



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 009 437**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/451 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2017 PCT/US2017/048458**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2018 WO18039475**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2017 E 17844432 (9)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024 EP 3503890**

④ Título: **Uso de la pridopidina en el tratamiento de las distonías**

⑩ Prioridad:

24.08.2016 US 201662379175 P
15.09.2016 US 201662395319 P

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.03.2025

⑦ Titular/es:

PRILENIA NEUROTHERAPEUTICS LTD.
(100.00%)
10 HaMenofim Street
Herzliya 4672561, IL

⑦ Inventor/es:

HAYDEN, MICHAEL;
PAPAPETROPOULOS, SPYRIDON;
SAVOLA, JUHA-MATTI;
EYAL, ELI;
BOROWSKY, BETH;
GRACHEV, IGOR, D. y
GORDON, MARK, FORREST

⑦ Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 009 437 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de la pridopidina en el tratamiento de las distonías

5 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

Distonías

10 La distonía es un trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares sostenidas o intermitentes de los músculos agonistas y antagonistas que provocan movimientos anormales, a menudo repetitivos, posturas o ambos. Los movimientos distónicos son típicamente con patrones, torsiones y pueden ser temblorosos. La distonía a menudo se inicia o empeora por una acción voluntaria y se asocia a una activación muscular desbordante. La distonía se clasifica a lo largo de dos ejes: características clínicas, que incluyen la edad de la aparición, la distribución corporal, el patrón temporal y las características asociadas (trastornos del movimiento adicionales o 15 características neurológicas), y etiología, que incluye la patología del sistema nervioso y la herencia (Albanese 2013a).

20 La distonía es una afección dinámica que a menudo cambia de gravedad dependiendo de la postura adoptada y de la actividad voluntaria del área corporal afectada. Los síntomas pueden progresar a los músculos adyacentes y variar de acuerdo con el tipo y la localización de la distonía. Los pacientes con distonía pueden experimentar espasmos musculares, calambres, dolor, visión alterada (cierre de los párpados), masticación, habla o deglución, pérdida de coordinación y postura/marcha anormal. Esta característica de la distonía ha desafiado el desarrollo de escalas de evaluación con propiedades clínicas aceptables. (Albanese 2013a).

25 Las características clínicas de la distonía incluyen: edad de aparición (desde la infancia hasta la edad adulta tardía), distribución corporal (focal, segmentaria o generalizada) y patrón temporal (estático o progresivo y variabilidad relacionada con acciones voluntarias o con fluctuaciones diurnas). La distonía puede ser aislada o combinarse con otro trastorno del movimiento, como parkinsonismo o mioclonía, o puede asociarse a otras manifestaciones neurológicas o sistémicas. La distonía aislada con aparición en la infancia tiende a generalizarse, mientras que la distonía que surge en la edad adulta permanece habitualmente focal o segmentaria.

30 30 A pesar de la identificación de mutaciones genéticas asociadas a las distonías, sigue habiendo incertidumbre sobre el papel causal de esas variantes genéticas. Muchos casos de distonía familiar y la mayoría de los casos de distonía esporádica no pueden explicarse por mutaciones validadas en genes de distonía conocidos. En la Tabla 1 de Verbeek y Gasser se presenta una lista de genes de formas monogénicas de distonías aisladas y combinadas. (Verbeek 2017). Los genes adicionales responsables de distonías hereditarias se enumeran en Albanese. (Albanese 35 2013a).

40 La clasificación de la distonía ha evolucionado a lo largo del tiempo. El sistema cambiante para categorizar la distonía refleja, en parte, una mayor comprensión de las varias manifestaciones clínicas y etiologías, pero también la variada opinión sobre los méritos y criterios para agrupar ciertos trastornos. (Albanese 2013a).

45 La distonía primaria hereditaria más común es la distonía DYT1 provocada por una mutación genética (DYT1) que provoca un defecto en una proteína de unión a ATP llamada Torsina A. La Torsina A se expresa en altos niveles en el citoplasma neuronal de poblaciones neuronales específicas en el cerebro humano adulto, incluyendo la sustancia negra (SN), el tálamo, el cerebelo, el hipocampo y el neoestriado. La proteína Torsina A defectuosa crea una perturbación en la comunicación en las neuronas que controlan el movimiento muscular y el control muscular (Ozelius 1997; Albanese 2006).

50 Los síntomas más comunes de la distonía DYT1 son contracciones musculares distónicas que provocan posturas de un pie, una pierna o un brazo. La distonía habitualmente es evidente por primera vez con acciones específicas como escribir o caminar. Con el tiempo, las contracciones frecuentemente (aunque no invariablemente) se hacen evidentes con acciones menos específicas y se extienden a otras regiones del cuerpo. No se presentan otras anomalías neurológicas, salvo temblor postural de los brazos. La gravedad de la enfermedad varía considerablemente incluso dentro de la misma familia. El calambre del escritor aislado puede ser el único signo (Ozelius 1999).

55 55 En la mayoría de los casos, los síntomas de la distonía DYT1 comienzan con una distonía focal como pie equinovaro de una pierna en la infancia temprana, normalmente alrededor de los 6 años de edad. La postura distónica progresó gradualmente con la edad a otras extremidades y músculos del tronco al principio de la adolescencia. La distonía también puede comenzar en un brazo. Hay asimetría en la distonía y afecta a las extremidades del lado dominante y al músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En estos pacientes, la coordinación entre las extremidades y los movimientos locomotores no están afectados. Además, las funciones intelectuales, mentales y psicológicas están completamente intactas en estos pacientes (Ozelius 1997; Ozelius 1999; Albanese 2006).

60 Basándose en las características clínicas, se ha propuesto que la distonía DYT1 puede clasificarse en dos tipos: el tipo postural con distonías apendiculares y troncales, o el tipo de acción, que se asocia con movimientos

discinéticos violentos además de la postura distónica (Segawa 2014).

Pridopidina

5 La pridopidina (4-[3-(metilsulfonil)fenil]-1-propil-piperidina) (antes conocida como ACR16) es un fármaco en desarrollo para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Se ha demostrado que la pridopidina modula la actividad motora o suprimiendo la hiperactividad o potenciando la hipoactividad. Se sugiere que las propiedades neuroprotectoras de la pridopidina se atribuyen a su alta afinidad con el receptor Sigma-1 (S1R, IC50 de unión ~ 100nM), mientras que la actividad motora de la pridopidina puede estar mediada principalmente por su actividad antagonista de baja afinidad con el receptor de dopamina D2 (D2R) (IC50 de unión ~ 10µM) (Ponten 2010). La pridopidina muestra una unión de baja afinidad a receptores adicionales en el intervalo micromolar.

10 La S1R es una proteína chaperona del retículo endoplásmico (ER) que está implicada en la diferenciación celular, la neuroplasticidad, la neuroprotección y la función cognitiva en el cerebro. Recientemente, el análisis transcriptómico del estriado de la rata demostró que el tratamiento con pridopidina activa la expresión del BDNF, el receptor de dopamina 1 (D1R), el receptor de glucocorticoides (GR) y las vías serina-treonina quinasa proteína quinasa B (Akt)/fosfoinositido 3-quinasa (PI3K), conocidas por promover la plasticidad neuronal y la supervivencia y por estar deterioradas en la HD. Además, el perfil de expresión génica de la pridopidina mostró un patrón inverso al perfil de expresión génica de la HD en un modelo de ratón con HD Q175 activado (Q175 KI) (Geva 2016). La pridopidina también potencia la secreción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) neuroprotector en una línea celular de neuroblastoma, de una manera dependiente de S1R (Geva 2016). Michl et al. divulan el uso de pridopidina en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Huntington (Clin. Invest. 2013, 3(7), páginas 691-699, DOI: 10.4155/CLI.13.54).

25 **BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

30 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de la distonía mediante la administración periódica a un sujeto humano afectado de distonía, en donde el sujeto tiene una evaluación de distonía de Puntuación Total Motora de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS-TMS-distonía) de ≥4, y en donde la pridopidina se administra a una dosificación de 45 mg bid a 90 mg bid.

35 En una realización, la distonía es una distonía primaria, una distonía aislada, una distonía primaria generalizada, una forma genética de distonía primaria, una distonía secundaria, una distonía combinada, una distonía focal, una distonía segmentaria, una distonía multifocal, una hemidistonía, una distonía generalizada, una distonía paroxística o una distonía generalizada de aparición temprana.

40 En una realización, la distonía es distonía de torsión-1 (DYT1), distonía DYT6 o distonía DYT-KMT2B (DYT28).

45 En una realización, la distonía DYT1 es distonía de tipo postural o distonía de tipo de acción.

50 En una realización, la distonía secundaria o la distonía combinada es distonía que responde a Dopamina, distonía mioclónica, distonía-parkinsonismo ligada al cromosoma X o distonía-parkinsonismo de inicio rápido.

55 En una realización, la distonía es una distonía específica de la acción o una distonía específica de la tarea, y/o la distonía es la distonía del músico.

60 En una realización, la distonía no está provocada por una patología, por ejemplo, la distonía no está provocada por un derrame cerebral, una lesión cerebral traumática, una lesión, un tumor cerebral, un daño tisular neurológico o una degeneración tisular neurológica.

65 En una realización, se ha confirmado que el sujeto padece DYT1 u otras formas genéticas primarias de distonía mediante pruebas genéticas; el sujeto tiene una delección dentro del marco de 3 pares de bases dentro de la región codificante del gen TOR1A (torsinA) situado en el cromosoma 9q34; y/o el sujeto no padece la enfermedad de Huntington.

70 En una realización, la cantidad de pridopidina es eficaz para proporcionar una mejora clínicamente significativa de los síntomas de la distonía.

75 En una realización, la mejora clínicamente significativa de los síntomas de distonía es un cambio de por lo menos un 20% con respecto al valor de referencia en el sujeto al que se administra pridopidina en comparación con un paciente humano no tratado con pridopidina, medido por los elementos de distonía de la escala UHDRS.

80 En una realización, la cantidad de pridopidina es eficaz para reducir o mantener un nivel de uno o más

síntomas de la distonía en el sujeto.

En una realización, los uno o más síntomas se seleccionan entre movimiento involuntario de las extremidades o contracciones musculares; postura torcida de las extremidades o el tronco; postura fija anormal de las extremidades o el tronco; pie equinovaro; giro hacia adentro de la pierna; giro hacia adentro del brazo; temblor de la mano, la cabeza, el tronco o los brazos; arrastre de la pierna; torticolis; calambre del escritor; y distonía del tronco y/o las extremidades.

En una realización, la pridopidina se administra a una dosis de 45 mg bid, 67,5 mg bid o 90 mg bid.

En una realización, la pridopidina se administra a una dosis unitaria de 22,5 mg, 45 mg, 67,5 mg o 90 mg de pridopidina.

En una realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral.

En una realización, la pridopidina está en forma de sal de clorhidrato, bromhidrato, L-tartrato, nitrato, perclorato, fosfato, sulfato, formiato, acetato, aconato, ascorbato, bencenosulfonato, benzoato, cinamato, citrato, embonato, enantato, fumarato, glutamato, glicolato, lactato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ftalato, salicilato, sorbato, estearato, succinato, tartrato o tolueno-p-sulfonato de pridopidina.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS VARIAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

La presente invención se ilustra además con referencia a los dibujos acompañantes. En las siguientes breves descripciones de las figuras y las figuras correspondientes, se evaluó la eficacia a lo largo del periodo de 52 semanas usando análisis de Medidas Repetidas de Modelos Mixtos (MMRM) del cambio desde el valor de referencia en la Puntuación Motora Total de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS TMS; TMS), la Prueba de Rendimiento Físico modificada (mPPT), subescalas individuales de TMS, resultados funcionales, cognitivos y otros.

Figura 1: Concentración de pridopidina en la sangre del paciente (ng/ml; valores medios (+/-sd) medidos). "Pre" significa predosis y "post" significa postdosis. V2 significa visita 2, V3 significa visita 3, etc. Wk2 significa segunda semana, Wk3 significa tercera semana, etc.

Figura 2: Concentración de Pridopidina en la sangre del paciente (ng/ml). Postdosis ("Cmax") (+/-sd) en estado estacionario.

Para las Figuras 1 y 2, un % de coeficiente de variación (CV) de alrededor del 40% para los valores medidos se considera adecuado para este entorno [1-2 horas después de la dosis, población de pacientes, muestreo disperso].

35 Se espera que la variabilidad disminuya una vez que se tengan en cuenta los tiempos de muestreo reales.

Figura 3: Cambio de la Puntuación Motora Total (TMS) respecto al valor de referencial (BL) con la administración de pridopidina. La dosis de 90 mg bid (círculos) demostró el mayor efecto del tratamiento. Una disminución de la TMS indica una mejora. La Tabla 1 a continuación muestra los valores P correspondientes a la Figura 3.

40 Tabla 1

40	45	50	55	60	65
Semana	45mg bid	67.5mg bid	90mg bid	112.5mg bid	
4	0.0304	0.0004	<.0001	<.0001	
8	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	
12	0.0002	0.0003	<.0001	0.0002	
16	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	
20	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	
26	0.0013	0.0024	<.0001	0.0063	

Figura 4: Puntuación Motora Total (TMS) - Cambio con respecto al valor de referencia (90 mg de pridopidina bid frente a placebo histórico en los ensayos clínicos HART y MermaiHD). Hay una diferencia de aproximadamente 6,5 puntos TMS en la semana 26.

Figuras 5a y 5b: Cambio con respecto al valor de referencia en TMS. Figura 5a: Usando placebo histórico en los ensayos clínicos HART y MermaiHD, los resultados de TMS (cambio con respecto al valor de referencia) son significativos tanto para 45 mg de pridopidina bid como para 90 mg de pridopidina bid. Una cifra inferior indica mejora.

Figura 5b: Cambio con respecto al valor de referencia del conjunto de análisis completo UHDRS-TMS trazado a lo largo del tiempo. PRIDE-HD replica los datos anteriores en los cambios de TMS desde la valor de referencia, ya que los valores de cambio desde la valor de referencia fueron similares a los de HART y MermaiHD. En este gráfico, una disminución en el cambio de TMS desde la valor de referencia indica mejora. La línea oscura con rombos representa el placebo, la línea oscura con círculos abiertos representa 45 mg bid, la línea gris con triángulos representa 67,5 mg bid, la línea gris con rombos representa 90 mg bid y la línea con cuadrados representa 112,5 mg bid. La dosis de 90mg bid demostró el mayor efecto del tratamiento.

Figuras 6a, 6b y 6c: Distorción total en la semana 12 (6a); en la semana 20 (6b); y en la semana 26 (6c) en los grupos

de pacientes a los que se administraron diferentes dosis de pridopidina. El eje Y es el cambio en la distonía con respecto al valor de referencia. Todos los datos se refieren a las medias ajustadas +SE del cambio en la distonía en el conjunto de análisis completo. Un número menor indica mejora.

Figura 7a: Cambio en Distonía en extremidades (UHDRS-distonía extremidades) en la semana 12; **Figura 7b:** Golpes con los dedos y pronación-supinación (P/S) de manos en la semana 20; **Figura 7c:** Golpes con los dedos y P/S de manos en la semana 26. Golpes con los dedos y pronación-supinación (P/S) de manos es una combinación de golpear con los dedos (la capacidad de dar golpeteos con los dedos de ambas manos donde 15 repeticiones en 5 segundos se considera normal) con pronación/supinación (la capacidad de rotar el antebrazo y la mano de tal manera que la palma esté hacia abajo (pronación) y rotar el antebrazo y la mano de tal manera que la palma esté hacia arriba (supinación) en ambos lados del cuerpo).

En las tablas siguientes se proporcionan los datos y los valores P correspondientes a las figuras. N se refiere al número de pacientes. Wk26 se refiere a la puntuación relevante en la semana 26. Wk52 se refiere a la puntuación relevante en la semana 52. "Δ para placebo" se refiere a la diferencia en la puntuación en comparación con el placebo, específicamente, el cambio medio desde el valor de referencia en el grupo placebo en comparación con el cambio medio desde el valor de referencia del grupo relevante. "TODOS" se refiere a los pacientes tratados con pridopidina independientemente del estadio de la enfermedad. Los ejes Y son los cambios con respecto al valor de referencia para las características enumeradas en la parte superior de la tabla. Los ejes X son las dosis: por lo que P significa "placebo", 45 significa "45 mg bid", 67,5 significa "67,5 mg bid", 90 significa "90 mg bid" y 112,5 significa "112,5 mg bid". En las figuras, la mejora es en la dirección de abajo a arriba del gráfico.

Por ejemplo, la figura 8b muestra la diferencia media en la puntuación UHDRS TMS del grupo de pacientes indicado (es decir, pacientes con una puntuación TFC de 11-13 en el valor de referencia) entre la puntuación del valor de referencia (antes de la administración de pridopidina en la semana 0) y la puntuación después de 26 semanas de administración de pridopidina (en la semana 26). En esta figura, la dosis de 90 mg bid muestra la mayor mejora porque su punto de datos es el punto de datos más alto de la figura, mostrando una mejora de aproximadamente 8 puntos en comparación con el valor de referencia (es decir, una puntuación UHDRS TMS de -8 en la semana 26 en comparación con el valor de referencia). La tabla debajo de la descripción de la figura 8b muestra que el grupo de 90 mg bid tenía 11 pacientes (fila "N") y una puntuación UHDRS TMS media de 39,1 en el valor de referencia (fila "Valor de referencia"). La tabla debajo de la descripción de la figura 8b también muestra que el cambio del grupo de 90mg bid desde la valor de referencia (aproximadamente -8, mostrado en la figura, no mostrado en la tabla) es 6,15 puntos mejor (-6,15) que el cambio del grupo placebo desde placebo (aproximadamente -2, mostrado en la figura, no mostrado en la tabla) (fila "Δ para placebo"). Además, la tabla debajo de la descripción de la figura 8b muestra un valor p de 0,0361 para el grupo de 90 mg bid (fila "valor p"). HD1 se refiere a un paciente con enfermedad de Huntington (HD) en estadio inicial con una puntuación basal de la Capacidad Funcional Total de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS-TFC; TFC) de 11-13. HD2 se refiere a un paciente con HD en estadio inicial con una puntuación de valor de referencia en la UHDRS-TFC de 7-10.

Figura 8a: Cambio con respecto al valor de referencia en UHDRS TMS Semana 26 TODOS. La tabla siguiente y la figura 8a no muestran ninguna mejora significativa en el UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas en comparación con el placebo. La mejora se evidencia por un valor más negativo en la puntuación UHDRS TMS.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	81	75	79	81	81
Valor de referencia	46.9	44.5	46.9	47	46.7
Δ para placebo		1.42	1.71	0.67	2.1
valor p		0.3199	0.2235	0.6282	0.1337

Figura 8b: Cambio con respecto al valor de referencia en UHDRS TMS Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13. (La puntuación UHDRS TMS en la semana 26 de los pacientes tratados con pridopidina con una puntuación de valor de referencia de Capacidad Funcional Total (BL TFC) de 11 a 13). Los pacientes con HD con una puntuación de TFC de referencia de 11-13 se consideran generalmente pacientes con HD en primer estadio (estadio 1). La tabla siguiente y la figura 8b muestran la tendencia hacia la mejora en la UHDRS TMS en los pacientes con HD1 tratados con pridopidina a las 26 semanas en comparación con el placebo.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	12	17	17	11	18
Valor de referencia	37.3	35.4	36.4	39.1	38.7
Δ para placebo		-4.47	-3	-6.15	-4.79
valor p		0.0976	0.2505	0.0361	0.0676

Figura 8c: Cambio con respecto al valor de referencia en UHDRS TMS Semana 52 TODOS. La tabla siguiente y la figura 8c no muestran ninguna mejora significativa en el UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas, en comparación con el placebo.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	81	75	79	81	81
Valor de referencia	46.9	44.5	46.9	47	46.7
Δ para placebo		0.59	2.55	1.78	2.71
valor p		0.7468	0.1591	0.3144	0.137

Figura 8d: Cambio con respecto al valor de referencia en UHDRS TMS Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13. La tabla siguiente y la figura 8d muestran una tendencia hacia la mejora en el UHDRS TMS en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 52 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	12	17	17	11	18
Valor de referencia	37.3	35.4	36.4	39.1	38.7
Δ para placebo		-5.32	-0.84	-7.1	-0.92
valor p		0.1065	0.7918	0.047	0.7765

Figura 8e: Cambio con respecto al valor de referencia en la marcha y los equilibrios UHDRS TMS Semana 52. La tabla siguiente y la figura 8e no muestran ninguna mejora significativa en la marcha y los equilibrios de UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	81	75	79	81	81
Valor de referencia	3.8	4.1	4.1	4	3.8
Δ para placebo		-0.09	-0.05	-0.01	0.04
valor p		0.7404	0.8532	0.9747	0.8923

Figura 8f: Cambio con respecto al valor de referencia en la marcha y los equilibrios de UHDRS TMS Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13. La tabla siguiente y la figura 8f muestran una tendencia hacia la mejora en la marcha y los equilibrios UHDRS TMS en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 52 semanas, con significancia para los pacientes que recibieron 45 mg bid de pridopidina.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	12	17	17	11	18
Valor de referencia	2.3	2.8	2.6	2.6	2.4
Δ para placebo		-0.94	-0.53	-0.49	-0.4
valor p		0.0445	0.2294	0.3056	0.3797

Figura 8g: Cambio con respecto al valor de referencia en la corea de UHDRS TMS Semana 26 TODOS. La tabla siguiente y la figura 8g no muestran ninguna mejora significativa en la corea de UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	81	75	79	81	81
Valor de referencia	11.4	10.9	11	11.2	10.9
Δ para placebo		0.92	0.81	0.36	1.05
valor p		0.1083	0.1501	0.5185	0.0609

Figura 8h: Cambio con respecto al valor de referencia en la corea de UHDRS TMS Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13. La tabla siguiente y la figura 8h muestran una tendencia hacia la mejora en la corea de UHDRS TMS en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 26 semanas, con significancia para los pacientes que recibieron 90 mg bid de pridopidina.

