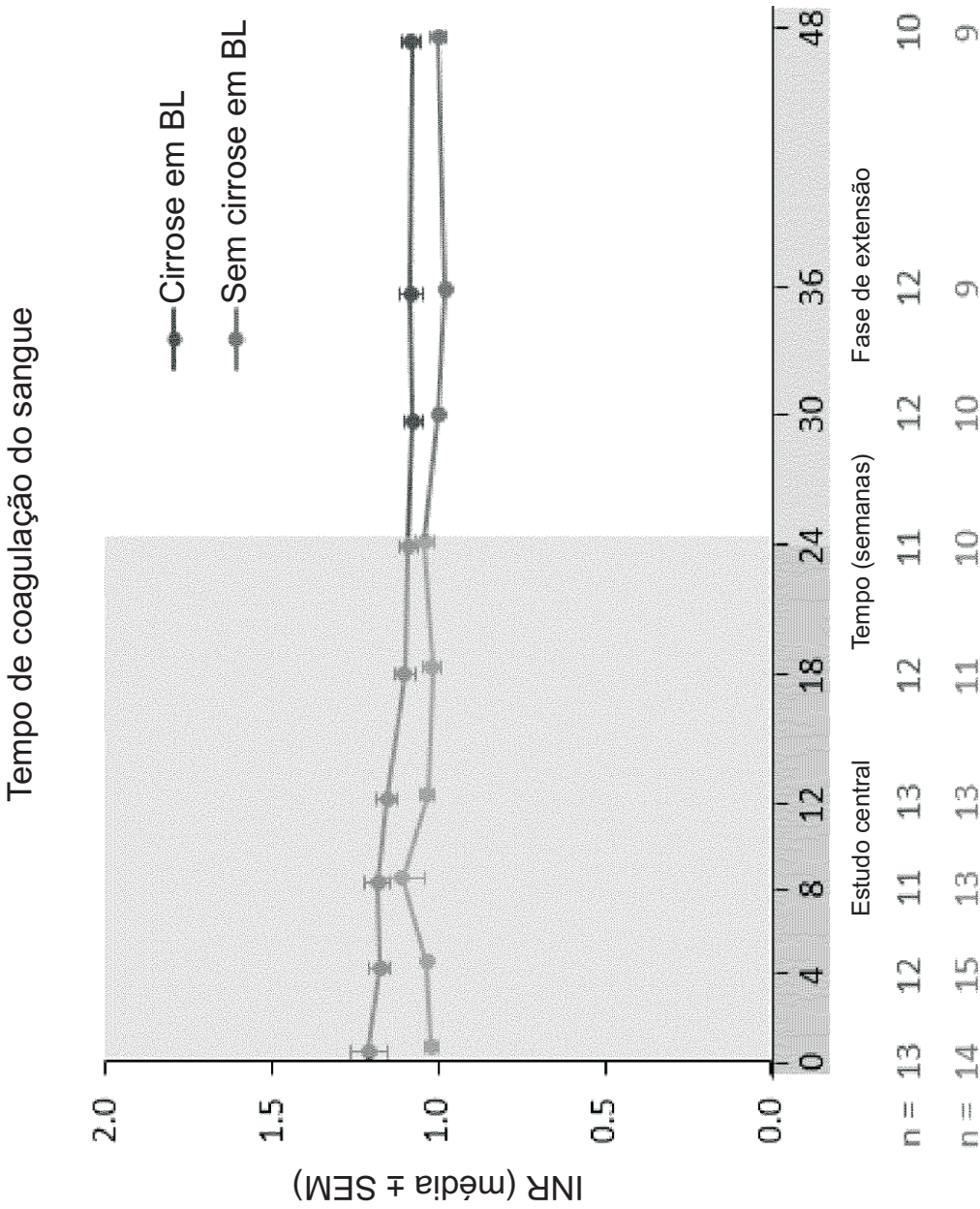


FIG. 18

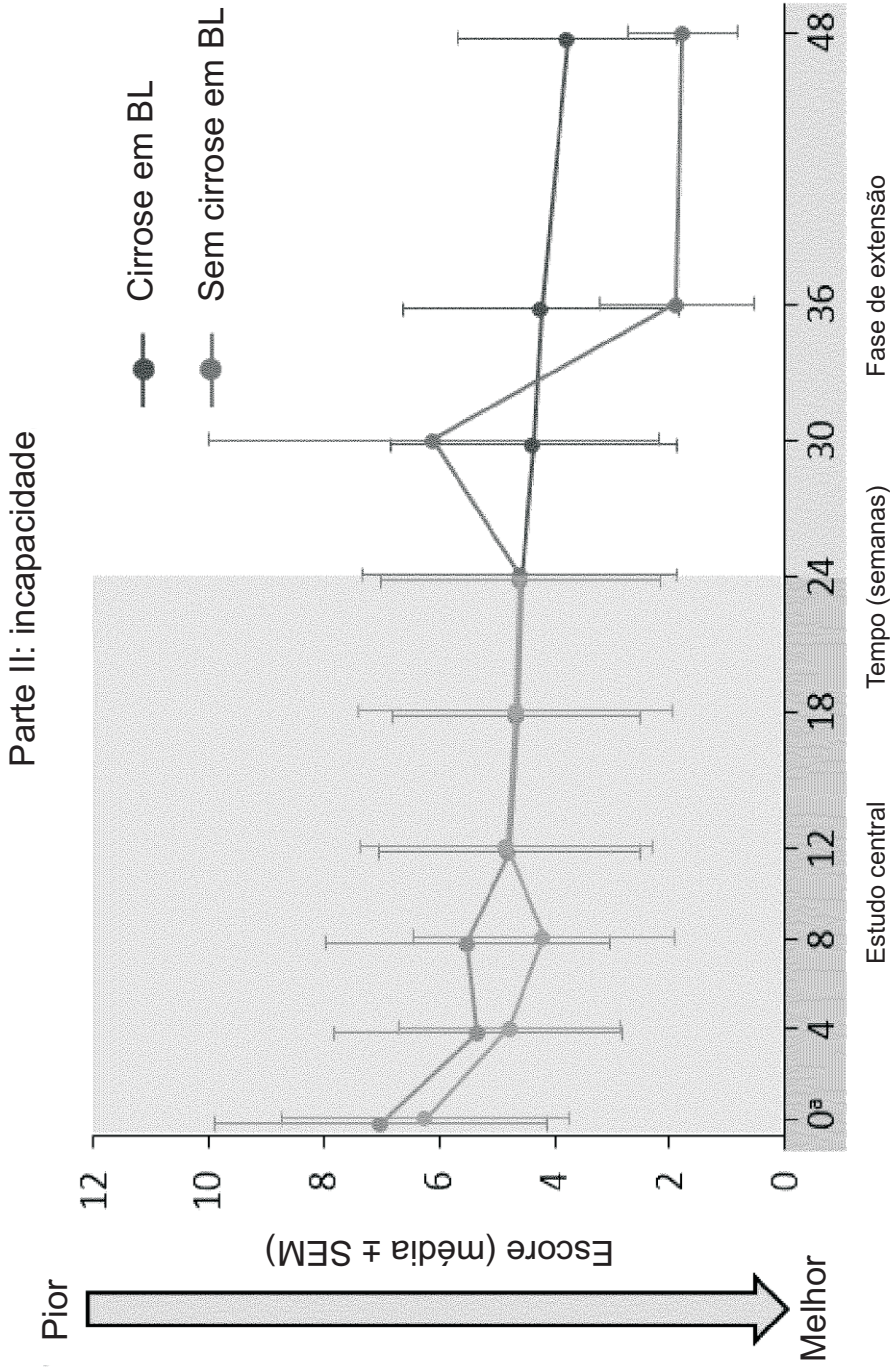


FIG. 19A

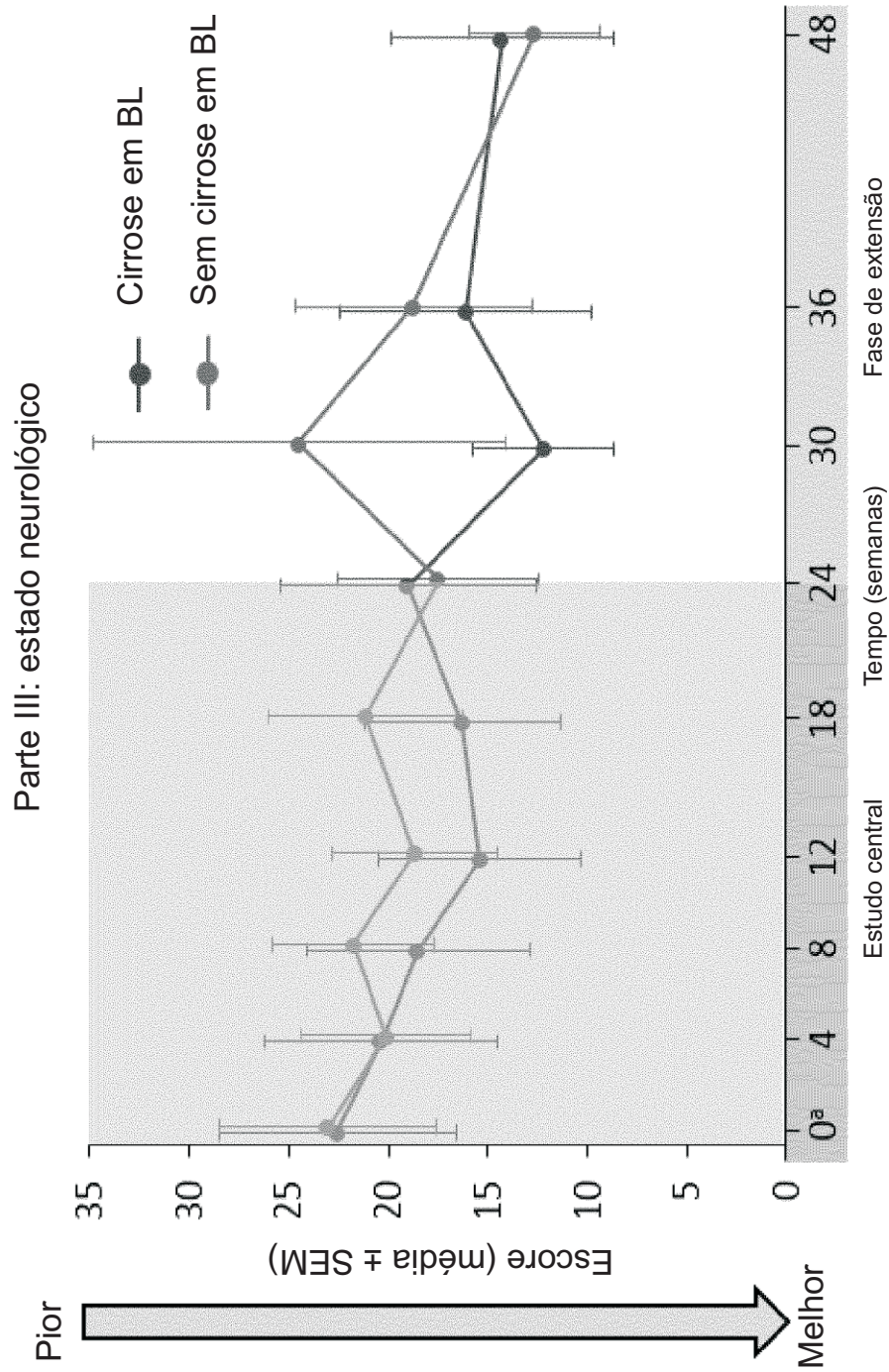


FIG. 19B

RESUMO

Patente de Invenção: **“TETRATIOMOLIBDATO DE BIS-COLINA PARA TRATAR DOENÇA DE WILSON”**.

A presente invenção refere-se a métodos para tratar a Doença de Wilson com terapia com tetratiomolibdato de bis-colina. Os métodos podem incluir administrar 15 mg ou entre 30 e 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina uma vez ao dia a um paciente que exhibe níveis corrigidos de NCC, alanina aminotransferase (ALT), hemoglobina, plaquetas, ou neutrófilos que atendem aos critérios especificados. Os métodos podem incluir modificar o tratamento, diminuir ou aumentar a dose diária de tetratiomolibdato de bis-colina, ou descontinuar o tratamento por um período de tempo.