	45 mg bid	67,5 mg bid	90 mg bid	112,5 mg bid
N	17	17	11	18
Wk26 Δ para placebo	-1.4	-2.07	-2.52	-1.08
valor p	0.1805	0.0438	0.0271	0.2932

Figura 8i: Cambio con respecto al valor de referencia en Distorción de UHDRS TMS Semana 26 TODOS. La tabla siguiente y la figura 8i muestran una tendencia hacia la mejora en la distonía de UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	81	75	79	81	81
Valor de referencia	4.1	3.6	4.1	4.9	4.5
Δ para placebo		-0.06	-0.34	-0.33	-0.29
valor p	81	75	79	81	81

Figura 8j: Cambio con respecto al valor de referencia en Distorción de UHDRS TMS Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13. La tabla siguiente y la figura 8j muestran una tendencia hacia la mejora en la distonía de UHDRS TMS en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 26 semanas, con significancia para los pacientes que recibieron 90 mg bid de pridopidina.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	12	17	17	11	18
Valor de referencia	2.8	2.1	2.2	3.2	2.4
Δ para placebo		-0.99	-0.89	-1.56	-0.53
valor p		0.1569	0.1882	0.0396	0.4303

Figura 8k: Cambio con respecto al valor de referencia en Distorción de UHDRS TMS Semana 52. La tabla siguiente y la figura 8k muestran una tendencia hacia la mejora en la distonía de UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	81	75	79	81	81
Valor de referencia	4.1	3.6	4.1	4.9	4.5
Δ para placebo		-0.39	-0.35	-0.27	-0.24
valor p		0.4358	0.4795	0.5858	0.6382

Figura 8l: Cambio con respecto al valor de referencia en Distorción de UHDRS TMS Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13. La tabla siguiente y la figura 8l muestran una tendencia hacia la mejora en la distonía de UHDRS TMS en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 52 semanas, con significancia para los pacientes que recibieron 45 mg bid de pridopidina.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	12	17	17	11	18
Valor de referencia	2.8	2.1	2.2	3.2	2.4
Δ para placebo		-1.65	-0.1	-1.46	-0.46
valor p		0.0243	0.8848	0.0575	0.5228

Figura 8m: Cambio con respecto al valor de referencia en los Movimientos Involuntarios de UHDRS TMS Semana 26 TODOS La tabla siguiente y la figura 8m no muestran mejora significativa en los Movimientos Involuntarios UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	12	17	17	11	18
Valor de referencia	2.8	2.1	2.2	3.2	2.4
Δ para placebo		-1.65	-0.1	-1.46	-0.46
valor p		0.0243	0.8848	0.0575	0.5228

Figura 8n: Cambio con respecto al valor de referencia en los Movimientos Involuntarios de UHDRS TMS Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13. La tabla siguiente y la figura 8n muestran una mejora significativa en los Movimientos Involuntarios UHDRS TMS a las 26 semanas en los pacientes tratados con pridopidina HD1 que recibieron 45 mg bid, 67,5 mg bid y 90 mg bid de pridopidina.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	12	17	17	11	18
Valor de referencia	11.5	12	12.2	12.9	13.2
Δ para placebo		-2.49	-3.07	-4	-1.64
valor p		0.0469	0.0117	0.0033	0.1731

Figura 8o: Cambio con respecto al valor de referencia en los Movimientos Involuntarios de UHDRS TMS Semana 52 La tabla siguiente y la figura 8o no muestran mejora significativa en los Movimientos Involuntarios de UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	81	75	79	81	81
Valor de referencia	15.6	14.4	15.1	16	15.4
Δ para placebo		0.02	0.8	-0.26	0.57
valor p		0.9867	0.4196	0.7893	0.5648

Figura 8p: Cambio con respecto al valor de referencia en los Movimientos Involuntarios de UHDRS TMS Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13. La tabla siguiente y la figura 8p muestran una tendencia hacia la mejora en los Movimientos Involuntarios de UHDRS TMS en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 52 semanas, en particular en los pacientes tratados con 45 mg bid y 90 mg bid.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	12	17	17	11	18
Valor de referencia	11.5	12	12.2	12.9	13.2
Δ para placebo		-2.73	-0.2	-3.8	0.8
valor p		0.1487	0.9111	0.0643	0.6751

Figura 8q: Cambio con respecto al valor de referencia en UHDRS TMS excluyendo corea Semana 52. La tabla siguiente y la figura 8q no muestran ninguna mejora significativa en el UHDRS TMS excluyendo la corea en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	81	75	79	81	81
Valor de referencia	35.5	33.6	35.9	35.8	35.8
Δ para placebo		0.05	1.31	1.67	1.94
valor p		0.9693	0.3495	0.2234	0.1704

Figura 8r: Cambio con respecto al valor de referencia en UHDRS TMS excluida la corea Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13. La tabla siguiente y la figura 8r muestran una tendencia hacia la mejora en el UHDRS TMS excluyendo la corea en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 52 semanas, en particular en los pacientes tratados con 45 mg bid y 90 mg bid.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	12	17	17	11	18
Valor de referencia	28.6	25.5	26.4	29.4	27.8
Δ para placebo		-4.09	-0.18	-4.92	-1.59
valor p		0.083	0.9358	0.0505	0.4924

Figura 8s: Cambio con respecto al valor de referencia en UHDRS TMS excluyendo distonía Semana 26 TODOS. La tabla siguiente y la figura 8s no muestran ninguna mejora significativa en el UHDRS TMS excluyendo la distonía en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	81	75	79	81	81
Valor de referencia	42.7	40.9	42.8	42.1	42.2
Δ para placebo		1.39	1.97	1.2	2.4
valor p		0.2733	0.1137	0.3314	0.0539

Figura 8t: Cambio con respecto al valor de referencia en UHDRS TMS excluyendo distonía Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13. La tabla siguiente y la figura 8t muestran una tendencia hacia la mejora en la UHDRS TMS excluyendo la distonía en los pacientes tratados con pridopidina HD1, a las 26 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	12	17	17	11	18
Valor de referencia	34.6	33.4	34.1	35.9	36.3
Δ para placebo		-3.6	-2.2	-4.35	-4.31
valor p		0.1594	0.376	0.1167	0.0842

40 Las figuras 9a-9e muestran gráficos de barras de los cambios en las puntuaciones de golpeteo con los dedos UHDRS TMS en los grupos de pacientes de 26 y 52 semanas.

Figura 9a: Cambio desde el valor de referencia en Golpeo con los dedos de UHDRS TMS TODOS. Semana 26. La tabla siguiente proporciona los valores P correspondientes a la figura 9a. La tabla siguiente y la figura 9a no muestran ninguna mejora significativa en los golpeteos con los dedos UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con pridopidina, a las 26 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	81	75	79	81	81
Valor de referencia	3.8	3.5	4.1	3.7	3.9
Δ para placebo		-0.3	-0.07	-0.07	-0.12
valor p		0.1466	0.7306	0.7114	0.5475

55 Figura 9b: Cambio con respecto al valor de referencia en los golpeteos con los dedos de UHDRS TMS: Semana 26 pacientes con capacidad funcional total de valor de referencia (BL TFC) ≥ 9 y repeticiones CAG > 44 . La tabla siguiente proporciona los valores P correspondientes a la Figura 9b. La tabla siguiente y la figura 9b muestran una mejora estadísticamente significativa en los golpeteos con los dedos de UHDRS TMS en los pacientes tratados con 45 mg bid y 112,5 mg bid de pridopidina que tenían BL TFC mayor o igual a 9 y más de 44 repeticiones CAG en su gen htt, a las 26 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	13	15	19	22	11
Valor de referencia	2.6	2.7	3.3	3	3.6
Δ para placebo		-0.86	-0.34	-0.52	-1.07
valor p		0.0499	0.4255	0.1972	0.0424

5 **Figura 9c: Cambio con respecto al valor de referencia en Golpeos con los Dedos de UHDRS TMS:** Semana 26 pacientes con BL TFC ≥ 9 , repeticiones CAG < 44 y pacientes que representan tres trimestres TMS menos graves (BL TMS 1st 3 Qs). La tabla siguiente proporciona los valores P correspondientes a la Figura 9c. La tabla siguiente y la figura 9c muestran una mejora estadísticamente significativa en los golpeteos con los dedos de UHDRS TMS en los pacientes tratados con 45 mg bid y 112,5 mg bid de pridopidina que tienen BL TFC mayor o igual a 9 y menos de 44 repeticiones CAG en su gen htt, a las 26 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	13	15	19	21	10
Valor de referencia	2.6	2.7	3.3	3	3.5
Δ para placebo		-0.87	-0.36	-0.54	-1.05
valor p		0.05	0.41	0.1888	0.0537

10 **Figura 9d: Cambios desde el valor de referencia en los golpeteos con los dedos de UHDRS TMS:** Pacientes que han completado 52 semanas de tratamiento: Puntuación de Golpeos con los Dedos de UHDRS TMS en la semana 26. La tabla siguiente proporciona los valores P correspondientes a la figura 9d. La tabla siguiente y la figura 9d muestran una mejora estadísticamente significativa en los golpeteos con los dedos de UHDRS TMS en los pacientes tratados con 45 mg bid de pridopidina que completaron 52 semanas, en la semana 26.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	52	43	44	53	44
Valor de referencia	3.8	3.2	4	3.5	3.8
Δ para placebo		-0.59	-0.13	-0.01	-0.21
valor p		0.0182	0.5881	0.9554	0.3833

15 **Figura 9e: Cambios desde el valor de referencia en las punciones de golpeteos con los dedos de UHDRS TMS:** Pacientes que han completado 52 semanas de tratamiento: Puntuación del Golpeos con los Dedos de UHDRS TMS en la semana 52. La tabla siguiente proporciona los valores P correspondientes a la figura 9e. La tabla siguiente y la figura 9e no muestran ninguna mejora significativa en los Golpeos con los Dedos de UHDRS TMS en TODOS los pacientes tratados con pridopidina, a las 52 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	52	43	44	53	44
Valor de referencia	3.8	3.2	4	3.5	3.8
Δ para placebo		-0.31	0.13	0.08	0.1
valor p		0.2091	0.6027	0.7179	0.6835

20 **Figura 9f: Cambio desde el valor de referencia en el Golpeo con los Dedos + Manos en pronación y supinación de UHDRS TMS:** Pacientes que han completado 52 semanas de tratamiento - puntuación en la semana 26. La tabla siguiente proporciona los valores P correspondientes a la Figura 9f. La tabla siguiente y la figura 9f muestran una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones de Golpeo con los Dedos + Manos en pronación y supinación de UHDRS TMS en los pacientes tratados con 45 mg bid de pridopidina que completaron 52 semanas, en la semana 26.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	52	43	44	53	44
Valor de referencia	7.1	6.1	7	6.5	7
Δ para placebo		-0.79	0.02	0.02	-0.23
valor p		0.0294	0.9443	0.9412	0.5268

5 **Figura 9g: Cambio desde el valor de referencia en G el Golpeo con los Dedos + Manos en pronación y supinación de UHDRS TMS:** Pacientes que han completado 52 semanas de tratamiento - puntuación en la semana 52. La tabla siguiente proporciona los valores P correspondientes a la Figura 9g. La tabla siguiente y la figura 9g no muestran ninguna mejora significativa en las puntuaciones de Golpeo con los Dedos + Manos en pronación y supinación de UHDRS TMS en los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	52	43	44	53	44
Valor de referencia	7.1	6.1	7	6.5	7
Δ para placebo		-0.37	0.68	0.48	0.28
valor p		0.3801	0.1066	0.2337	0.4978

10 **Figura 9h: Cambio con respecto al valor de referencia en Marcha y equilibrio de UHDRS TMS:** Puntuaciones de 15 marcha y equilibrio en la semana 26 para pacientes con BL TFC ≥ 7 . La tabla siguiente proporciona los valores P 20 correspondientes a la figura 9h. La tabla siguiente y la figura 9h muestran una mejora estadísticamente significativa 25 en la marcha y el equilibrio de UHDRS TMS en los pacientes HD1 y HD2 tratados con 90 mg bid de pridopidina a las 26 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	62	59	54	56	58
Valor de referencia	3.2	3.7	3.4	3.5	3.1
Δ para placebo		-0.48	-0.37	-0.62	-0.49
valor p		0.0563	0.1442	0.013	0.0518

30 **Figura 9i: Cambio con respecto al valor de referencia en Marcha y equilibrio de UHDRS TMS:** Puntuaciones de 35 marcha y equilibrio en la semana 52 para pacientes con BL TFC ≥ 7 . La tabla siguiente proporciona los valores P 40 correspondientes a la figura 9i. La tabla siguiente y la figura 9i no muestran ninguna mejora significativa en la marcha y el equilibrio UHDRS TMS en los pacientes HD1 y HD2 tratados con pridopidina a las 52 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	62	59	54	56	58
Valor de referencia	3.2	3.7	3.4	3.5	3.1
Δ para placebo		-0.41	-0.43	-0.28	-0.09
valor p		0.1811	0.1691	0.365	0.7719

45 **Las figuras 9j-9m** proporcionan gráficos de barras de los cambios en las puntuaciones de distonía de UHDRS TMS en los grupos de pacientes de 26 y 52 semanas.

50 **Figura 9j: Cambio desde el valor de referencia en la puntuación de Distonía de UHDRS TMS TODOS:** Puntuaciones de Distonía de UHDRS TMS en la semana 26 en todos los pacientes. La tabla siguiente proporciona los 55 valores P correspondientes a la Figura 9j. No se observa ninguna mejora significativa.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	81	75	79	81	81
Valor de referencia	4.1	3.6	4.1	4.9	4.5
Δ para placebo		-0.06	-0.34	-0.33	-0.29
valor p		0.8711	0.3778	0.3845	0.4507

60 **Figura 9k: Cambio con respecto al valor de referencia en Distonía de UHDRS TMS:** Puntuaciones de Distonía de 65

UHDRS TMS para pacientes con BL TFC ≥ 9 Y Repeticiones CAG < 44 en la semana 26. La tabla siguiente proporciona los Valores P correspondientes a la Figura 9k. Los pacientes con TFC de referencia mayor o igual a 9, muestran una mejora estadísticamente significativa en la puntuación de Distorión de UHDRS TMS con 45 mg bid- 90 mg bid de pridopidina durante 26 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	13	15	19	22	11
Valor de referencia	3.8	1.7	2.8	3.4	1.9
Δ para placebo		-1.54	-1.58	-1.72	-1.4
valor p		0.0313	0.0191	0.0078	0.0847

Figura 9l: Cambio desde el valor de referencia en Distorión de UHDRS TMS: Puntuaciones de Distorión de UHDRS TMS para pacientes con Repeticiones CAG < 44 Y BL TMS 1^o 3 Qs en la semana 26. La tabla siguiente proporciona los Valores P correspondientes a la Figura 9l. Los pacientes con TMS de referencia que representan tres trimestres TMS menos graves y menos de 44 repeticiones CAG en su gen htt, muestran una mejora estadísticamente significativa en la puntuación de Distorión de UHDRS TMS con 45 mg bid- 90 mg bid de pridopidina durante 26 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	29	29	32	37	22
Valor de referencia	3	2.6	2.6	2.9	2.6
Δ para placebo		-1.04	-1.15	-1	-0.62
valor p		0.0437	0.0235	0.0399	0.2655

Figura 9m: Cambio con respecto al valor de referencia en Distorión de UHDRS TMS: Puntuaciones de Distorión de UHDRS TMS para pacientes con BL TFC ≥ 9 y Repeticiones CAG < 44 y BL TMS 1^o 3 Qs en la semana 26. La tabla siguiente proporciona los Valores P correspondientes a la Figura 9m. Los pacientes con TFC de referencia mayor o igual a 9, TMS de referencia que representan los tres trimestres menos graves de TMS y menos de 44 repeticiones CAG en su gen htt, muestran una mejora estadísticamente significativa en la puntuación de Distorión de UHDRS TMS con 45 mg bid 67,5 mg bid y 90 mg bid de pridopidina durante 26 semanas.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	13	15	19	21	10
Valor de referencia	3.8	1.7	2.8	3.1	2.1
Δ para placebo		-1.53	-1.6	-1.64	-1.29
valor p		0.0349	0.02	0.0132	0.1276

Figuras 10a y 10b: Información general sobre el Golpeo con los dedos (mediciones de golpeteo con Q-Motor). La Figura 10a muestra un dibujo del brazo del sujeto con el golpeador. La Figura 10b muestra mediciones de golpeteo normales y aberrantes.

Figuras 11a y 11b: Mediciones de golpe Q-Motor: Una medida objetiva bien validada. (Bechtel 2010)

Figura 12: Golpeo-Velocidad-Frecuencia de Q-Motor. 90 mg de pridopidina administrados al día demostraron una mejora constante con respecto al valor de referencia. Los datos de 90 mg de pridopidina bid se muestran en la línea superior de este gráfico y los datos para el placebo se muestran en la línea inferior de este gráfico. La diferencia en el valor p de 90 mg de pridopidina bid respecto al placebo fue de 0,0259 en la semana 4, 0,0365 en la semana 12 y 0,0056 en la semana 26. El aumento de la velocidad del golpeteo indica mejora. La unidad de medición del eje Y es la frecuencia (Hz).

Figura 13a y 13b: Intervalo de inicio de la velocidad entre golpeteos de Q-Motor (IOI). 90 mg de pridopidina administrados bid demostraron una mejora consistente y significativa con respecto al valor de referencia para 90 mg bid. Los datos para 90 mg de pridopidina bid se muestran en la línea inferior de este gráfico y los datos para el placebo se muestran en la línea superior de este gráfico. La diferencia en el valor p de 90 mg de pridopidina bid respecto al placebo fue de 0,0342 en la semana 4, 0,0368 en la semana 12 y 0,0162 en la semana 26. La disminución del intervalo entre golpeteos indica mejora. La unidad de medida del eje Y en la figura 13a es la frecuencia (Hz). La Figura 13b muestra el cambio desde el valor de referencia en Velocidad de golpeteo: intervalo entre inicios, MN mano izquierda (seg) a lo largo del tiempo (semanas) para el conjunto de análisis completo.

Figura 13c: Mejora en las medidas farmacodinámicas objetivas del control motor: cambio con respecto al valor de referencia en Q-Motor: Velocidad de golpeteo: intervalo entre inicios, MN mano izquierda (seg), Semana 52 FAS. La tabla siguiente proporciona los datos y los Valores-P correspondientes a la Figura 13c. Se observó una tendencia hacia la mejora en los pacientes tratados con 45 mg bid.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	81	75	79	81	81
Valor de referencia	0.4065	0.4154	0.4608	0.4029	0.4366
Δ para placebo		-0.0402	0.0152	-0.0064	-0.017
valor p		0.1956	0.6063	0.8258	0.5689

5 **Figura 13d:** Mejora en las medidas farmacodinámicas objetivas del control motor: cambio con respecto al valor de referencia en Q-Motor: Velocidad de golpeteo: intervalo entre inicios, MN mano (seg), Semana 52 en pacientes HD1 y HD2 tratados con pridopidina. La tabla siguiente proporciona los datos y los valores P correspondientes a la Figura 13d. Se observó una tendencia hacia la mejora en todos los grupos de tratamiento.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	62	59	54	56	58
Valor de referencia	0.3725	0.3605	0.3983	0.3789	0.4056
Δ para placebo		-0.0351	-0.0464	-0.0291	-0.022
valor p		0.1347	0.0449	0.2039	0.3509

10 **Figura 13e:** Mejora en medidas farmacodinámicas objetivas de control motor, cambio con respecto al valor de referencia en Q-Motor: Frecuencia de Pro-Sup-MN-Mano (Hz), Semana 52 FAS. La tabla siguiente proporciona los datos y los valores P correspondientes a la Figura 13e. Se observó una tendencia hacia la mejora en los pacientes tratados con 45 mg bid.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	81	75	79	81	81
Valor de referencia	1.6686	1.7789	1.7255	1.7505	1.7251
Δ para placebo		0.0599	-0.0124	-0.0087	0.0127
valor p		0.3122	0.8278	0.8763	0.8261

15 **Figura 13f:** Mejora en las medidas farmacodinámicas objetivas del control motor, cambio con respecto al valor de referencia en Q-Motor: Frecuencia de Pro-Sup-MN-Mano (Hz), Semana 52 Semana 52 en pacientes HD1 y HD2 tratados con pridopidina. La tabla siguiente proporciona los datos y los valores P correspondientes a la Figura 13f. Se observó una tendencia hacia la mejora en los pacientes tratados con 45 mg bid.

	Placebo	45 mg bid	67.5 mg bid	90 mg bid	112.5 mg bid
N	62	59	54	56	58
Valor de referencia	1.77	1.8513	1.8928	1.8658	1.841
Δ para placebo		0.1195	0.0548	0.0575	0.08
valor p		0.0692	0.3996	0.3709	0.229

20 **Figura 14:** Cambio desde el valor de referencia en UHDRS-TMS representado a lo largo del tiempo en pacientes con HD1. La línea con el rombo oscuro representa placebo; la línea con el círculo abierto representa 45 mg bid, la línea con el triángulo representa 67,5 mg bid, la línea con el rombo gris representa 90 mg bid, la línea con el cuadrado representa 112,5 mg bid. 45 mg bid muestra una mejora en la puntuación TMS después de 52 semanas. El eje Y representa el cambio con respecto al valor de referencia en TMS con respecto al valor de referencia, el eje x representa el tiempo de tratamiento en semanas. (Medias adj. ± SEM)

25 **Figura 15:** Comparación de los pacientes con una puntuación de distonía de referencia (BL) ≥ 4 a las 52 semanas después de la dosificación de placebo, 45 mg de pridopidina b.i.d., 67,5 mg de pridopidina b.i.d., 90 mg de pridopidina b.i.d. o 112,5 mg de pridopidina b.i.d., o 112,5 mg de pridopidina b.i.d. Dentro del conjunto de análisis completo, no se observaron cambios clínicamente significativos en la puntuación de distonía de los pacientes en la semana 26 o en la semana 52 en los grupos de placebo y en todos los grupos de tratamiento activo (no mostrado). En los pacientes con una puntuación total de distonía de referencia de ≥ 4 evaluada en la semana 52, se observó una mejora clínica direccional de la distonía en todos los grupos de tratamiento, con las mayores disminuciones observadas en los grupos de tratamiento de 45, 67,5 y 90 mg bid.

30 **Figura 16a:** De los pacientes con puntuación de distonía de referencia (BL) de ≥ 4 que completaron 52 semanas de tratamiento o con placebo o 45 mg de pridopidina b.i.d., el porcentaje que se categorizó sobre la base del cambio en

35

la distonía de UHDRS TMS desde el BL hasta 52 semanas como respondedores (mejora o ausencia de cambio, por ejemplo, cambio ≥ 0) o no respondedores (empeoramiento, cambio < 0).

Figura 16b: De los pacientes con puntuación de distonía de referencia (BL) de ≥ 4 que completaron 52 semanas de tratamiento o con placebo o 45 mg de pridopidina b.i.d., el porcentaje que se categorizó sobre la base del cambio en la distonía UHDRS TMS desde BL hasta 52 semanas como respondedores (mejoraron, por ejemplo, cambio ≥ 1) o no respondedores (empeoraron o ningún cambio < 1).

Los resultados del Análisis de Respondedores para los elementos de distonía (Figuras 16a y 16b) apoyan aún más esta tendencia hacia la mejora al mostrar que se categorizó un mayor porcentaje de pacientes como Respondedores dentro de los elementos de distonía en el grupo de tratamiento de 45 mg bid en comparación con el grupo placebo (14 pacientes [77,8%] y 18 pacientes [60,0%], respectivamente en la Figura 16a y 66,7% y 33,3%, respectivamente en la Figura 16b). Se observó una tendencia similar de Respondedores en los elementos corea + distonía en el grupo de tratamiento de 45 mg bid en comparación con el grupo placebo (14 pacientes [77,8%] y 20 pacientes [66,7%], respectivamente) (no mostrado).

Figura 17: Gráfico del cambio en la puntuación de distonía de UHDRS a lo largo del tiempo para los sujetos agrupados de los estudios MermaiHD, HART y Pride-HD con distonía de referencia (BL) (≥ 4) que recibieron o placebo o 45 mg de pridopidina b.i.d. En la semana 26, los pacientes que tomaron 45 mg de pridopidina b.i.d mostraron una mejora estadísticamente significativa en la puntuación de distonía en comparación con los que tomaron placebo. Una tendencia a esta mejora se mantuvo en la semana 52.

Figura 18: De los pacientes PRIDE-HD con una puntuación de distonía de referencia (BL) de ≥ 4 que completaron 52 semanas de tratamiento o con placebo o 45 mg de pridopidina b.i.d., el porcentaje que se categorizó sobre la base del cambio en la distonía de las extremidades UHDRS desde el BL hasta 52 semanas como respondedores (mejoraron, por ejemplo, cambio ≥ 1) o no respondedores (empeoraron o ningún cambio < 1).

Un porcentaje mayor estadísticamente significativo de pacientes se categorizó como Respondedores para el elemento Distonía extremidad de UHDRS en el grupo de tratamiento con 45 mg bid de pridopidina en comparación con el grupo placebo (77,2% y 36,7%, respectivamente).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de la distonía mediante la administración periódica a un sujeto humano que padece distonía, en donde el sujeto tiene una clasificación de distonía de la Puntuación Motora Total de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington (distonía UHDRS-TMS) de ≥ 4 , y en donde la pridopidina se administra a una dosificación de 45 mg bid a 90 mg bid.

En algunas realizaciones, el sujeto no padece la enfermedad de Huntington.

En algunas realizaciones, el sujeto no es un sujeto con enfermedad de Huntington.

En una realización, la distonía es una distonía primaria o una distonía aislada. En otra realización, la distonía es una distonía primaria generalizada. En otra realización, la distonía es una forma genética de distonía primaria. En otra realización, la distonía es una distonía generalizada de aparición temprana.

En una realización, la distonía es distonía de torsión-1 (DYT1). En otra realización, la distonía es distonía DYT6 o distonía DYT-KMT2B (DYT28). En una realización, la distonía DYT1 es distonía de tipo postural o distonía de tipo de acción.

En algunas realizaciones, la distonía es distonía de aparición temprana o tardía. En algunas realizaciones, la distonía se manifiesta a cualquier edad. En algunas realizaciones, la distonía es una distonía generalizada de aparición temprana (DYT1 y no DYT1).

En algunas realizaciones, la distonía es una distonía aislada o combinada.

En algunas realizaciones, la distonía es una distonía secundaria o una distonía combinada.

En una realización, la distonía es distonía que responde a la dopamina, distonía mioclónica, distonía-parkinsonismo ligada al cromosoma X o distonía-parkinsonismo de inicio rápido.

En algunas realizaciones, la distonía es una distonía focal, una distonía segmentaria, una distonía multifocal, una hemidistonia o una distonía generalizada.

En una realización, la distonía es una distonía paroxística. En otra realización, la distonía es una distonía específica de acción o una distonía específica de tarea. En una realización, la distonía es distonía del músico.

En una realización, la distonía no está provocada por una patología. En algunas realizaciones, la patología

es un derrame cerebral, una lesión cerebral traumática, una lesión, un tumor cerebral, daño tisular neurológico o degeneración tisular neurológica.

5 En algunas realizaciones, la distonía es distonía del músico, distonía que responde a la dopamina, distonía mioclónica, distonía paroxística y discinesia, distonía-parkinsonismo ligada al cromosoma X, distonía-parkinsonismo de aparición rápida, distonía primaria, distonía secundaria (incluyendo la distonía de Huntington) o distonía psicógena.

10 En una realización, la distonía es una distonía postural. En otra realización, la distonía es una distonía de acción.

15 En una realización, se ha confirmado que el sujeto padece DYT1 u otras formas genéticas primarias de distonía mediante pruebas genéticas. En una realización, el sujeto tiene una puntuación en la Escala de evaluación de Distonía de Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS) de más de 6.

20 En una realización, el sujeto tiene una delección dentro del marco de 3 pares de bases dentro de la región codificante del gen TOR1A (torsinA) localizado en el cromosoma 9q34.

25 En una realización, el sujeto no padece deterioro cognitivo. En otra realización, el sujeto padece un deterioro cognitivo.

30 En una realización, la cantidad de pridopidina es eficaz para reducir o mantener un nivel de uno o más síntomas de distonía en el sujeto. En una realización, los síntomas se miden mediante la escala de evaluación de distonía de Burke-Fahn-Marsden o la escala unificada de evaluación de distonía. En otra realización, los síntomas se miden mediante la escala de impresión clínica global, la puntuación de la evaluación global del paciente, la puntuación analógica visual del dolor, la evaluación de la respuesta global del paciente, la escala de discapacidad de Burke-Fahn-Marsden o la puntuación de la calidad de vida relacionada con la salud (EQ-5D, SF-36).

35 En una realización, los uno o más síntomas se seleccionan del grupo que consiste en: movimiento involuntario de las extremidades o contracciones musculares; postura torcida de las extremidades o el tronco; postura fija anormal de las extremidades o el tronco; pie equinovaro; giro hacia adentro de la pierna; giro hacia adentro del brazo; temblor de la mano, la cabeza, el tronco o los brazos; arrastre de la pierna; tortícolis; calambre del escritor; y distonía del tronco y/o las extremidades.

40 La cantidad de pridopidina es eficaz para proporcionar una mejora clínicamente significativa de los síntomas de distonía. En una realización, la mejora clínicamente significativa de los síntomas de distonía es un cambio de por lo menos un 20% con respecto al valor de referencia en el sujeto al que se le administra pridopidina en comparación con un paciente humano no tratado con pridopidina, según se mide mediante una escala de evaluación usada en la práctica clínica o la investigación clínica. En una realización, la escala de evaluación usada en la práctica clínica o la investigación clínica son los elementos de distonía de la escala UHDRS o la Escala de evaluación de distonía de Burke-Fahn-Marsden. En algunas realizaciones, se considera que una mejora clínicamente significativa de los síntomas de distonía es un cambio de por lo menos un 20% con respecto al valor de referencia en un paciente tratado con pridopidina en comparación con un paciente tratado con placebo (un paciente que no recibe pridopidina) cuando se mide usando una escala de evaluación usada en la práctica clínica o la investigación clínica como, por ejemplo, los elementos de distonía de la escala UHDRS o la BFMDRS. En algunas realizaciones, una mejora clínicamente significativa es por lo menos un cambio del 25% con respecto al valor de referencia, un cambio del 30% con respecto al valor de referencia, un cambio del 40% con respecto al valor de referencia o un cambio de más del 50% con respecto al valor de referencia.

45 En una realización, el sujeto es un paciente humano. En otra realización, el sujeto es un mamífero. En una realización, la administración periódica es oral.

50 En otra realización, se administran al paciente 90 mg, 100 mg, 112,5 mg, 125 mg, 135 mg, 150 mg o 180 mg de pridopidina al día.

55 En una realización, la cantidad de pridopidina se administra mediante una dosis unitaria de 45 mg, 67,5 mg o 90 mg de pridopidina.

60 En una realización, la pridopidina está en forma de clorhidrato de pridopidina.

65 La composición puede proporcionarse como un envase que comprende:

- a) una composición farmacéutica que comprenda la cantidad de pridopidina; y
- b) instrucciones de uso de la composición farmacéutica para tratar la distonía en un sujeto afectado por una distonía.

Un paquete terapéutico para dispensar a, o para su uso en la dispensación a, un sujeto afectado con distonía puede incluir:

- 5 a) una o más dosis unitarias, cada una de tales dosis unitaria comprendiendo una composición farmacéutica que comprende la cantidad de pridopidina para su uso de acuerdo con la invención, y en donde la cantidad de dicha pridopidina en dicha dosis unitaria es eficaz, tras su administración a dicho sujeto, para tratar al sujeto, y
10 b) un recipiente farmacéutico acabado, dicho recipiente contenido dicha dosis unitaria o dosis unitarias; dicho recipiente contenido o comprendiendo además un etiquetado que indica el uso de dicho envase en el tratamiento de dicho sujeto.

10 Las combinaciones de las realizaciones descritas anteriormente también están dentro del alcance de la invención.

15 Cada realización divulgada en la presente se considera aplicable a cada una de las otras realizaciones divulgadas. Por ejemplo, todas las combinaciones de los varios elementos descritos en la presente están dentro del alcance de la invención. Además, los elementos mencionados en las realizaciones de envasado y composición farmacéutica pueden usarse en las realizaciones de tratamiento descritas en la presente.

Composiciones farmacéuticas

20 Aunque las composiciones para el uso de acuerdo con la invención pueden administrarse en forma del compuesto bruto, se prefiere introducir los principios activos, opcionalmente en forma de sales fisiológicamente aceptables, en una composición farmacéutica junto con uno o más adyuvantes, excipientes, portadores, tampones, diluyentes y/u otros agentes auxiliares farmacéuticos habituales.

25 En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden los compuestos activos o sales o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos conocidos y usados en la técnica. El portador o portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma.

30 La composición farmacéutica de la invención puede administrarse por cualquier vía conveniente, que se adapte a la terapia deseada. Las vías de administración preferidas incluyen la administración oral, en particular en comprimido, en cápsula, en grageas, en polvo o en forma líquida, y la administración parenteral, en particular la inyección cutánea, subcutánea, intramuscular o intravenosa. La composición farmacéutica de la invención puede ser fabricada por los expertos en la técnica mediante el uso de métodos estándar y técnicas convencionales apropiadas para la formulación deseada. Cuando se desee, pueden emplearse composiciones adaptadas para dar una liberación sostenida del principio activo.

40 Detalles adicionales sobre las técnicas de formulación y administración pueden encontrarse en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA).

Términos

45 Como se usan en la presente, y a menos que se indique lo contrario, cada uno de los siguientes términos tendrá la definición que se expone a continuación.

50 Los artículos "un", "uno" y "el" no son limitativos. Por ejemplo, "el método" incluye la definición más amplia del significado de la frase, que puede ser más de un método.

55 Como se usa en la presente, "eficaz" como en una cantidad eficaz para lograr un fin significa la cantidad de un componente que es suficiente para producir una respuesta terapéutica indicada sin efectos secundarios adversos indebidos (como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable cuando se usa de la manera de esta divulgación. Por ejemplo, una cantidad eficaz para tratar un trastorno del movimiento. La cantidad eficaz específica varía en función de factores como la afección particular que se esté tratando, el estado físico del paciente, el tipo de mamífero que se esté tratando, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hubiese) y las formulaciones específicas empleadas y la estructura de los compuestos o sus derivados.

60 Como se usa en la presente, "tratar" o "que trata" abarca, por ejemplo, reducir un síntoma, inducir la inhibición, regresión o estasis del trastorno y/o enfermedad. Como se usa en la presente, "inhibición" de la progresión de la enfermedad o complicación de la enfermedad en un sujeto significa prevenir o reducir la progresión de la enfermedad y/o complicación de la enfermedad en el sujeto.

65 "Administrar al sujeto" o "administrar al paciente (humano)" significa dar, dispensar o aplicar medicamentos,

fármacos o remedios a un sujeto/paciente para aliviar, curar o reducir los síntomas asociados con una afección, por ejemplo, una afección patológica. La administración puede ser periódica.

5 Como se usa en la presente, "administración periódica" significa administración repetida/recurrente separada por un periodo de tiempo. El periodo de tiempo entre administraciones es preferiblemente consistente entre cada vez. La administración periódica puede incluir la administración, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, semanalmente, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana y así sucesivamente, etc.

10 La "distorción" como se hace referencia en la presente es un trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares sostenidas o intermitentes que provocan movimientos, posturas o ambos anormales, a menudo repetitivos. Los movimientos distónicos son típicamente patrones, torsiones y pueden ser temblorosos. La distonía a menudo se inicia o empeora por una acción voluntaria y se asocia a una activación muscular desbordante (Albanese 2013a).

15 Como se usa en la presente, una "cantidad" o "dosis" de pridopidina medida en miligramos se refiere a los miligramos de pridopidina presentes en una preparación, independientemente de la forma de la preparación. Una "dosis de 90 mg de pridopidina" significa que la cantidad de ácido de pridopidina en una preparación es de 90 mg, independientemente de la forma de la preparación. Así, cuando se presenta en forma de sal, por ejemplo, un clorhidrato de pridopidina, el peso de la forma salina necesario para proporcionar una dosis de 90 mg de pridopidina sería superior a 90 mg debido a la presencia del ion salino adicional.

20 Por cualquier intervalo divulgado en la presente, se entiende que todas las cantidades de centésimas, décimas y unidades enteras dentro del intervalo se divultan específicamente como parte de la invención. Así, por ejemplo, de 0,01 mg a 50 mg significa que se incluyen 0,02, 0,03... 0,09; 0,1; 0,2... 0,9; y 1, 2... 49 mg como realizaciones de esta invención.

25 Como se usa en la presente, "pridopidina" significa la base de pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, así como sus derivados, por ejemplo, la versión enriquecida con deuterio de la pridopidina y sus sales. Ejemplos de pridopidina enriquecida con deuterio y sales y sus métodos de preparación pueden encontrarse en la Publicación de Solicitud de Estados Unidos Nº 2013-0197031, 2016-0166559 y 2016-0095847. En ciertas realizaciones, la pridopidina es una sal farmacéuticamente aceptable, como la sal de HCl o la sal de tartrato. Preferiblemente, en cualquier realización de la invención como se describe en la presente, la pridopidina está en forma de su sal de clorhidrato.

30 35 "Enriquecido con deuterio" significa que la abundancia de deuterio en cualquier sitio relevante del compuesto es mayor que la abundancia de deuterio que se da de manera natural en ese sitio en una cantidad del compuesto. La distribución natural del deuterio es de aproximadamente el 0,0156%. Así, en un compuesto "enriquecido con deuterio", la abundancia de deuterio en cualquiera de sus sitios relevantes es de más del 0,0156% y puede variar de más del 0,0156% al 100%. Los compuestos enriquecidos en deuterio pueden obtenerse intercambiando hidrógeno por deuterio o sintetizando el compuesto con materiales de partida enriquecidos en deuterio.

Sales farmacéuticamente aceptables

40 45 Los compuestos activos para su uso de acuerdo con la invención pueden proporcionarse en cualquier forma adecuada para la administración prevista. Las formas adecuadas incluyen sales farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables y formas pre o profármaco.

50 Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos no tóxicos como el clorhidrato, el bromhidrato, el L-tartrato, el nitrato, el perclorato, el fosfato, el sulfato, el formiato, el acetato, el aconato, el ascorbato, el bencenosulfonato, el benzoato, el cinamato, el citrato, el embonato, el enantato, el fumarato, el glutamato, el glicolato, el lactato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metanosulfonato, el naftaleno-2-sulfonato, el ftalato, el salicilato, el sorbato, el estearato, el succinato, el tartrato, el tolueno-p-sulfonato y similares. Tales sales pueden formarse mediante procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica.

Escalas de evaluación de la distonía

55 60 Albanese et al., (2013b) describe los resultados de un grupo de trabajo convocado para criticar las escalas de evaluación de la distonía existentes y situarlas en un contexto clínico y clínicométrico.

Lista de abreviaturas

A lo largo de esta solicitud se usan las siguientes abreviaturas:

65 ALT: alanina aminotransferasa; AVD: actividades de la vida diaria; AR: autorregresivo; AUC: área bajo la curva

concentración-tiempo; bid o b.i.d.: dos veces al día; BL = valor de referencia; CAB: batería de evaluación cognitiva; CGI-C: Impresión global clínica de cambio; CGI-S: Impresión clínica global de gravedad; CI: intervalo de confianza; CIBIC-Plus: Impresión de Cambio basada en la Entrevista del Clínico más Aporte del Cuidador; CIBIS: Impresión de Gravedad basada en la Entrevista del Clínico; CIOMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas; Cmax: concentración plasmática máxima observada del fármaco; CNS: sistema nervioso central; CRF: formulario de informe de caso; CRO: organización de investigación por contrato; CS: simetría de compuestos; C-SSRS: Escala de evaluación de la gravedad del suicidio de Columbia; CYP: citocromo P450; DSM-IV TR: Manual diagnóstico y estadístico, cuarta edición, revisión del texto; EM: metabolizadores extensos; UE: Unión Europea; FA: Evaluación funcional; FAS: conjunto completo de análisis; Freq: frecuencia de golpeteo; GCP: Buenas Prácticas Clínicas; GFV-C: variabilidad de la fuerza de prensión en la fase estática; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa; HART: ensayo aleatorizado ACR16 de la enfermedad de Huntington; HCG: gonadotropina coriónica humana; HD: enfermedad de Huntington; HD-QoL = Calidad de vida de la enfermedad de Huntington; HVLT-R: Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins HAD-CAB, revisada; ICH: Conferencia Internacional sobre Armonización; IEC: Comité Ético Independiente; IOI: intervalo entre inicios; IPI: intervalo entre picos; IRB: Junta de Revisión Institucional; IRT: 10 tecnología de respuesta interactiva; IS: puntuación de independencia; ITI: intervalo entre golpeteos; ITT: intención de tratar; LSO: oficial de seguridad local; MAD: dosis ascendente múltiple; MedDRA: Diccionario médico para actividades reguladoras; MermaiHD: estudio multinacional europeo multicéntrico ACR16 en la enfermedad de Huntington; ML: máxima verosimilitud; mMS: puntuación motora modificada; MoCA: evaluación cognitiva de Montreal; MS: esclerosis múltiple; MTD: dosis máxima tolerada; NMDA: N-metil-D-aspartato; NOAEL: nivel sin efecto adverso observado; PBA-s: Evaluación de conductas problemáticas (formato breve); PD: farmacodinámica(s); PDS: escala de discapacidad física; PK: farmacocinética(s); PM: metabolizador pobre; PPT: prueba de rendimiento físico; Qd: una vez al día; Q-Motor: Motor cuantitativo; QoL: Calidad de vida; QTcF: intervalo QT corregido por Fridericia; RBC: glóbulos rojos; REML: Máxima verosimilitud restringida; SAE: acontecimiento adverso grave; SD: desviación estándar; SDMT: prueba de modalidades de dígitos simbólicos; SOC: clase de órgano del sistema; SOP: procedimiento operativo estándar; SUSAR: sospecha de reacción adversa grave inesperada; t½: vida media; TC: llamada telefónica; TD: duración del golpeteo; TF: fuerza de golpeteo; TFC: capacidad funcional total; TMS: Puntuación Motora Total; TMS movimientos involuntarios = TMS para la realización de tareas domésticas y puntuaciones de distonía combinadas. TUG: Prueba cronometrada de levantarse y caminar; UHDRS: Escala de evaluación de la enfermedad de Huntington unificada; ULN: límite superior del intervalo normal; US: Estados Unidos; CMB: glóbulos blancos; OMS: Organización Mundial de la Salud; OMS: Diccionario de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS); ΔHR: cambio con respecto al valor de referencia en la frecuencia cardiaca; ΔQTcF: cambio con respecto al valor de referencia en el QTcF; ΔΔHR: cambio con respecto al valor de referencia en la frecuencia cardiaca corregido con placebo; Estudio controlado con placebo-Enfermedad de Huntington; ΔΔQTcF: cambio con respecto al valor de referencia en el QTcF corregido con placebo, wk: semana; EQ5D-5L Calidad de vida europea: 5 dimensiones (5 niveles).

Estudios clínicos

Se han completado dieciséis (16) estudios clínicos con pridopidina, incluyendo 8 estudios en sujetos sanos (de los cuales 1 estudio también incluyó pacientes con esquizofrenia), 1 estudio en pacientes con enfermedad de Parkinson, 2 estudios en pacientes con esquizofrenia (incluyendo el estudio mencionado anteriormente), y 6 estudios en pacientes con HD (incluyendo 1 estudio de extensión abierto). Además, se está llevando a cabo un programa de uso compasivo de pridopidina en pacientes con HD en Europa, y un estudio abierto de seguridad a largo plazo en Estados Unidos (US) y Canadá. En la publicación internacional Nº WO 2014/205229 se presenta un resumen de estos estudios.

Esta invención se entenderá mejor por referencia a los Detalles Experimentales que siguen, pero los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son sólo ilustrativos de la invención como se describe más detalladamente en las reivindicaciones que siguen a continuación.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Estudio de Fase II, de búsqueda de dosis, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo, que evalúa la seguridad y eficacia de 45 mg, 67,5 mg, 90 mg y 112,5 mg de Pridopidina dos veces al día frente a placebo para el tratamiento sintomático en pacientes con enfermedad de Huntington ("PRIDE HP").

El estudio PRIDE-HD evaluó la eficacia de 45 mg a 112,5 mg de pridopidina dos veces al día (bid) sobre el deterioro motor en pacientes con HD durante por lo menos 52 semanas de tratamiento usando la Puntuación Motora Total (TMS) de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS). El estudio también evaluó el efecto de por lo menos 52 semanas de tratamiento con de 45 mg bid a 112,5 mg bid de pridopidina en la Prueba de Rendimiento Físico Modificada (mPPT). El estudio también evaluó el efecto de por lo menos 52 semanas de tratamiento con de 45 mg bid a 112,5 mg bid de pridopidina en las medidas UHDRS para la capacidad funcional total (TFC) y la batería de evaluación cognitiva (CAB). El estudio también comparó los datos de todos los pacientes con los obtenidos en subpoblaciones de HD. El estudio también (i) evaluó la seguridad y tolerabilidad de un intervalo de dosis de pridopidina en pacientes con HD durante por lo menos 52 semanas de tratamiento, (ii) exploró la

farmacocinética (PK) de pridopidina en la población de estudio e (iii) investigó la relación entre la exposición a pridopidina y las medidas de resultado (por ejemplo, eficacia clínica y parámetros de toxicidad).

Diseño del estudio

5

Diseño general y esquema del estudio

Este era un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo, que comparó la eficacia y la seguridad de 45 mg, 67,5 mg, 90 mg y 112,5 mg bid de pridopidina frente a placebo en el tratamiento del deterioro motor en la HD.

La administración de pridopidina a los pacientes se resume en la Tabla 2. Los procedimientos y evaluaciones del estudio se resumen en la Tabla 3. Un procedimiento clínico detallado, que incluye procedimientos de cribado y otros procedimientos, se enumera como Ejemplo 3 en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº US 2014/0378508 y en la Publicación Internacional Nº WO 2014/205229.

Variables y criterios de valoración primarios y secundarios

La variable de eficacia y el criterio de valoración primarios de este estudio fue el cambio con respecto al valor de referencia en el UHDRS TMS (definido como la suma de todas las calificaciones de los dominios motores de UHDRS) en la semana 26 o en la semana 52. La medida primaria del deterioro motor es la sección de evaluación motora del UHDRS, que es administrada por un examinador capacitado. La primera parte de la evaluación motora consistió en cinco subpuntuaciones TMS, que se indican a continuación. La suma total de los 31 elementos se denomina Puntuación Motora Total (TMS). La variable de eficacia y criterio de valoración secundarios fue el cambio con respecto al valor de referencia en el mPPT en la semana 26 o en la semana 52. La escala TMS incluye la medición de la distonía.

Otras variables y criterios de valoración de la eficacia

30 Otras variables y criterios de valoración de la eficacia para este estudio son los siguientes:

Escalas funcionales globales:

- Puntuación global de CIBIC-Plus en comparación con el valor de referencia
- Variación de la puntuación PDS con respecto al valor de referencia
- Cambio desde el valor de referencia en UHDRS FA
- CGIC en comparación con el valor de referencia
- Cambio desde el valor de referencia en UHDRS TFC
- Cambio desde el valor de referencia en UHDRS IS

40

Escalas globales/funcionales:

- Cambio con respecto al valor de referencia en QoL de HD
- Cambio con respecto al valor de referencia en la escala Walk-12

45

Subpuntuaciones TMS

- Cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación del movimiento de la mano (definida como la suma de golpeteos con los dedos de los dominios UHDRS, pronación-supinación de manos y luria [prueba puño-mano-palma]).
- Cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación de la marcha y el equilibrio (definida como la suma de los dominios de la marcha UHDRS, marcha en tandem y prueba de tracción con retropulsión).
- Cambio con respecto al valor de referencia en la UHDRS mMS (definida como la suma de los dominios de la disartria, protrusión de la lengua, golpeteo de los dedos, pronación-supinación de las manos, luria, rigidez, bradicinesia, marcha, marcha en tandem, prueba de tracción con retropulsión de UHDRS).
- Cambio desde el valor de referencia en corea de UHDRS
- Cambio desde el valor de referencia en la distonía de UHDRS
- Respondedores, definidos como pacientes con cambio en UHDRS TMS desde el valor de referencia ≤ 0

60

Otras evaluaciones motoras:

- Cambio con respecto al valor de referencia en las mediciones de Q-Motor, incluyendo la digitomotricidad (golpeteo acelerado del dedo índice), la disdiadocomotricidad (golpeteo de la mano en pronación/supinación), la manumotricidad y la coreomotricidad (análisis de la fuerza de presión y de la corea) y la pedomotricidad (golpeteo acelerado del pie).

- Cambio con respecto al valor de referencia en la prueba TUG

Evaluaciones cognitivas/psiquiátricas:

- 5 - Cambio con respecto al valor de referencia en HD-CAB breve: SDMT, Reconocimiento de Emociones, Prueba de trazado de rutas, HVLT-R, Golpeo rítmico a 3 Hz, OTS.
- Variación con respecto al valor de referencia en PBA-s

Variables y criterios de valoración de seguridad

10 Las variables y los criterios de valoración de seguridad son los siguientes:

- AE a lo largo del estudio
- Cambios con respecto al valor de referencia en el QTcF y otros parámetros del ECG a lo largo del estudio
15 - Laboratorio clínico de seguridad (química clínica, hematología y análisis de orina) a lo largo del estudio
- Cambios de la C-SSRS de referencia a lo largo del estudio
- Constantes vitales a lo largo del estudio

Variables y criterios de valoración de tolerabilidad

20 Las variables y los criterios de valoración de tolerabilidad incluyen los siguientes:

- el número (%) de pacientes que no completaron el estudio
- el número (%) de pacientes que no completaron el estudio debido a AE

Variables y criterios de valoración farmacocinéticas

25 La medida PK primaria fue la determinación de la concentración plasmática de pridopidina. Las concentraciones también se incorporaron en un modelo PK poblacional de pridopidina y se calculó la exposición individual de los pacientes del estudio (Cmax y AUC).

Fármacos y dosificación del estudio

30 La pridopidina (como el clorhidrato de pridopidina) se presentó como una cápsula de gelatina dura blanca, tamaño 2, que contenía 45 mg de pridopidina y una cápsula de gelatina dura blanca, tamaño 4, que contenía 22,5 mg de pridopidina. El placebo se presentó como cápsulas de gelatina dura blanca iguales a las cápsulas de 22,5 mg o 45 mg de pridopidina, pero que no contenían principio activo, sólo con los excipientes (celulosa microcristalina silicificada y estearato de magnesio).

40 **Tabla 2. Administración de la dosis (las cápsulas se administraron dos veces al día para obtener la dosis diaria total)**

Tratamiento	Periodo de valoración				Período de dosis completa
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4 ^a	
Pridopidina 45 mg bid	1 × 22,5 mg Pridopidina	1 × 45 mg Pridopidina			
	1 × 22,5 mg Placebo				
	1 × 45 mg Placebo (TDD = 45 mg)	1 × 45 mg Placebo (TDD = 45 mg)	1 × 45 mg Placebo (TDD = 45 mg)	1 × 45 mg Placebo (TDD = 45 mg)	1 × 45 mg Placebo (TDD = 90 mg)
Pridopidina 67,5 mg bid	1 × 22,5 mg Pridopidina	1 × 22,5 mg Pridopidina	1 × 45 mg Pridopidina	1 × 45 mg Pridopidina	1 × 22,5 mg Pridopidina
	1 × 22,5 mg Placebo	1 × 22,5 mg Placebo	2 × 22,5 mg Placebo	2 × 22,5 mg Placebo	1 × 45 mg Pridopidina
	1 × 45 mg Placebo (TDD = 45 mg)	1 × 45 mg Placebo (TDD = 45 mg)	(TDD = 90 mg)	(TDD = 90 mg)	1 × 45 mg Placebo (TDD = 135 mg)

(continuación)

5	Tratamiento	Periodo de valoración								Período de dosis completa			
		Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4 ^a		Semanas 4 ^b a 52			
10	Pridopidina 90 mg bid	1 × 22,5 mg Pridopidina		1 × 45 mg Pridopidina 2 × 22,5 mg Placebo (TDD = 90 mg)		1 × 45 mg Pridopidina 1 × 22,5 mg Pridopidina 1 × 22,5 mg Placebo (TDD = 135 mg)		1 × 45 mg Pridopidina 1 × 22,5 mg Pridopidina 1 × 22,5 mg Placebo (TDD = 180 mg)		2 × 45 mg Pridopidina 1 × 22,5 mg Placebo (TDD = 180 mg)			
		1 × 22,5 mg Placebo											
		1 × 45 mg Placebo (TDD = 45 mg)											
15	Pridopidina 112,5 mg bid	1 × 22,5 mg Pridopidina		1 × 45 mg Pridopidina 2 × 22,5 mg Placebo (TDD = 90 mg)		1 × 45 mg Pridopidina 1 × 22,5 mg Pridopidina 1 × 22,5 mg Placebo (TDD = 135 mg)		1 × 45 mg Pridopidina 2 × 22,5 mg Pridopidina (TDD = 180 mg)		1 × 22,5 mg Pridopidina 2 × 45 mg Pridopidina (TDD = 225 mg)			
		1 × 22,5 mg Placebo											
		1 × 45 mg Placebo (TDD = 45 mg)											
20	Placebo	2 × 22,5 mg Placebo		2 × 22,5 mg Placebo		2 × 22,5 mg Placebo		2 × 22,5 mg Placebo		1 × 22,5 mg Placebo			
		1 × 45 mg Placebo											
25													
30													

TDD = dosis diaria total; a. Excluyendo el día 28; b. Sólo el día 28

Tabla 3: Procedimientos y evaluaciones del estudio

Procedimiento y Evaluaciones	Cribado	Período de titulación												Período de tratamiento de dosis completa						Seguimiento					
		Primer periodo de estudio de 26 semanas												Segundo periodo de estudio de 26 semanas											
Visita	V0 ^a	V1	IC	V2	IC	V3	IC	V4	IC	V5	IC	V6	IC	V7	IC	V8	IC	V9	IC	V10	IC	V11	IC	V12	IC
35																									
40																									
45																									
50																									
55																									
60																									

Tabla 3 Leyenda

a Los procedimientos y evaluaciones para estas visitas (V0 y V4-12) pueden realizarse a lo largo de varios días, siempre que se completen dentro de la ventana definida.

- b Los criterios de inclusión/exclusión deben cumplirse en el cribado y revisarse en el Día 0 antes de aleatorizar al paciente.
- 5 c Sólo electrolitos.
- 10 d Prueba de embarazo en suero en el momento del cribado (con prueba de orina si es necesaria para la confirmación); prueba de embarazo en orina en los momentos posteriores. Una lectura indeterminada de la prueba de embarazo en suero debe comprobarse dos veces (prueba de orina) y la paciente debe ser remitida a un ginecólogo si es necesario.
- 15 e En el cribado se realizó un único ECG. Cuando se detectaron evidencias de un intervalo QTcF prolongado en el cribado (definido como un intervalo QTcF de >450 mseg), se repitió el ECG dos veces y se usó la media de las 3 mediciones de cribado para determinar si el paciente era apto o no para su inclusión en el estudio.
- 20 f En la visita inicial, el QTcF previo a la dosis se determinó mediante la media de 3 ECG (con una diferencia de 10 a 20 minutos entre ellos), cada uno por triplicado (en total 9 registros). Se realizó un ECG posterior a la dosis por triplicado entre 1 y 2 horas después de la primera dosificación. Se recogieron muestras PK antes y 1 a 2 horas después de la administración de la primera dosis en el centro. Cuando son concomitantes con el ECG, las muestras PK se recogen después del registro del ECG.
- 25 g Un ECG realizado por triplicado antes y 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde.
- h El ECG es opcional en la semana 8, a menos que lo exijan las normativas locales. Se realizará a discreción del investigador cuando existan circunstancias clínicas que justifiquen un ECG adicional, por ejemplo, pacientes con un episodio previo de hipopotasemia sin prolongación del QT.
- 30 i En la semana 52, se recogieron por triplicado un ECG y una muestra de PK antes de la última dosis del estudio (por la mañana).
- j El ECG es opcional en la visita de seguimiento, pero debe realizarse para todos los pacientes con un problema cardíaco previamente observado y/o un cambio en el QTc con respecto al valor de referencia.
- 35 k Incluyendo el análisis CAG, el estado del citocromo P450 2D6, el síndrome genético de QT largo (evaluado únicamente en pacientes que experimenten una prolongación del QT después de la administración del fármaco del estudio que provoque la interrupción del mismo) o cualquier otro análisis genético relacionado con la respuesta a la pridopidina o la enfermedad de Huntington.
- l Evaluado en prioridad.
- 40 m Las llamadas telefónicas de seguridad incluían una PBA-s abreviada (un subconjunto de preguntas de la PBA sobre estado de ánimo depresivo, ideas suicidas, ansiedad, irritabilidad, pérdida de motivación y conductas obsesivo-compulsivas).
- 45 n Incluía digitomotricidad (golpeteo acelerado del dedo índice), disdiadocomotricidad (golpeteo de la mano en pronación/supinación), manumotricidad y coreomotricidad (análisis de la fuerza de prensión y de la corea) y pedomotricidad (golpeteo acelerado del pie).
- 50 o Incluía SDMT, Reconocimiento de emociones, Prueba de trazado de rutas A+B, HVLT-R; Prueba de golpeteo rítmico y OTS.
- p En las semanas 2, 12 y 20, las muestras de PK se recogieron entre 1 y 2 horas después de la dosis de la tarde. En caso de ECG concomitante, las muestras de PK se recogieron después del registro del ECG.
- 55 q En las semanas 4, 6 y 16, se recogieron muestras de PK antes y 1 o 2 horas después de la dosis de la tarde. En caso de ECG concomitante, las muestras de PK se recogieron después del registro del ECG.
- r El último día del estudio (semana 52), la administración del fármaco del estudio tendrá lugar in situ, después de que se obtenga la muestra de PK previa a la dosis.
- 60 s En la visita de seguimiento, se recogió 1 muestra de PK. En caso de SAE, se debía recoger una muestra de PK adicional en el momento más cercano al SAE. En caso de ECG concomitante, las muestras de PK se recogieron después del registro del ECG.
- 65 t Esta información se recogió como parte de la consulta sobre medicación concomitante.

u Sólo recogida.

v La adherencia al estudio se revisa durante los TC.

w Cada paciente recibió 3 cápsulas dos veces al día (bid), es decir, 3 cápsulas por la mañana y 3 cápsulas por la tarde (de 7 a 10 horas después de la dosis de la mañana), durante todo el periodo de estudio. El fármaco del estudio no se administró en la visita de finalización precoz. En las visitas presenciales, se tomó la dosis de la tarde en el lugar.

x A los pacientes que, por motivos de seguridad o tolerabilidad, tuvieron que interrumpir la medicación con el fármaco del estudio, les pedimos que continuaran en el estudio y siguieran el programa de visitas según lo previsto sin tomar el fármaco del estudio.

15 **Variable y criterio de valoración principales de eficacia**

La UHDRS comprende una amplia evaluación de las características asociadas a la HD (Grupo de Estudio de Huntington 1996). Es una herramienta de investigación que se ha desarrollado para proporcionar una evaluación uniforme de las características clínicas y el curso de la HD. El componente TMS del UHDRS comprende 31 evaluaciones de los 15 elementos del UHDRS, con cada evaluación valorada en una escala de 5 puntos de 0 (normal) a 4 (máximamente anormal).

Variable y criterio de valoración secundarios de eficacia

La variable y criterio de valoración secundarios de eficacia, la Prueba de Rendimiento Físico Modificada (mPPT), cuantifica el rendimiento del paciente en tareas físicas (Brown 2000). Se trata de una prueba estandarizada de 9 elementos que mide el rendimiento del paciente en tareas funcionales. Se permiten dispositivos de asistencia para las tareas que requieren una posición de pie (elementos 6 a 9). En la puntuación se tienen en cuenta tanto la velocidad como la precisión con la que los pacientes completan los elementos. La puntuación máxima de la prueba es 36, y las puntuaciones más altas indican un mejor rendimiento.

Otras variables y criterios de valoración de eficacia

Impresión del cambio basada en la entrevista con el practicante clínico más la contribución del cuidador

La CIBIC-Plus (versión ADCS-CGIC) ha sido desarrollada, validada y se usa habitualmente en estudios de fármacos contra la demencia en la enfermedad de Alzheimer (Joffres 2000). Un evaluador independiente valoró la gravedad global de la enfermedad del paciente antes de iniciar el tratamiento con pridopidina o placebo. Esta evaluación, conocida como CIBIS, califica al paciente en una escala de Likert de 7 puntos, desde una HD extremadamente grave hasta ningún síntoma de HD.

Escala de discapacidad física

La PDS se usó durante el estudio como medida de la discapacidad. Los pacientes fueron puntuados en una escala de 10 ("Postura fija que requiere cuidados totales - gastrotomía, sondaje") a 100 ("Normal; sin enfermedad evidente") (Myers 1991).

Evaluaciones funcionales de UHDRS o Evaluación funcional total de UHDRS

La escala FA de la UHDRS evaluaba la funcionalidad en 25 tareas de la vida diaria (por ejemplo, "¿Podría el paciente desempeñar un empleo remunerado en su trabajo habitual?"). Cada pregunta se respondía con un "sí" o un "no".

Impresión Clínica Global de Gravedad y Cambio

La CGI-S se evaluó al inicio y la CGI-C se usó en todos los puntos temporales posteriores para evaluar los cambios con respecto al valor de referencia. La escala CGI-S se diseñó inicialmente para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con trastornos mentales (Guy 1976), pero en la actualidad se usa ampliamente en una variedad de enfermedades.

Capacidad funcional total de UHDRS

La escala TFC de la UHDRS es una escala estandarizada usada para evaluar 5 dominios funcionales asociados con la discapacidad que se muestran a continuación (ocupación, finanzas, tareas domésticas (por ejemplo, lavar la ropa, fregar los platos), actividades de la vida diaria y nivel de cuidados). La puntuación de la capacidad

funcional total tiene un intervalo de 0-13 y es un criterio de valoración bien establecido para los ensayos dirigidos a la progresión de la enfermedad. La puntuación de la capacidad funcional total ha sido desarrollada y usada por el Grupo de Estudio del Huntington (HSG, 1996) en múltiples ensayos a lo largo de 2 décadas y está aceptada por los organismos reguladores.

- 5 Capacidad funcional:-
- Ocupación: 0 = incapaz, 1 = trabajo marginal solamente, 2 = capacidad reducida para el trabajo habitual, 3 = normal. Finanzas: 0 = incapaz, 1 = ayuda importante, 2 = ayuda ligera, 3 = normal.
- 10 Tareas domésticas: 0 = incapaz, 1 = deficiente, 2 = normal.
- ADL: 0 = cuidado total, 1 = sólo tareas pesadas, 2 = deterioro mínimo, 3 = normal.
- 15 Nivel de cuidados: 0 = enfermería especializada a tiempo completo, 1 = atención domiciliaria o crónica, 2 = domiciliaria.

Escala de independencia de UHDRS

20 La escala de independencia de UHDRS es una escala de evaluación en la que el grado de independencia del paciente se da en porcentaje, desde el 10% (alimentado por sonda, cuidado total en cama) hasta el 100% (no necesita cuidados especiales).

Escalas globales/funcionales

Calidad de vida en la enfermedad de Huntington

30 La HD-QoL es un instrumento estandarizado para medir la calidad de vida relacionada con la salud. (Hocaoglu 2012). Es una medida validada específica de la enfermedad diseñada para la HD, y puede proporcionar una puntuación resumida de la calidad de vida general relacionada con la salud, así como puntuaciones en varias escalas discretas.

Subpuntuaciones de la Puntuación Motora Total

Puntuación del movimiento de la mano de UHDRS o puntuación del movimiento de la mano de UHDRS TMS

35 La puntuación del movimiento de la mano se define como la suma de los golpeteos con los dedos de los dominios de UHDRS, manos en pronación-supinación y luria (prueba puño-mano-palma).

Puntuación de la marcha y el equilibrio de UHDRS o puntuación de la marcha y el equilibrio de UHDRS TMS

40 La puntuación de la marcha y el equilibrio se define como la suma de marcha, marcha en tandem y prueba de tracción por retropulsión de los dominios de UHDRS.

Escala motora modificada de UHDRS o Escala motora modificada de UHDRS TMS

45 El UHDRS-mMS se define como la suma de los siguientes dominios del UHDRS-TMS: disartria, protrusión de la lengua, golpeteo con los dedos, manos en pronación-supinación, luria, rigidez, bradicinesia, marcha, marcha en tandem y prueba de tracción con retropulsión.

Corea de UHDRS o corea de UHDRS TMS

50 En la UHDRS, la corea máxima se puntuó de 0 (ausente) a 4 (marcada/elongada) en cada uno de los siguientes elementos: cara, boca, tronco, extremidad superior derecha, extremidad superior izquierda, extremidad inferior derecha y extremidad inferior izquierda. La corea máxima es la suma de todas las puntuaciones.

Distorción de UHDRS o Distorción de UHDRS TMS

55 En la UHDRS, la distorsión máxima se puntuó de 0 (ausente) a 4 (marcada/elongada) en cada uno de los siguientes elementos: tronco, extremidad superior derecha, extremidad superior izquierda, extremidad inferior derecha y extremidad inferior izquierda. La distorsión máxima es la suma de todas las puntuaciones.

Proporción TMS de respondedores

60 El porcentaje de respondedores, definido como pacientes con un cambio UHDRS-TMS con respecto al valor de referencia ≤ 0 en la Semana 26.

Otras evaluaciones motoras*Escala de marcha para la esclerosis múltiple*

- 5 La Escala de Marcha de la Esclerosis Múltiple (MSWS-12) se adaptó para convertirse en una medida genérica de la marcha y la movilidad y se rebautizó como Walk-12.

Calidad de vida europea - 3 dimensiones (3 niveles)

- 10 La versión de 3 niveles del EQ5D (EQ5D-3L) se introdujo en 1990 (EuroQol Group 1990). Consiste esencialmente en el sistema descriptivo EQ5D y la escala visual analógica EQ (EQ VAS). El sistema descriptivo EQ5D-3L comprende las 5 dimensiones siguientes: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión.

15 Evaluaciones cuantitativas motoras (Q-Motor)

- 20 Los déficits motores pueden evaluarse objetivamente usando diferentes evaluaciones de Q-Motor. Todas las evaluaciones de Q-Motor se basan en la aplicación de transductores de fuerza precalibrados y controlados por temperatura y sensores de posición tridimensionales con muy alta sensibilidad y fiabilidad prueba-reprueba a través de sesiones y sitios en un estudio clínico multicéntrico. De este modo, las medidas Q-Motor están dirigidas a reducir la sensibilidad limitada de las escalas de valoración clínicas categóricas, la variabilidad intra e inter-evaluador y los efectos placebo observados en escalas como la UHDRS-TMS. Además, las evaluaciones de Q-Motor permiten la monitorización objetiva de efectos secundarios motores no intencionados en estudios clínicos. Por lo tanto, Q-Motor es una medida objetiva, fiable y sensible de la función motora que está libre de sesgo del evaluador y limita la influencia del efecto placebo. La Figura 10 muestra las mediciones de golpeteo de Q-Motor para un paciente normal, un paciente con defectos leves y un paciente con defectos graves. En Seguimiento-HD, el mayor estudio de la historia natural de la HD premanifestada y en fase inicial, los déficits en el golpeteo Q-Motor se correlacionaron con las puntuaciones clínicas, así como con la atrofia cerebral regional (Figuras 11a, 11b, 12 y Bechtel 2010).

30 Digitomografía (golpeteo acelerado del dedo índice)

- 35 El paciente coloca su mano sobre un reposamanos con el dedo índice situado por encima de un transductor de fuerza. Los registros comienzan después de las series de práctica. Se indica al paciente que golpee con el dedo lo más rápido posible entre dos señales auditivas. El inicio de un golpe se define como un aumento de la fuerza de 0,05 N por encima del nivel de referencia máximo. El golpe finaliza cuando la fuerza desciende a 0,05 N antes de alcanzar de nuevo el nivel de referencia máximo. La duración y la variabilidad de las duraciones de los golpeteos (TD), los intervalos entre inicios (IOI), los intervalos entre picos (IPI) y los intervalos entre golpeteos (ITI) son las medidas exploratorias de los resultados del golpeteo acelerado. Además, se calcula la variabilidad de las fuerzas de golpeteo máximas (TF) como coeficiente de variación, y se determina la frecuencia de golpeteo (Freq), es decir, el número de golpeteos entre los inicios del primer y el último golpe dividido por el tiempo intermedio. Se realizan cinco ensayos de 10 segundos de duración con cada mano.

Disdiadococromotricidad (golpeteo de la mano en pronación/supinación)

- 45 Esta tarea evaluó la regularidad de los golpes con la mano realizados al alternar entre la palma y la superficie dorsal de la mano realizando un movimiento repetitivo de pronación/supinación. La fuerza y la duración de los golpeteos con la mano se registran de manera similar a la tarea de golpeteos acelerados. Un tono indica el inicio y el final de una evaluación. Se realizan cinco ensayos de 10 segundos de duración con cada mano.

50 Evaluación de la pronación/supinación de UHDRS

- 55 Una evaluación de la capacidad de rotar el antebrazo y la mano de tal manera que la palma esté hacia abajo (pronación) y de rotar el antebrazo y la mano de manera que la palma esté hacia arriba (supinación) en ambos lados del cuerpo.

Manumotografía y coreomotografía (análisis de la fuerza de agarre y de la corea)

- 60 Esta tarea evaluó la coordinación de fuerzas isométricas de agarre en el agarre de precisión entre el pulgar y el dedo índice. Las fuerzas de agarre se evalúan durante el inicio del agarre, el transporte del objeto y en una fase de sujeción estática. Se indica a los pacientes que agarren y levanten un dispositivo equipado con un transductor de fuerza y un sensor de posición tridimensional en el agarre de precisión entre el pulgar y el dedo índice y que lo mantengan estable adyacente a un marcador de 10 cm de alto. Se registran las fuerzas de agarre y la posición y orientación tridimensionales del objeto. Se calculan las fuerzas de agarre isométricas medias y la variabilidad de la fuerza de agarre en la fase estática (expresada como coeficiente de variación = desviación estándar [DE]/media x 100) (GFV-C) durante un periodo de 15 segundos que comienza 8 segundos después del primer tono de señalización. Se

realizan cinco ensayos de 20 segundos de duración con cada mano. La corea se evalúa calculando un "índice de posición" y un "índice de orientación". El inicio y el final de la evaluación se señalan con un tono de aviso.

Pedometografía (golpeteo con los pies acelerado)

- 5 El paciente coloca un pie en el dispositivo de pie de tal manera que la bola del pie se coloca sobre un transductor de fuerza. Los registros comienzan después de las series de práctica. Se indica al paciente que golpee con el pie lo más rápido posible entre 2 señales auditivas. El inicio de un golpe se define como un aumento de la fuerza de 0,05 N por encima del nivel de referencia máximo. El golpe finaliza cuando la fuerza desciende 0,05 N antes de alcanzar de nuevo el nivel de referencia máximo. La duración y variabilidad de la TD, IOI, IPI e ITI son las medidas de resultado exploratorias para el golpeteo acelerado. Además, se calcula la variabilidad de la TF máxima como coeficiente de variación y se determina la frecuencia de golpeteo, es decir, el número de golpes entre los inicios del primer y el último golpe dividido por el tiempo intermedio. Se realizan cinco ensayos de 10 segundos de duración con cada pie.
- 10
- 15

Prueba cronometrada de levantarse y andar

- 20 La TUG es una prueba sencilla usada para evaluar la movilidad de una persona y requiere equilibrio tanto estático como dinámico. Usa el tiempo que tarda una persona en levantarse de una silla, caminar 3 metros, darse la vuelta, volver a la silla y sentarse. Durante la prueba, se espera que la persona debe lleve su calzado habitual y use cualquier dispositivo de ayuda a la movilidad que necesite normalmente. La TUG se usa con frecuencia en la población anciana, ya que es fácil de administrar y, por lo general, la mayoría de las personas mayores pueden completarlo. La prueba es rápida, no requiere equipo ni formación especiales y se incluye fácilmente como parte del reconocimiento médico rutinario (Podsiadlo 1991). El uso de la prueba TUG junto con la UHDRS se ha recomendado para estudios clínicos de la HD (Rao 2009).
- 25

Batería de evaluación cognitiva (CAB)

- 30 Las seis secciones siguientes describen las pruebas que forman parte del informe CAB.

1. *Prueba de modalidades de dígitos simbólicos*

La SDMT es una prueba de papel y lápiz de velocidad psicomotora y memoria de trabajo.

35 2. *Reconocimiento de emociones*

El reconocimiento de las expresiones faciales de las emociones se examina usando presentaciones informatizadas de fotografías que representan 6 emociones básicas o una expresión neutra.

40 3. *Pruebas de trazado de rutas A y B*

La atención visual y el cambio de tarea se evalúan usando la prueba de trazado de rutas, que consiste en 25 círculos en una hoja de papel estándar. Para la Ruta A, los participantes deben conectar, lo más rápidamente posible, círculos que contienen números en orden numérico ascendente. Para la Ruta B, los participantes deben conectar, lo más rápido posible, círculos que contengan números y letras, alternando entre números y letras en orden ascendente (por ejemplo, 1, A, 2, B, 3, C, etc.).

45 4. *Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins, revisada*

- 50 La HVLT-R ofrece una evaluación breve del aprendizaje verbal y la memoria (reconocimiento y recuerdo).

55 5. *Prueba de golpeteo rítmico*

La función psicomotora se evalúa mediante una prueba de golpeteo rítmico. Los participantes golpean los botones izquierdo y derecho del ratón, alternando entre los pulgares, a 3,0 Hz. Primero escuchan un tono presentado a la velocidad de golpeteo deseada, y luego comienzan a hacer golpeteo con el tono. Despues de 11 golpeteos con el tono, se interrumpe la repetición del tono y los participantes intentan continuar golpeteando a la misma velocidad hasta el final de la prueba (31 golpeteos más tarde).

60 6. *Prueba de selección única de medias de Cambridge (OTS)*

La OTS es una tarea de planificación espacial que proporciona una medida de la función del lóbulo frontal. La OTS es una variante de la tarea "Medias de Cambridge" y exige más a la memoria de trabajo, ya que el participante tiene que visualizar la solución.

Evaluación de problemas de conducta - Formulario corto (PBA-s)

5 Debido a la prominencia de los síntomas psiquiátricos en la HD, se recomienda usar el formulario PBA-s en todos los estudios sobre la HD que necesiten una evaluación conductual como cribado exhaustivo de los síntomas psiquiátricos más comunes en la HD. (Craufurd 2001, Kingma 2008).

Evaluación de la seguridad

10 En este Ejemplo, la seguridad fue evaluada por personal calificado del estudio evaluando lo siguiente: AE informados, resultados de pruebas de laboratorio clínico, mediciones de signos vitales, hallazgos del ECG, hallazgos del examen físico y neurológico (incluido el peso corporal) y uso de medicación concomitante.

Pruebas de laboratorio clínico

15 Las pruebas de laboratorio clínico (química sérica incluyendo electrolitos, hematología y análisis de orina) se realizaron como se indica a continuación.

20 Se realizaron las siguientes pruebas de química sérica: calcio; fósforo; sodio; magnesio; potasio; cloruro; bicarbonato o dióxido de carbono; glucosa; nitrógeno ureico en sangre; creatinina; colesterol; ácido úrico; ALT; AST (aspartato aminotransferasa); lactato deshidrogenasa; gamma-glutamil transpeptidasa (GGT); fosfatasa alcalina; creatina fosfoquinasa (en caso de creatina fosfoquinasa elevada, debe medirse la fracción MB); proteína total, albúmina; bilirrubina total; bilirrubina directa; bilirrubina indirecta; y prolactina. Se realizaron las siguientes pruebas hematológicas Hemoglobina; hematocrito; recuento de glóbulos rojos (RBC); recuento de plaquetas; recuento de glóbulos blancos (WBC) y recuento diferencial; recuento absoluto de neutrófilos; recuento absoluto de linfocitos; 25 recuento absoluto de eosinófilos; recuento absoluto de monocitos; recuento absoluto de basófilos; y recuento absoluto de linfocitos atípicos. El análisis de orina incluye las siguientes pruebas Proteínas; glucosa; cetonas; sangre (hemoglobina); pH; gravedad específica; esterasa leucocitaria; microscópica; bacterias; glóbulos rojos; glóbulos blancos; cilindros y cristales.

30 Signos vitales

Se midieron los signos vitales, incluyendo el pulso, la presión sanguínea y la temperatura corporal.

Evaluación de la farmacocinética y la farmacogenómica

35 La medida PK primaria es una determinación de la concentración plasmática de pridopidina. Las concentraciones también se incorporaron a un modelo PK poblacional de pridopidina y se calculó la exposición individual de los pacientes del estudio (Cmax y AUC).

40 Toma y manipulación de muestras de sangre

45 Se recogieron muestras de sangre (4 ml cada una) para la determinación de las concentraciones plasmáticas mediante venopunción o catéter permanente por la mañana antes de la administración del fármaco del estudio en las siguientes visitas:

45 Período de valoración: día 0 (inicio) - antes y 1 a 2 horas después de la primera dosis y día 14 - 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde. Período de Dosis de Tratamiento Completo: día 28 - antes de la dosis de la tarde y 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde, día 42 - antes de la dosis de la tarde y 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde, día 84 - 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde, día 112 - antes de la dosis de la tarde y 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde, día 140 - 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde, día 182 - antes de la dosis de la mañana, y 50 visita de seguimiento.

Análisis de las muestras

55 Las muestras se analizaron usando un método validado apropiado para la pridopidina y su metabolito principal TV-45065 (anteriormente denominado ACR30). Los límites inferiores de cuantificación para pridopidina y TV-45065 en plasma son aproximadamente de 1,6 a 1,8 ng/ml y de 1,5 a 1,9 ng/ml, respectivamente.

Variables farmacogenómicas

60 Se recogió una muestra de sangre (10 ml) en 2 tubos de plástico de ácido etilendiaminotetraacético dipotásico (K2EDTA) en la visita de cribado para análisis genéticos. Los análisis incluyen repeticiones CAG, estado CYP2D6 y síndrome genético de QT largo, o cualquier otro análisis genético relacionado con la respuesta a la pridopidina o la HD.

65 Análisis de eficacia primaria

5 Se analizó el cambio desde la valor de referencia en UHDRS-TMS usando un modelo de Medidas Repetidas (procedimiento SAS® MIXED con el subcomando REPEATED). El modelo incluye los siguientes efectos fijos: semana categórica en el estudio por interacción de tratamiento, centro, uso o no uso de neurolépticos y puntuación UHDRS-TMS de referencia. Se usó la matriz de covarianza no estructurada para observaciones repetidas dentro de los pacientes. En caso de que el modelo no converja, se usa el método de estimación de Máxima Verosimilitud (ML) en lugar del ML Restringido (REML) por defecto. Si el modelo sigue sin converger, entonces se usa una estructura de covarianza más simple con menos parámetros, de acuerdo con el siguiente orden: Autorregresiva heterogénea (1) [ARH(1)], Simetría compuesta heterogénea (CSH), Autorregresiva(1) [AR(1)] y Simetría compuesta (CS). Se compararon las medias estimadas en la visita de la semana 26 del cambio con respecto al valor de referencia en el UHDRS-TMS entre los brazos de tratamiento activo) y el brazo placebo.

10

Análisis de sensibilidad

15 Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar si el efecto observado en el UHDRS-TMS se debe a la subpuntuación del UHDRS-TMS de Corea, la subpuntuación del UHDRS-TMS de Distorción o la subpuntuación del UHDRS-TMS de Movimientos Involuntarios (Corea + Distorción) de la siguiente manera:
 20 Se calcularon tres variables: (1) el cambio desde el valor de referencia hasta la semana 26 y la semana 52 en la suma de los elementos del UHDRS-TMS excepto los elementos de corea, (2) el cambio desde el valor de referencia hasta la semana 26 y la semana 52 en la suma de los elementos del UHDRS-TMS excepto los elementos de distorsión, y (3) el cambio desde el valor de referencia hasta la semana 26 y la semana 52 en la suma de los elementos del UHDRS-TMS excepto los elementos de corea y distorsión. Estas variables se analizaron de la misma manera que la variable principal de eficacia, salvo que se incluyó en el modelo la variable de evaluación de referencia en lugar de la UHDRS-TMS de referencia.

25

Análisis farmacocinético

30 Los datos de concentración plasmática de pridopidina y del metabolito principal TV-45065 se presentan mediante estadísticas descriptivas por dosis de pridopidina y también por estado de metabolizador de CYP2D6. Las concentraciones también se incorporan a un modelo PK poblacional de pridopidina y se calcula la exposición individual para los pacientes del estudio (C_{max} y AUC).

Disposición de los pacientes por grupo de tratamiento

35	Grupo de análisis, n (%)	Placebo	Pridopidina					Total
			45 mg bid	67,5 mg bid	90 mg bid	112,5 mg bid	Todos	
40	Cribado							492
	Cribado, no en la población ITT							84
	Muerte							0
	Acontecimiento adverso							0
45	Retirada por el sujeto							11
	No se cumplen los criterios de inclusión							20
	Se cumplen los criterios de exclusión							46
50	Perdidos durante el seguimiento							0
	Otros							7
	Población ITT	82 (100)	81 (100)	82 (100)	81 (100)	82 (100)	326 (100)	408 (100)
55	Población ITT, no tratada	0	0	0	0	0	0	0
	Población de seguridad (SP)	82 (100)	81 (100)	82 (100)	81 (100)	82 (100)	326 (100)	408 (100)
	Población PK (PK)	0	0	0	0	0	0	0
60	Conjunto completo de análisis (FAS)	81 (99)	75 (93)	79 (96)	81 (100)	81 (99)	316 (97)	397 (97)
	Conjunto completo de análisis sobre el fármaco del estudio (FASOD)	81 (99)	75 (93)	79 (96)	81 (100)	81 (99)	316 (97)	397 (97)
65	Completar 26 semanas de tratamiento (CO)	70 (85)	59 (73)	65 (79)	67 (83)	62 (76)	253 (78)	323* (79)

(continuación)

5	Grupo de análisis, n (%)	Placebo	Pridopidina					Total
			45 mg bid	67,5 mg bid	90 mg bid	112,5 mg bid	Todos	
10	Interrumpió el tratamiento durante el 1º periodo	12(15)	22 (27)	17 (21)	14 (17)	20 (24)	73 (22)	85* (21)
	Muerte	0	0	0	0	0	0	0
	Acontecimiento adverso	5 (6)	6 (7)	11 (13)	11 (14)	14 (17)	42 (13)	47 (12)
15	Retirada por el sujeto	3 (4)	9 (11)	3 (4)	0	3 (4)	15 (5)	18 (4)
	Incumplimiento	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (<1)	4 (<1)
	Violación del protocolo	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	3 (<1)	4 (<1)
20	Embarazo	0	0	0	0	0	0	0
	Perdidos durante el seguimiento	0	0	0	0	0	0	0
	Falta de eficacia	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
	Otros	1 (1)	5 (6)	0	2 (2)	3 (4)	10 (3)	11 (3)
25	Interrumpió el tratamiento durante el 1º periodo pero continúa con FU	1 (1)	0	2 (2)	2 (2)	2 (2)	6 (2)	7 (2)
	Completar 26 semanas de estudio	70 (85)	61 (75)	66 (80)	67 (83)	66 (80)	260(80)	330 (81)
30	Firma de modificación 4 del protocolo	59 (72)	55 (68)	60 (73)	62 (77)	57 (70)	234 (72)	293 (72)
	Entró en el 2º periodo	57 (70)	49 (60)	54 (66)	56 (69)	46 (56)	205 (63)	262 (64)
35	Inicio del tratamiento para el 2º periodo	57 (70)	49 (60)	52 (63)	56 (69)	46 (56)	203 (62)	260 (64)
	Población ITT para el análisis de 52 semanas (ITT2)	82 (100)	81 (100)	82 (100)	81 (100)	82 (100)	326 (100)	408 (100)
40	Población de seguridad para el análisis de 52 semanas (SP2)	82 (100)	81 (100)	82 (100)	81 (100)	82 (100)	326 (100)	408 (100)
	Población PK para el análisis de 52 semanas (PK2)	0	0	0	0	0	0	0
45	Grupo de análisis, n (%)	Placebo	45 mg bid	67,5 mg bid	90 mg bid	112,5 mg bid	Todos	Total
	Conjunto completo de análisis de 52 semanas (FAS2)	81 (99)	75 (93)	79 (96)	81 (100)	81 (99)	316 (97)	397 (97)
	Completar 52 semanas de tratamiento	52 (63)	43 (53)	44 (54)	53 (65)	44 (54)	184 (56)	236 (58)
50	Interrupción del tratamiento durante el 2º periodo	5 (6)	6 (7)	8 (10)	3 (4)	2(2)	19 (6)	24 (6)
	Muerte	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
	Acontecimiento adverso	1 (1)	4 (5)	5 (6)	0	1 (1)	10 (3)	11 (3)
55	Retirada por el sujeto	2 (2)	1 (1)	2 (2)	0	0	3 (<1)	5 (1)
	Incumplimiento	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)
	Violación del protocolo	0	0	0	0	0	0	0
60	Embarazo	0	0	0	0	0	0	0
	Perdidos durante el seguimiento	0	0	0	0	0	0	0
	Falta de eficacia	1 (1)	0	0	1(1)	1 (1)	2 (<1)	3 (<1)
	Otros	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	3 (<1)	3 (<1)
65	Interrumpió el tratamiento durante el 2º periodo, pero sigue en FU	0	1 (1)	2 (2)	0	1 (1)	4 (1)	4 (<1)
	Completar 52 semanas de estudio	52 (63)	43 (53)	46 (56)	52 (64)	44 (54)	185 (57)	237 (58)

5 Muchos clínicos y diagnosticadores adoptan la escala de evaluación de Shoulson y Fahn, basada en las puntuaciones de TFC, para seguir la progresión de la HD. Esta escala agrupa las puntuaciones totales de TFC en cinco estadios de la enfermedad, en los que los estadios más bajos indican un funcionamiento más intacto. La Tabla 4, a continuación, proporciona las puntuaciones TFC, los años medios desde el diagnóstico y las directrices generales para el nivel de atención típico para cada Estadio de la enfermedad. (Johnson 2014.)

10 Tabla 4.

Estadio	Puntuación TFC	Años desde el diagnóstico motor	Capacidades típicas y nivel de atención
1	11-13	0-8	Capaz de trabajar por lo menos a tiempo parcial, puede requerir una ligera ayuda en alguna de las finanzas, tareas domésticas o funciones básicas ADL.
2	7-10	3-13	Incapaz de trabajar, requiera asistencia en algunas funciones básicas.
3	3-6	5-16	Incapaz de trabajar, requiere asistencia importante en la mayoría de las funciones básicas.
4	1-2	9-21	Requiere asistencia importante en todas las funciones básicas y, aunque la comprensión puede estar intacta, requiera asistencia para actuar.
5	0	11-26	Requiere asistencia importante en todas las funciones básicas y cuidados de enfermería a tiempo completo.

30 Resultados

35 Los resultados de este ejemplo se muestran en las Figuras 1-18.

40 **Resumen del análisis preliminar de los criterios de valoración funcionales, exploratorios y de seguridad:**

45 Los criterios de valoración que no dependen del sesgo del evaluador fueron menos propensos al efecto placebo, como la evaluación de Q-motor. Las señales detectadas sugieren efectos biológicos de la pridopidina. La capacidad funcional total (CFT) mostró tendencias favorables a la pridopidina después de 26 semanas de tratamiento. No hubo hallazgos importantes de seguridad a pesar de las dosis elevadas.

50 Resultados preliminares sobre las puntuaciones TFC - Consideraciones

55 Se observó un deterioro esperado de aproximadamente 0,5 puntos en el grupo placebo a los 6 meses. Los datos históricos indican que la TFC se deteriora aproximadamente 1 punto por año en pacientes con enfermedad de Huntington. La TFC empieza a mostrar una separación del placebo entre la semana 12 y la 20 y la separación se vuelve una tendencia fuerte en la semana 26. Los datos de TFC apoyan el hallazgo de que pridopidina provoca un retraso de la progresión del deterioro funcional.

60 Sin querer estar limitado por esta teoría, los efectos del tratamiento mostrados en las figuras fueron más pronunciados cuando se trataron pacientes tempranos (incluyendo Estadios 1 y 2), especialmente Estadios tempranos con BL TFC mayor o igual a 7, e incluso más en el Estadio 1 (BL TFC =11-13). Sin querer estar limitados por esta teoría, esto es particularmente cierto para las finanzas TFC y ADL, distonía, movimientos involuntarios (distoría y corea). Un paciente afectado de HD con una puntuación TFC de referencia de 11-13 se considera un paciente con HD en estadio 1.

65 Potenciales contribuyentes del efecto placebo en este Ejemplo

70 Los siguientes elementos pueden explicar el efecto placebo observado en este ejemplo: Sesgo del evaluador, una falta de esperanza en la enfermedad de Huntington, junto con una alta expectativa de un tratamiento eficaz y un deseo de mejorar por parte de los pacientes, los datos positivos globales con el tratamiento con pridopidina provocan altas expectativas, los pacientes tienen un 80% de posibilidades de recibir un tratamiento activo, un alto número de pastillas puede provocar expectación, los cambios de protocolo durante el estudio y el número de evaluaciones por visita.

75 Distoría

80 Los resultados mostrados en las figuras, especialmente las Figuras 6-7, 8 (i, j, k, l), 9 (i, j, k, m) y 15-18, demuestran que los pacientes sometidos a tratamiento con pridopidina experimentaron una mejora de la puntuación

de distonía en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Por ejemplo, las Figuras 15-18 muestran el efecto antidiestónico especialmente en pacientes que tienen un grado de distonía (GE 4) en el valor de referencia con dosis de 45 y 67,5 mg bid de pridopidina que muestran una mejora numérica.

5 Seleccionando cuidadosamente a los pacientes (por ejemplo, evaluando la capacidad funcional en el valor de referencia) y seleccionando a los pacientes con una TFC de 11-13 en el valor de referencia, las dosis de pridopidina, en particular a 45 y 90 mg bid, muestran un efecto de tratamiento (Figuras 8j y 1).

10 La distonía tratada en las Figuras 6-7, 8 (i, j, k), 9 (i, j, k, m) y 15-18 es representativa del tratamiento de la distonía descrito en esta solicitud. Se espera que los efectos de la pridopidina sobre las distonías no relacionadas con la HD sean similares a sus beneficios en la distonía relacionada con la HD debido a las áreas compartidas de afectación patológica directa (por ejemplo, el cuerpo estriado) y/o a la conectividad alterada entre estas regiones cerebrales (cuerpo estriado, cerebelo, etc.), además de los efectos complejos conocidos de la pridopidina en múltiples dianas cerebrales, incluyendo el cuerpo estriado y el cerebelo.

15 15 El tratamiento de la distonía total ejemplificado en la presente solicitud es representativo del tratamiento de, entre otras cosas, los siguientes tipos de distonía: distonía generalizada de aparición precoz (distonías DYT1 y no DYT1), distonías de aparición precoz y tardía, distonías focales, segmentarias, multifocales, hemi o generalizadas, distonías del músico, distonías que responden a la dopamina, distonías mioclonicas, distonías y discinesias paroxísticas, distonía-parkinsonismo ligada al cromosoma X, distonía-parkinsonismo de inicio rápido, distonía primaria, distonías secundarias (incluida la distonía de Huntington) y distonías psicogénas.

Análisis

25 TMS y criterios de valoración motores:

30 Los efectos motores fueron estadísticamente significativos en las subpoblaciones en estadio 1 de la enfermedad de Huntington. Por ejemplo, se observaron cambios estadísticamente significativos en los subgrupos de pacientes en estadio 1 de la HD para TMS total, movimientos involuntarios (distonía, corea), deambulación (marcha y equilibrio TMS, tiempo de levantarse y andar, Walk-12).

35 En la HD temprana hubo un efecto estadísticamente significativo sobre la TMS en las semanas 26 (Figura 8b) y 52 (Figura 8d) impulsado por un menor efecto placebo. Los movimientos involuntarios (corea y distonía) medidos por TMS mejoraron en los pacientes con HD1 a las 26 semanas (Figura 8n). El efecto persistió también a las 52 semanas (Figura 8p).

Ejemplo 2: Modelos de distonía en roedores

40 Modelo de ratón de Liang, *et al.* (2014) para la distonía generalizada primaria.

45 45 Se observaron síntomas distónicos manifiestos en ratones o con una delección condicional del gen completo de torsina-1A (Torla), o una delección de Torla de tres nucleótidos que está asociada con DYT1 en humanos.

50 Se observaron múltiples efectos celulares en estos ratones, incluyendo localización errónea de proteínas asociadas, alteraciones en la renovación de proteínas y neurodegeneración restringida por la edad y específica de la región.

55 El modelo de Liang pone de relieve cómo puede producirse una neurodegeneración sutil y selectiva asociada a la distonía en poblaciones celulares específicas durante ciertos estadios del desarrollo del SNC, sin que se produzca posteriormente ninguna neurodegeneración adicional.

Ejemplo 3: Tratamiento de pacientes afectados de distonía con pridopidina

Justificación

55 55 Hay evidencias de la implicación estriatal y la conectividad sináptica anormal en la fisiopatología de la mayoría de las formas de distonía primaria y secundaria. En pacientes con distonía DYT-1, los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) y de imagenología con tensor de difusión (DTI) sugieren anomalías de los ganglios basales, regiones talámicas, corticales y/o cerebelosas (por ejemplo, metabolismo) o circuitos.

60 60 La pridopidina tiene efectos farmacológicos complejos sobre múltiples dianas que se encuentran en los ganglios basales y el cerebelo. Sin querer estar limitados por la teoría, las posibles acciones sinápticas de la pridopidina pueden ser consistentes con un efecto terapéutico en la distonía, incluyendo la promoción de la formación de sinapsis.

65

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con HD (HART, MermaiHD y PRIDE-HD), los que recibieron pridopidina obtuvieron a menudo mejores resultados en medidas específicas de distonía. En PRIDE-HD, el análisis de respondedores en pacientes que informaron alguna medida de distonía apoya aún más un beneficio de la pridopidina en la distonía.

5 **Ejemplo 4: Evaluación de la eficacia de la pridopidina para el tratamiento de pacientes afectados de distonía.**

10 La administración oral periódica (por ejemplo, diaria o dos veces al día) de pridopidina es eficaz para tratar a pacientes humanos afectados de distonía. La administración oral periódica (por ejemplo, diaria o dos veces al día) de pridopidina es eficaz para tratar al sujeto que padece distonía. La administración de pridopidina es eficaz para reducir la distonía en pacientes afectados.

15 Una composición de pridopidina como la descrita en la presente se administra por vía oral a un sujeto que padece distonía. La administración de la composición es eficaz para tratar al sujeto que padece distonía. La administración de la composición es eficaz para reducir la distonía en pacientes afectados.

20 **Ejemplo 5; Evaluación de la eficacia de pridopidina para el tratamiento de DYT1 y otras formas genéticas primarias generalizadas de distonía.**

25 **Objetivo**

30 Llevar a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el cambio en la gravedad de la distonía (usando la Escala de Evaluación de Distonía de Burke-Fahn-Marsden (BFMD) o la Escala Unificada de Evaluación de Distonía (UDRS)) en una población de pacientes con DYT1 y otras formas genéticas primarias de distonía después de 26 semanas de tratamiento en comparación con el valor de referencia en pacientes con pridopidina frente a placebo.

35 **Método**

40 Este estudio compara una cohorte que recibe pridopidina 45 mg b.i.d., 90 mg b.i.d. y placebo b.i.d. durante un periodo de 26 semanas. La población del estudio consiste en personas con DYT1 y otras formas genéticas primarias de distonía, confirmadas por pruebas genéticas. Los demás criterios de inclusión del estudio son pacientes con una puntuación BFMD mayor de 6, varones o mujeres, pacientes de cualquier raza o etnia y pacientes con capacidad para proporcionar el consentimiento informado.

45 La Escala de evaluación de Distonía de Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS) evalúa nueve partes del cuerpo (ojos, boca, habla, deglución, cuello, tronco, brazo derecho, pierna derecha, brazo izquierdo y pierna izquierda) calificando el factor de gravedad y los factores provocadores de cada parte en una escala de 5 puntos de 0 (sin distonía) a 4 (que indica la presencia de distonía en reposo). A las puntuaciones de distonía de los ojos, la boca y el cuello se les asigna un factor de ponderación de 0,5, mientras que a las otras 6 partes se les asigna un factor de ponderación de 1,0. La puntuación de cada parte se obtiene multiplicando el factor provocador por el factor de gravedad y el factor de ponderación, y sumando después las puntuaciones de cada parte. La puntuación máxima posible es 120. Una puntuación más alta indica una distonía más grave.

50 La Escala de evaluación UDRS evalúa 14 partes del cuerpo (ojos y parte superior de la cara, parte inferior de la cara, mandíbula y lengua, laringe, cuello, tronco, hombro derecho/brazo proximal, hombro izquierdo/brazo proximal, brazo distal derecho/mano, brazo distal izquierdo /mano, pierna proximal derecha, pierna proximal izquierda, pierna distal derecha/pie y pierna distal izquierda/pie) calificando los factores de gravedad y duración de cada parte. El factor de gravedad de cada parte se califica usando una escala de 5 puntos, que va de 0 (sin distonía) a 4 (distonía grave). El factor de duración se califica en una escala de 5 puntos que va de 0 (en reposo/acción) a 4 (submáxima/máxima). La puntuación total es la suma de cada dominio (parte), siendo el máximo 112. Una puntuación más alta indica una distonía más grave.

55 El resultado primario es el cambio en la gravedad de la distonía (usando la Escala de Evaluación de la Distonía de Burke-Fahn-Marsden o la Escala Unificada de Evaluación de la Distonía) después de 26 semanas de tratamiento en comparación con el valor de referencia en pacientes tratados con pridopidina frente a placebo.

60 Los resultados secundarios son la impresión clínica global (IGC), la evaluación global del paciente, la puntuación analógica visual del dolor, la evaluación del paciente de la respuesta global, la escala de discapacidad de Burke-Fahn-Marsden (BFMD), la calidad de vida relacionada con la salud (EQ-5D, SF-36), la seguridad y tolerabilidad de la pridopidina, incluyendo el inventario de depresión de Beck, el deterioro cognitivo (por ejemplo, la evaluación cognitiva de Montreal, la escala de evaluación de demencia de Mattis o el miniexamen del estado mental) y las diferencias en el número de respondedores al tratamiento (por lo menos un 25% de mejora en la BFMDRS).

65 El estudio no incluye pacientes con distonías segmentarias y focales. Otros criterios de exclusión incluyen:

pacientes con formas complejas genéticas primarias de distonía con claros rasgos sindrómicos, pacientes con distonías secundarias, pacientes cuyas afecciones son consideradas por su médico demasiado graves para participar en el estudio, pacientes con trastorno convulsivo activo, pacientes con comorbilidades como enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión de moderada a grave, deterioro cognitivo, demencia, insuficiencia renal u otras comorbilidades graves, pacientes embarazadas, en período de lactancia, probablemente embarazadas y pacientes que deseen quedarse embarazadas, pacientes que no puedan aceptar métodos anticonceptivos, pacientes que hayan participado en otros ensayos en las 12 semanas anteriores al consentimiento, pacientes que estén participando actualmente en otros ensayos clínicos, pacientes incapaces de seguir el protocolo del estudio y pacientes que su médico considere que no son buenos candidatos para este estudio.

El estándar de terapia de atención puede incluir medicación oral, medicación inyectable, estimulación cerebral profunda o baclofeno intratecal.

Se descubrió que el tratamiento con pridopidina como se describe en este ejemplo mejora la gravedad de la distonía medida por el criterio de valoración primario. El tratamiento con pridopidina como se describe en este ejemplo también mejora los resultados secundarios analizados en este ejemplo.

Ejemplo 6: Cribado preclínico de fármacos contra la distonía

Visión general:

En el estudio preclínico actual, se prueban 2 compuestos (el compuesto de prueba, pridopidina, y un control positivo) en 3 modelos de ratón diferentes conocidos para probar la distonía: distonía inducida por Bay K 8644; mutantes de ratón tambaleante (con inducción por cafeína); y distonía inducida por cainita.

Para cada modelo, se administran 4 dosis del compuesto de prueba (más vehículo de dosificación) y 1 dosis del control positivo (más vehículo de dosificación). 8 ratones recibirán cada dosis. El modelo de ratones mutantes tambaleantes es un diseño cruzado y los ensayos en los modelos de distonía inducida por Bay K 8644 y distonía inducida por cainita se agrupan independientemente.

El fármaco o vehículo se administra antes de la inducción de la distonía. Después de haber inducido la distonía, un evaluador que no conoce el tratamiento ni la dosis observa a cada ratón durante 30 segundos cada 10 minutos durante 60 minutos. Los evaluadores han recibido una formación exhaustiva usando una escala de puntuación establecida con una fiabilidad entre evaluadores de $\geq 90\%$. Se calcula una puntuación total para toda la sesión de 60 minutos, y también se registran las puntuaciones en función del tiempo a intervalos regulares durante el periodo de 60 minutos.

REFERENCIAS CITADAS:

- Albanese, A. et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. (2006). *Eur. J. of Neurology*, 13: 433-444.
- Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S. B., DeLong, M. R., Fahn, S., Fung, V. S. C., Hallett, M., Jankovic, J., Jinnah, H.A., Klein, C., Lang, A.E., Mink, J.W., Teller, J. K.. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. (2013) *Movement Disorders* : 28(7), 863-873. (Albanese 2013a)
- Albanese, A., Del Sorbo, F., Comella, C., Jinnah, H.A., Mink, JW., Post, B., Vidailhet, M., Volkmann, J., Warner, TT., Leentjens, AFG., Martinez-Martin, P., Stebbins, GT., Goetz, CT, and Schrag, A. Dystonia rating scales: critique and recommendations. (2013) *Mov. Disord.* 28(7): 874-883. (Albanese 2013b)
- Bechtel, N. et al., Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic Huntington disease. (2010) *Neurology*. 75(24):2150-60.
- Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. (2006) *Nat. Protoc.* 1 (5):2277-81.
- Brown M, Sinacore DR, Binder EF, Kohrt WM. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. (2000) Jun;55A(6):M350-5.
- Coenzyme Q10 in Huntington's Disease (HD) (2CARE), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00608881, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00608881?term=2CARE%20+Huntington&rank=1, consultado el 13 de septiembre de 2016.
- Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. (2001) Oct-Dic;14(4):219-26.
- Exploratory Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations With Pridopidine (Report Number: CP - 13 - 013). Pharsight Consulting Services, 10 de julio de 2013.
- Guy W. Clinical Global Impression: ECDEU assessment manual for psychopharmacology. (1976) Publication ADM-76-338, US Department of Health, Education, and Welfare Washington DC: US Government Printing Office. 1976: 217-22.
- Hocaoglu MB, Gaffan EA, Ho AK. The Huntington's Disease health-related Quality of Life questionnaire (HDQoL): a disease-specific measure of health-related quality of life. (2012) *Clin. Genet.* Feb;81(2):117-22.
- Huntington Study Group TREND-HD Investigators. Randomized controlled trial of ethyleicosapentaenoic acid in

- Huntington disease: the TREND-HD study. *Arch. Neurol.* Diciembre 2008;65(12): 1582-9.
- Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency., *Movement Disorders*, Vol. 11, No. 2, 1996, pp. 136-142.
- 5 Huntington Study Group. Dosage effects of riluzole in Huntington's disease: a multicenter placebo-controlled study. (2003) *Neurology*. Diciembre 9;61(11):1551-6.
- Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. (2006) *Neurology*. Feb 14;66(3):366-72.
- 10 Joffres C, Graham J, Rockwood K. Qualitative analysis of the clinician interview-based impression of change (Plus): methodological issues and implications for clinical research. (2000) *Int. Psychogeriatr.* Sep;12(3):403-13.
- Johnson AC and Paulsen JS. Huntington's Disease: A Guide for Professionals. (2014) D. Lovecky and K. Tarapata eds. Huntington's Disease Society of Americas (HDSA)
- 15 Kieburtz K, Koroshetz W, McDermott M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurol.* 14 de agosto de 200; 57(3):397-404.
- Kingma EM, van Duijn E, Timman R, van der Mast RC, Roos RA. Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. (2008) *Gen. Hosp. Psychiatry.* Marzo-Abril;30(2): 155-6
- 20 Liang CC, Tanabe LM, Jou S, Chi F, Dauer WT. TorsinA hypofunction causes abnormal twisting movements and sensorimotor circuit neurodegeneration. (2014) *J. Clin. Invest.* Jul;124(7):3080-92.
- Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S; Huntington Study Group. Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. (2003) *Neurology*. Oct 28;61(8):1085-92.
- 25 Marder K, Zhao H, Myers RH, Cudkowicz M, Kayson E, Kieburtz K, Orme C, Paulsen J, Penney JB Jr, Siemers E, Shoulson I. Rate of functional decline in Huntington's disease. Huntington Study Group. (2000) *Neurology*;54:452
- Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. (2009) *Cochrane Database Syst. Rev.* Jul 8;(3).
- 30 Myers RH, Sax DS, Koroshetz WJ, Mastromarco C, Cupples LA, Kiely DK, Pettengill FK, Bird ED. Factors associated with slow progression in Huntington's disease. (1991) *Arch. Neurol.* Agosto;48(8):800-4.
- Natesan S, Svensson KA, Reckless GE, Nobrega JN, Barlow KB, Johansson AM, Kapur S. The dopamine stabilizers (S)-(-)-(3-methanesulfonyl-phenyl)-1-propyl-piperidine [(-)-OSU6162] and 4-(3-methanesulfonylphenyl)-1-propyl-piperidine (ACR16) show high in vivo D2 receptor occupancy, antipsychotic-like efficacy, and low potential for motor side effects in the rat. (2006) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* Agosto;318(2):810-8.
- 35 Open-label Extension Study of Pridopidine (ACR16) in the Symptomatic Treatment of Huntington Disease (OPEN-HART), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01306929, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01306929, consultado el 13 de septiembre de, 2016.
- Ozelius et al. DYT1 Early-Onset Primary Dystonia. 1999 Apr 14 [Updated 2014 Jan 2]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1492/
- 40 Ozelius et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. (1997) *Nature Genetics* 17.1: 40-48.
- Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons (1991). *J Am Geriatr Soc.*;39(2):142-8.
- Ponten H, Kullingsjö J, Lagerkvist S, Martin P, Pettersson F, Sonesson C, Waters S, Waters N. In vivo pharmacology of the dopaminergic stabilizer pridopidine. (2010) *Eur. J. Pharmacol.* 644(1-3):88-95.
- Rao AK, Muratori L, Louis ED, Moskowitz CB, Marder KS. Clinical measurement of mobility and balance impairments in Huntington's disease: validity and responsiveness. (2009) *Gait Posture.* Apr;29(3):433-6.
- 45 Segawa, M, and Nomura Y. Genetics and pathophysiology of primary dystonia with special emphasis on DYT1 and DYT5. (2014) *Seminars in Neurology.* 34(. 03) :306-311.
- Standaert, DG. Update on the Pathology of Dystonia. (2011) *Neurobiology of Disease* 42.2: 148-151. PMC.
- The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. (1990) *Health Policy*16:199-208.
- 50 Verbeek, D.S., and Gasser, T., Unmet Needs in Dystonia: Genetics and Molecular Biology-How Many Dystonias? (2017) *Front. Neurol.* 7: 241.

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de la distonía mediante la administración periódica a un sujeto humano afectado de distonía, en donde el sujeto tiene una evaluación de distonía de Puntuación Total Motora de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS-TMS-distonía) de ≥ 4 , y en donde la pridopidina se administra a una dosificación de 45 mg bid a 90 mg bid.
- 10 2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la distonía es una distonía primaria, una distonía aislada, una distonía primaria generalizada, una forma genética de distonía primaria, una distonía secundaria, una distonía combinada, una distonía focal, una distonía segmentaria, una distonía multifocal, una hemidistonia, una distonía generalizada, una distonía paroxística o una distonía generalizada de aparición temprana.
- 15 3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la distonía es distonía de torsión-1 (DYT1), distonía DYT6 o distonía DYT-KMT2B (DYT28).
- 20 4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la distonía DYT1 es distonía de tipo postural o distonía de tipo acción.
- 25 5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la distonía secundaria o la distonía combinada es distonía que responde a dopamina, distonía mioclónica, distonía-parkinsonismo ligada al cromosoma X o distonía-parkinsonismo de inicio rápido.
- 30 6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la distonía es una distonía específica de la acción o una distonía específica de la tarea, y/o en donde la distonía es la distonía del músico.
- 35 7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la distonía no está provocada por una patología, por ejemplo, en donde la distonía no está provocada por un derrame cerebral, una lesión cerebral traumática, una lesión, un tumor cerebral, un daño tisular neurológico o una degeneración tisular neurológica.
- 40 8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde se ha confirmado que el sujeto padece DYT1 u otras formas genéticas primarias de distonía mediante pruebas genéticas; en donde el sujeto tiene una delección dentro del marco de 3 pares de bases dentro de la región codificante del gen TOR1A (torsinA) localizado en el cromosoma 9q34; y/o en donde el sujeto no padece la enfermedad de Huntington.
- 45 9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la cantidad de pridopidina es eficaz para proporcionar una mejora clínicamente significativa de los síntomas de distonía.
- 50 10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la mejora clínicamente significativa de los síntomas de distonía es un cambio de por lo menos un 20% con respecto al valor de referencia en el sujeto al que se le administra pridopidina en comparación con un paciente humano no tratado con pridopidina, medido por los elementos de distonía de la escala UHDRS.
- 55 11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la cantidad de pridopidina es eficaz para reducir o mantener un nivel de uno o más síntomas de la distonía en el sujeto.
- 60 12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde los uno o más síntomas se seleccionan entre movimiento involuntario de las extremidades o contracciones musculares; postura torcida de las extremidades o el tronco; postura fija anormal de las extremidades o el tronco; pie equinovaro; giro hacia adentro de la pierna; giro hacia adentro del brazo; temblor de la mano, la cabeza, el tronco o los brazos; arrastre de la pierna; tortícolis; calambre del escritor; y distonía del tronco y/o las extremidades.
- 65 13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la pridopidina se administra a una dosificación de 45 mg bid, 67,5 mg bid o 90 mg bid.
14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la pridopidina se administra a una dosis unitaria de 22,5 mg, 45 mg, 67,5 mg o 90 mg de pridopidina.
15. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica se administra por vía oral.

5 16. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la pridopidina está en forma de sal de clorhidrato, bromhidrato, L-tartrato, nitrato, perclorato, fosfato, sulfato, formiato, acetato, aconato, ascorbato, bencenosulfonato, benzoato, cinamato, citrato, embonato, enantato, fumarato, glutamato, glicolato, lactato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ftalato, salicilato, sorbato, esteearato, succinato, tartrato o tolueno-p-sulfonato de pridopidina.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

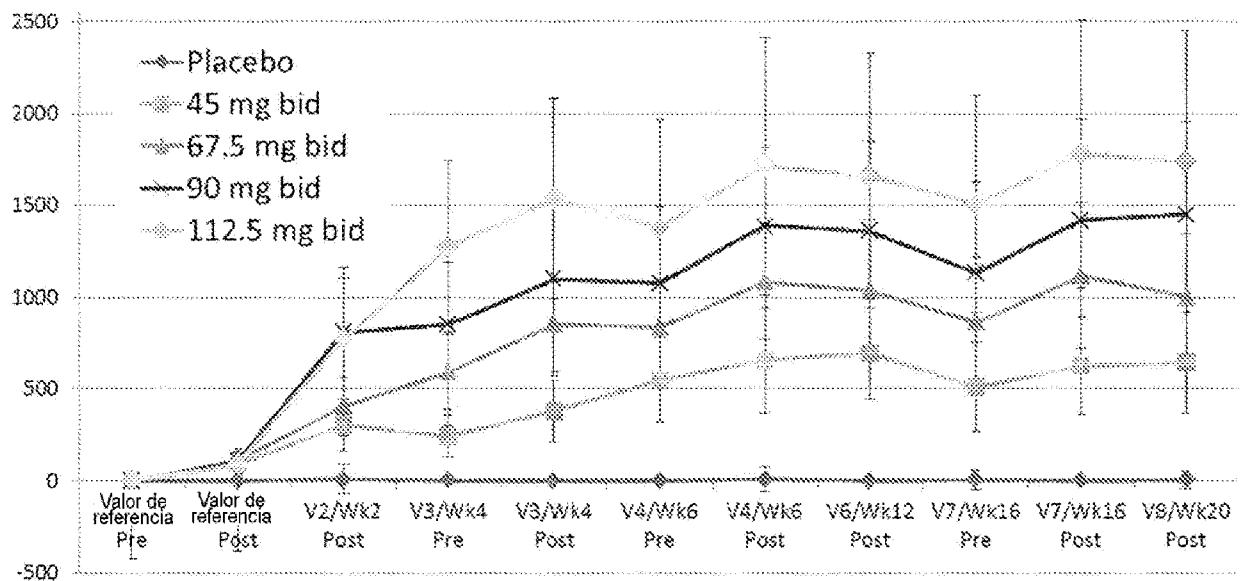


Fig. 2

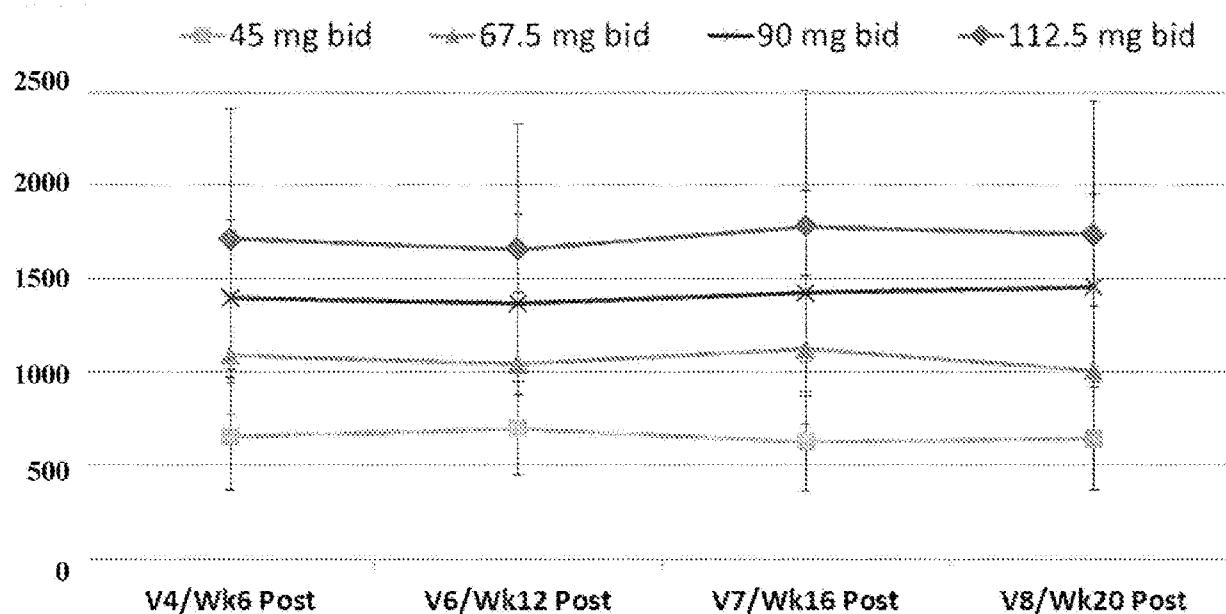


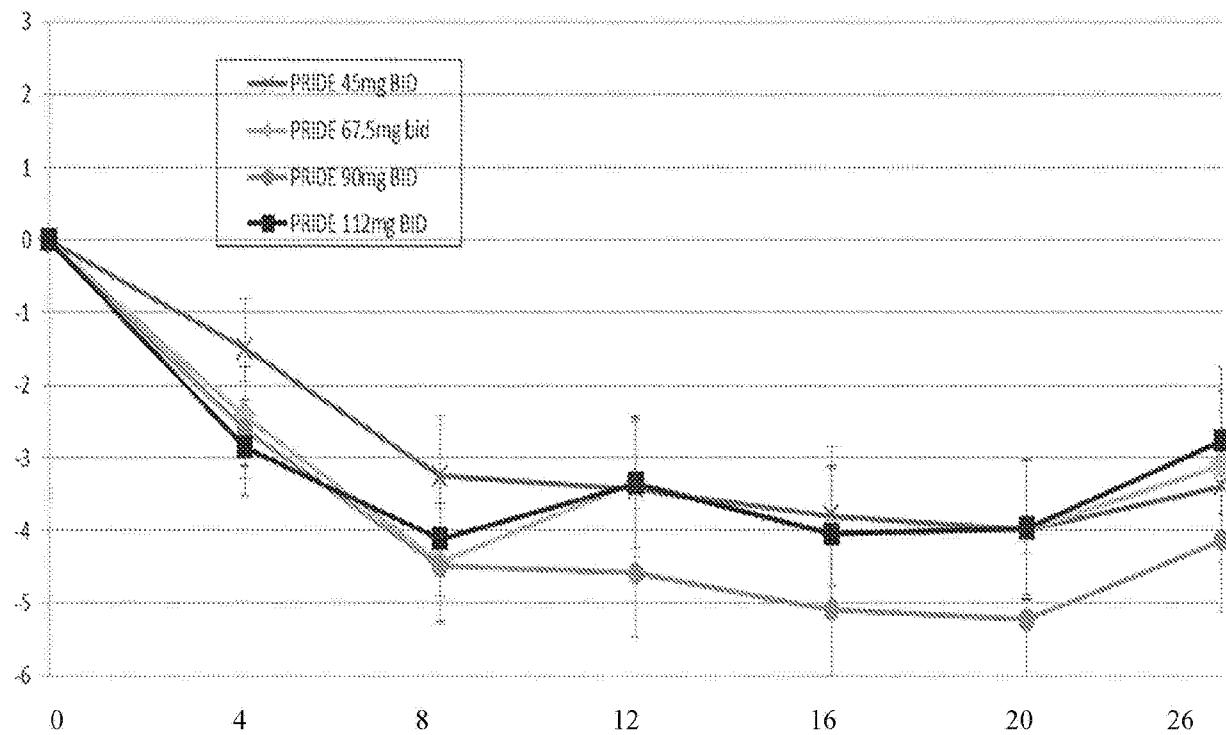
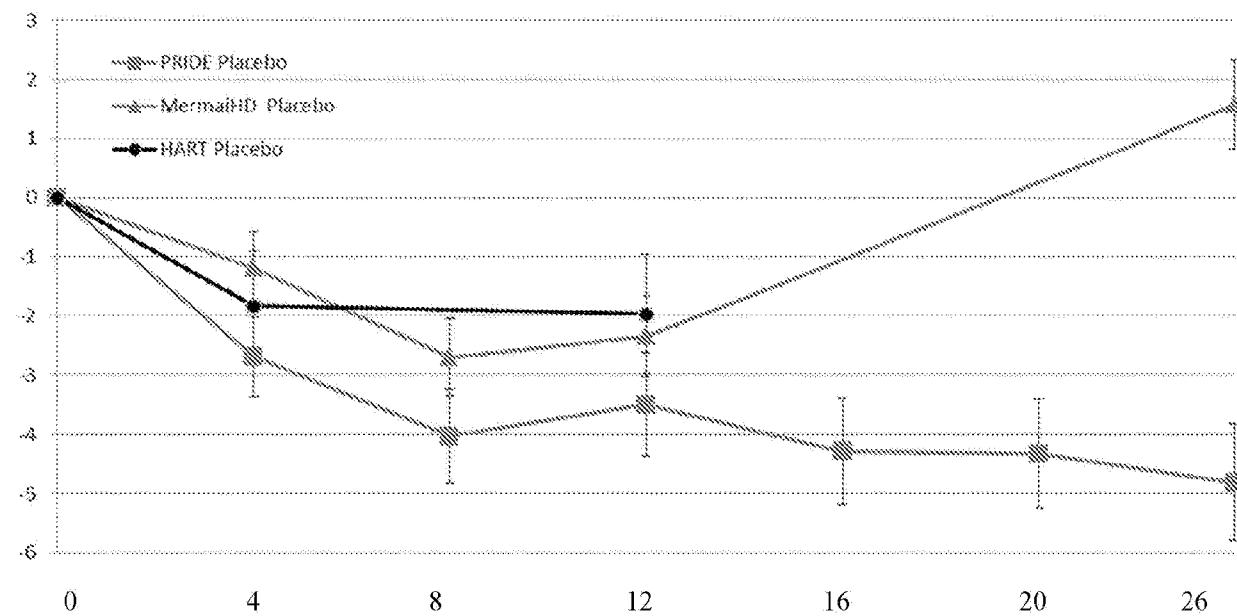
Fig. 3**Fig. 4**

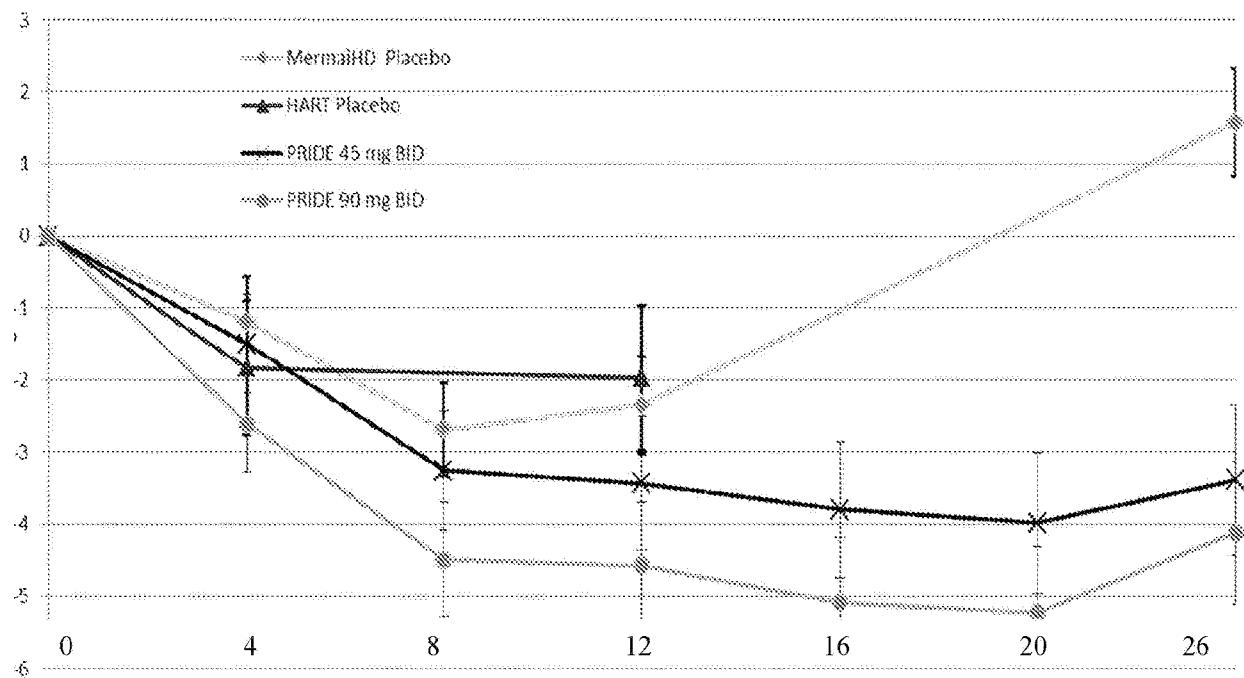
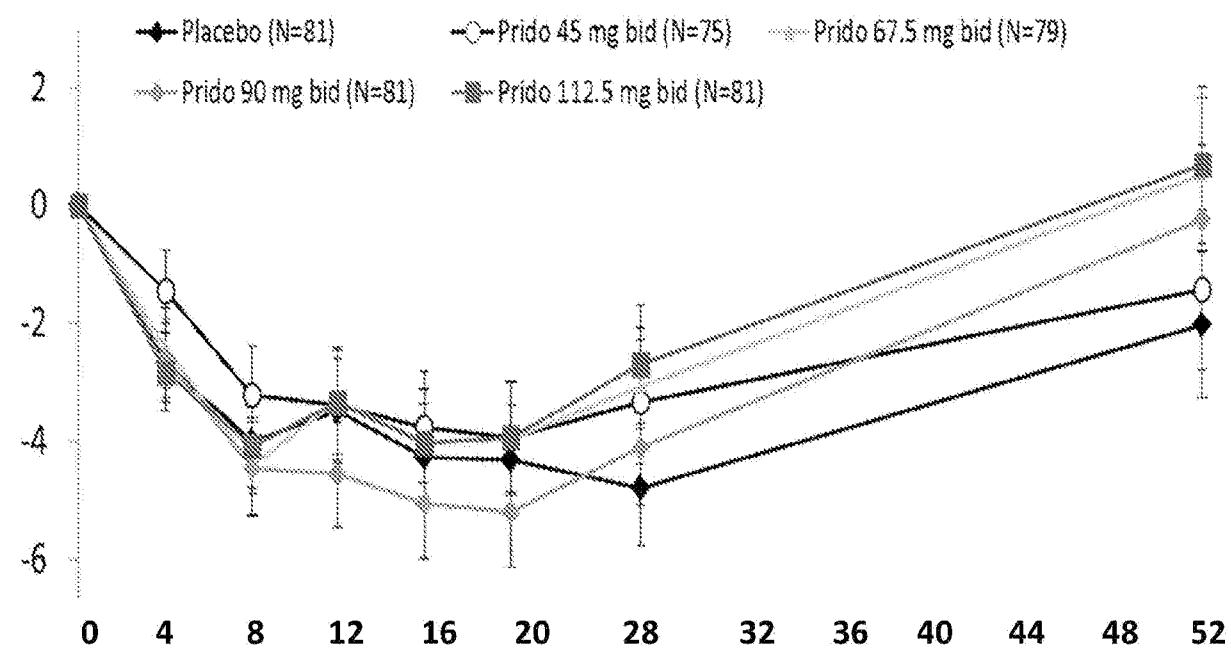
Fig. 5a**Fig. 5b**

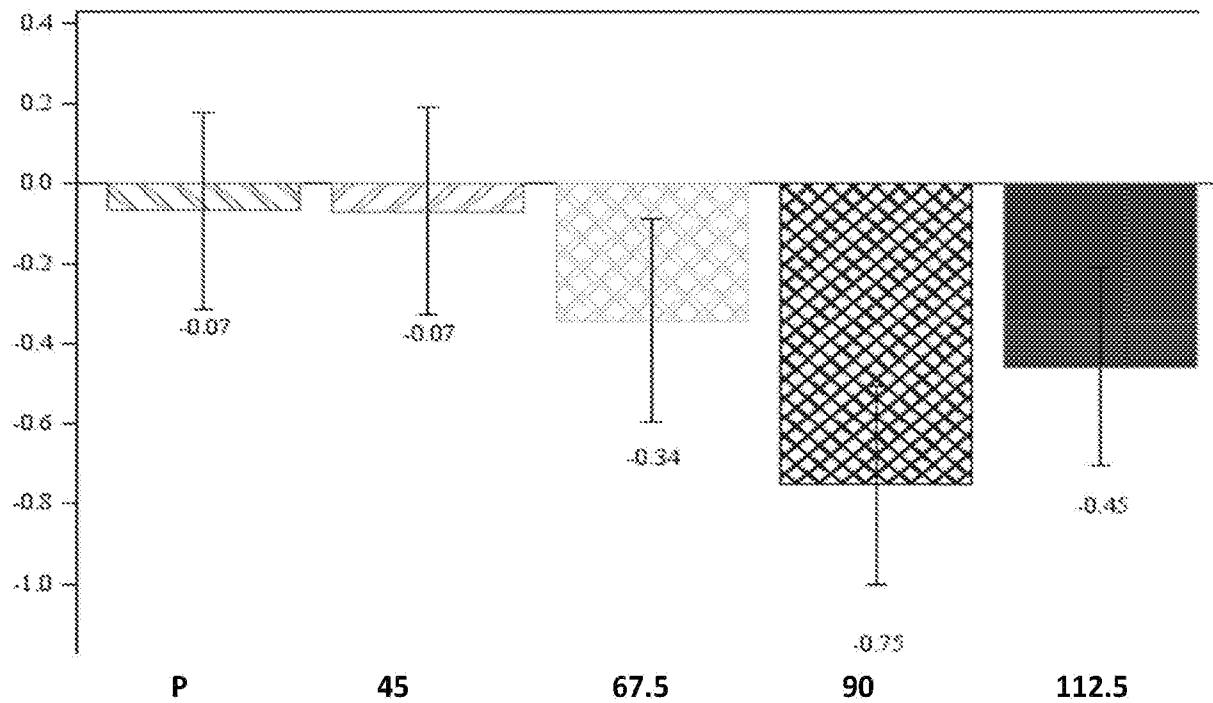
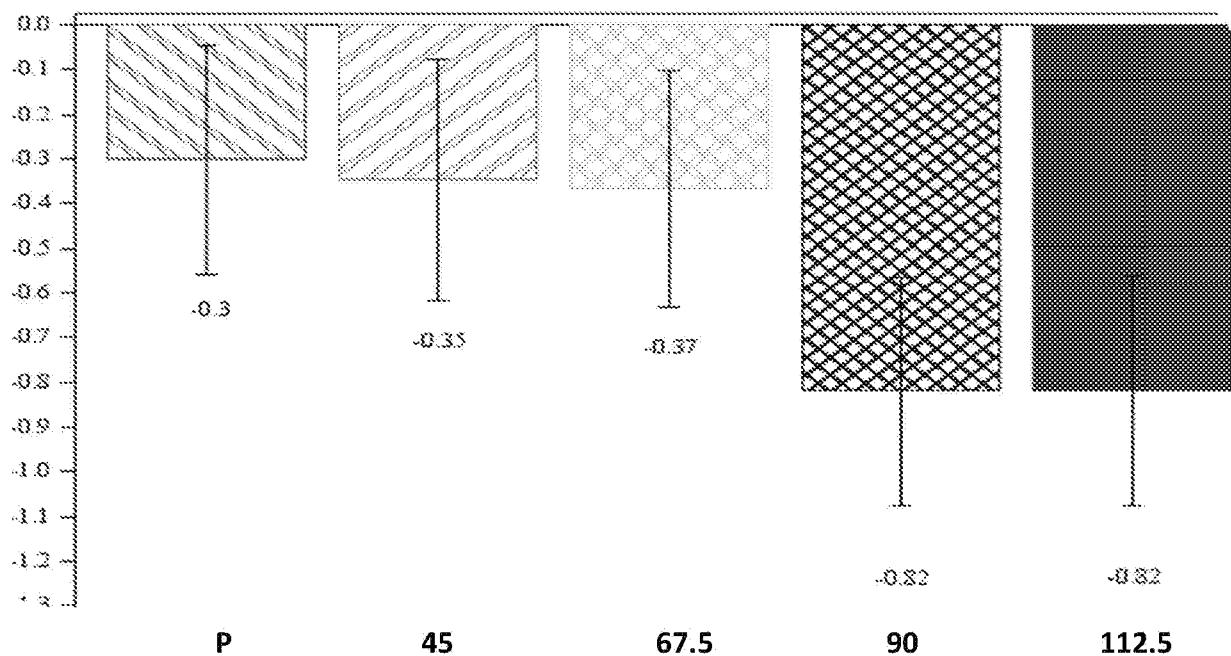
Fig. 6a**Fig. 6b**

Fig. 6c

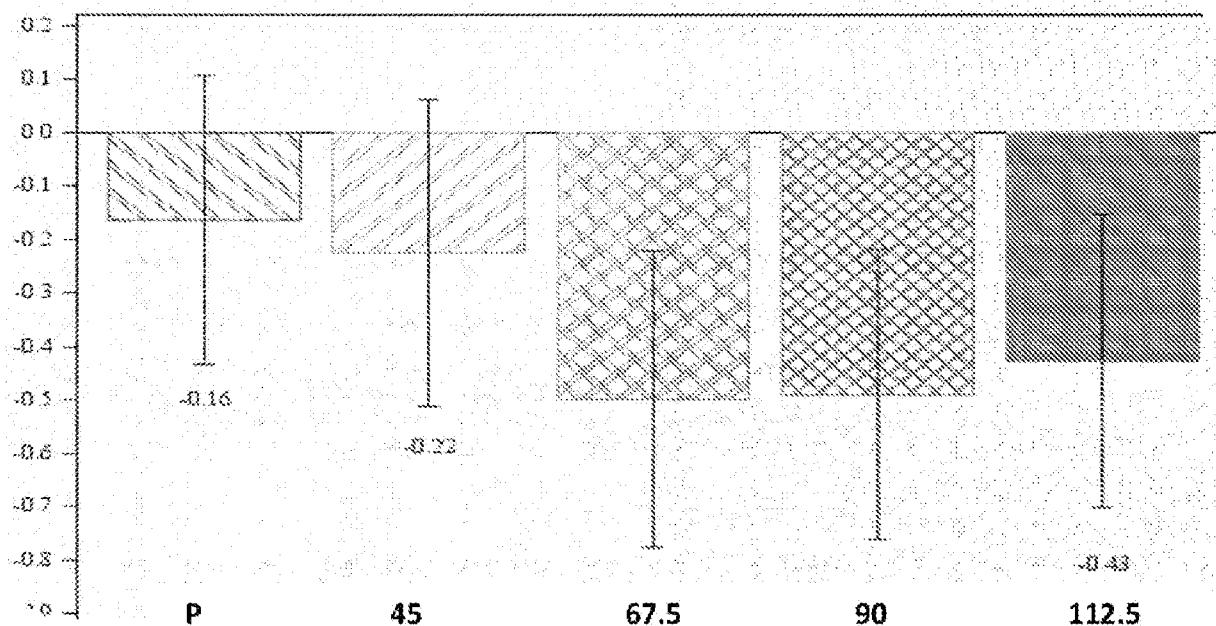


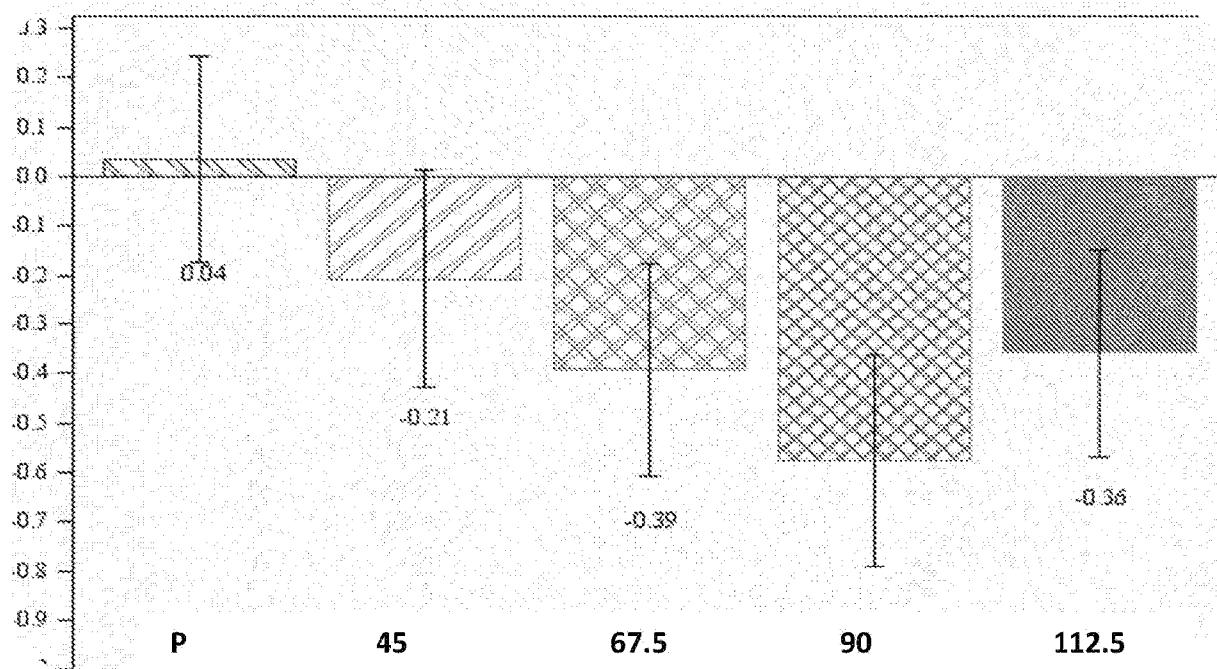
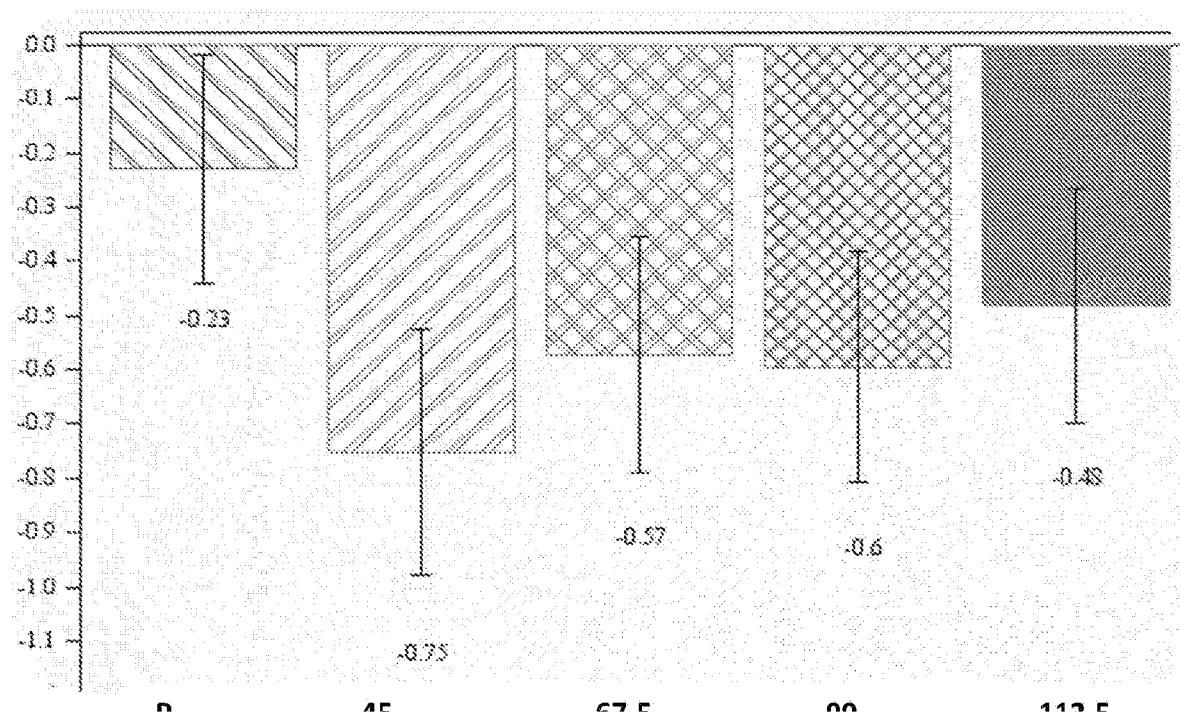
Fig. 7a**Fig. 7b**

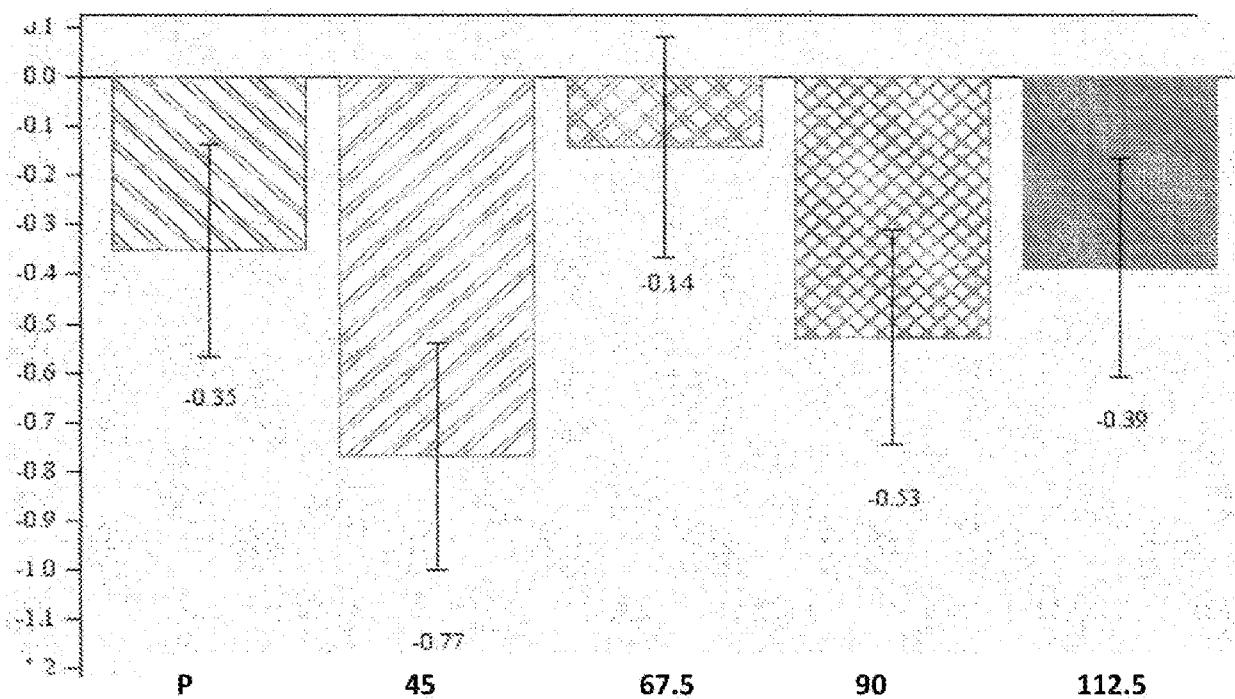
Fig. 7c

Fig. 8a

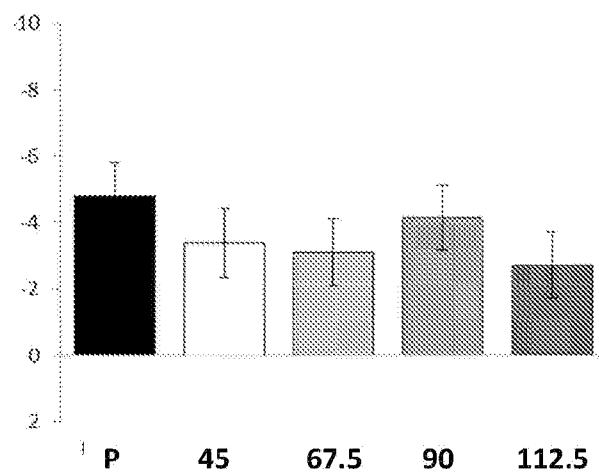


Fig. 8b

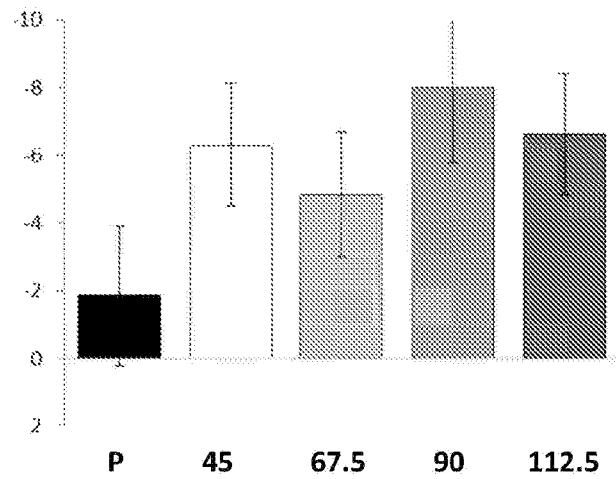


Fig. 8c

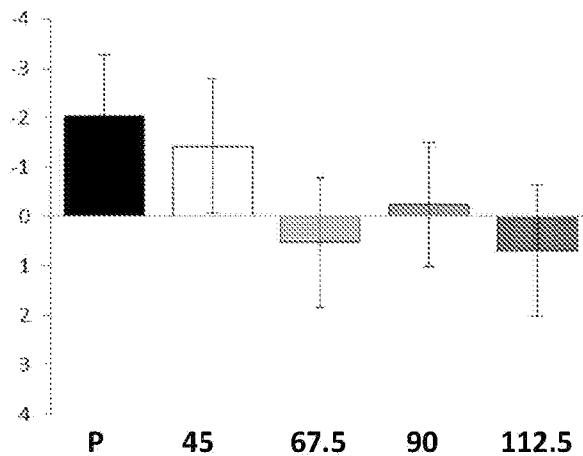


Fig. 8d

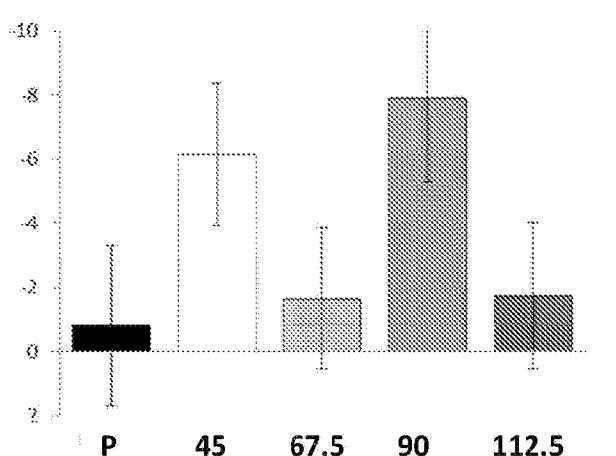


Fig. 8e

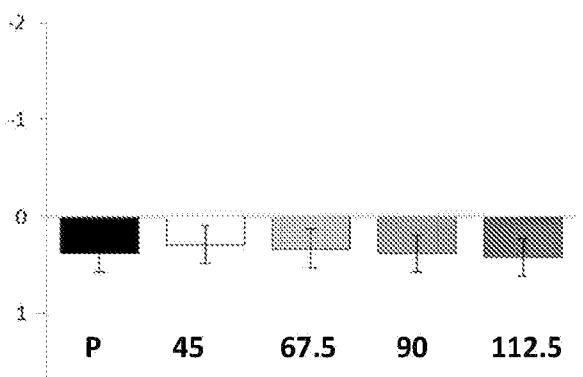


Fig. 8f

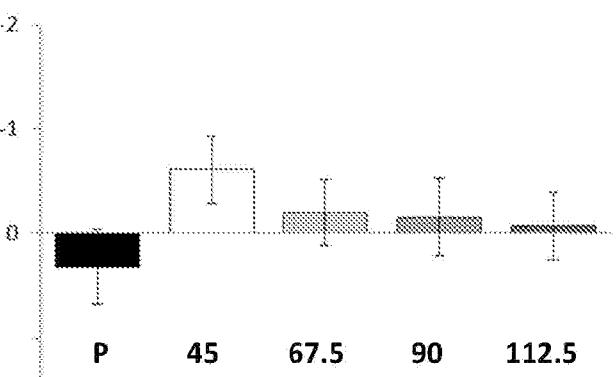


Fig. 8g

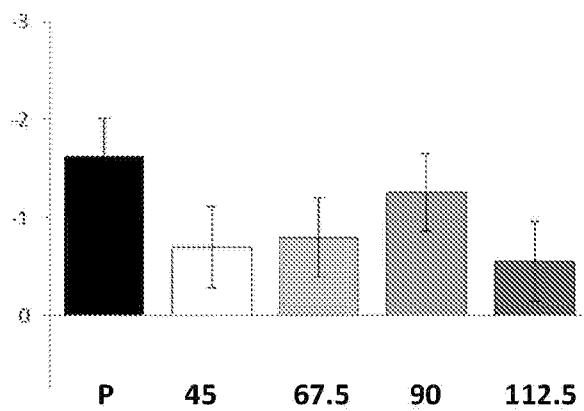


Fig. 8h

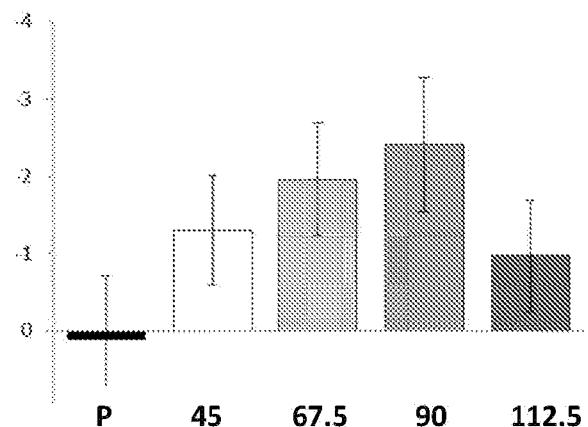


Fig. 8i

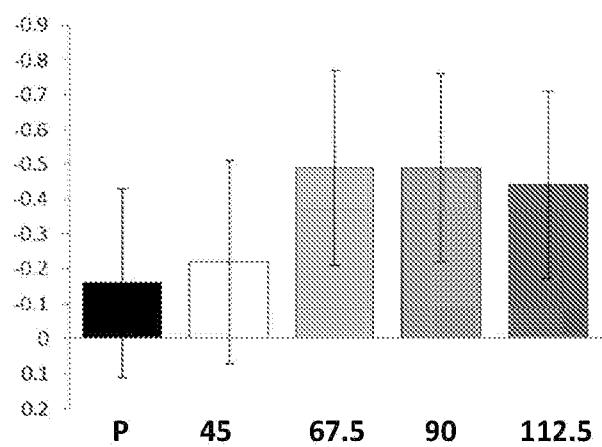


Fig. 8j

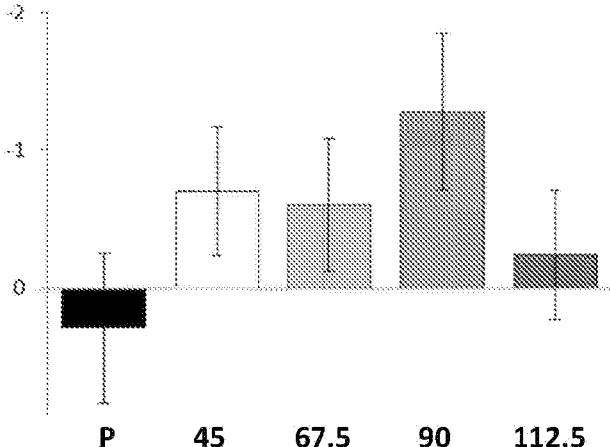


Fig. 8k

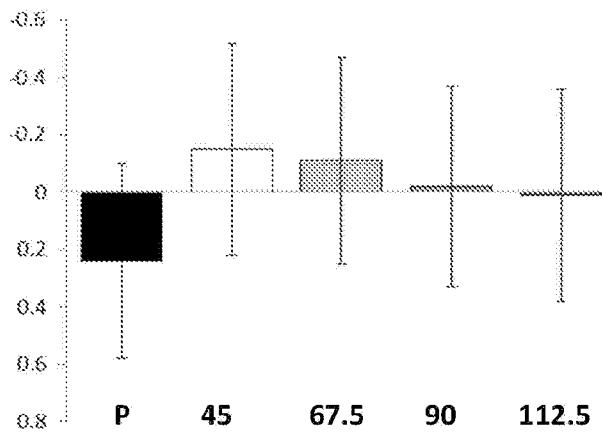


Fig. 8l

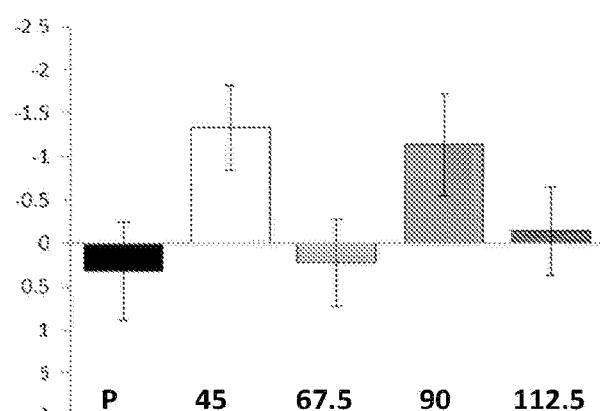


Fig. 8m

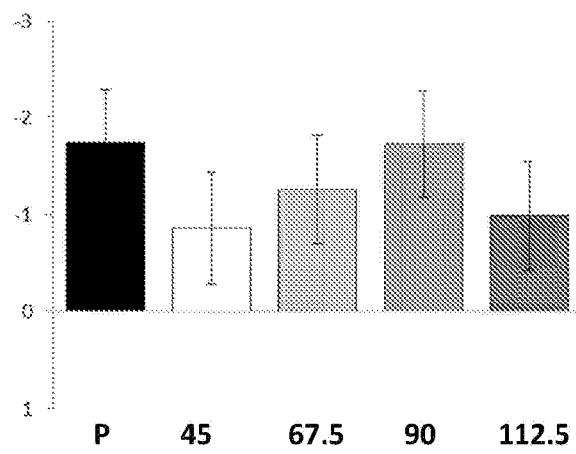


Fig. 8n

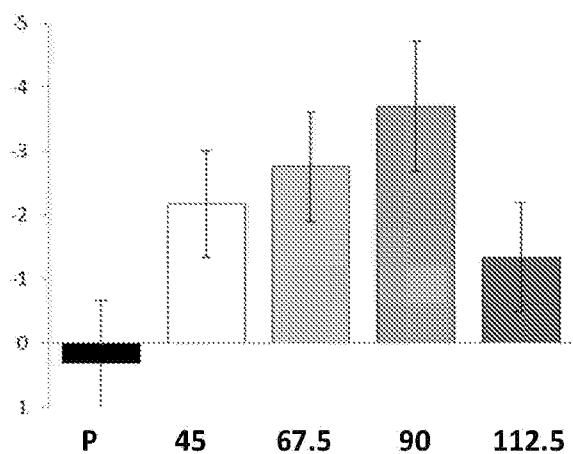


Fig. 8o

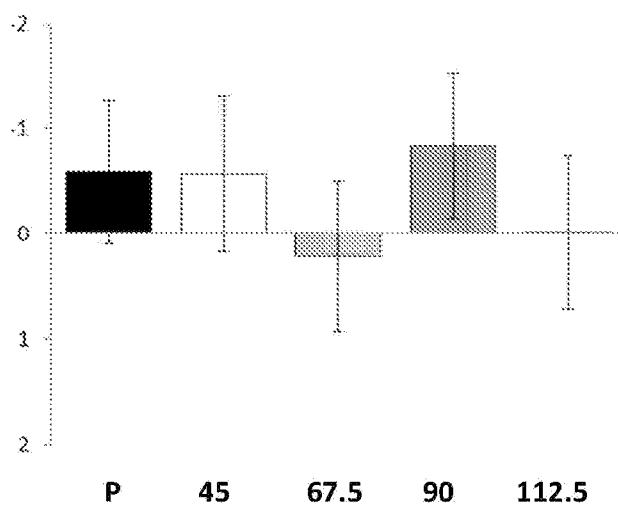


Fig. 8p

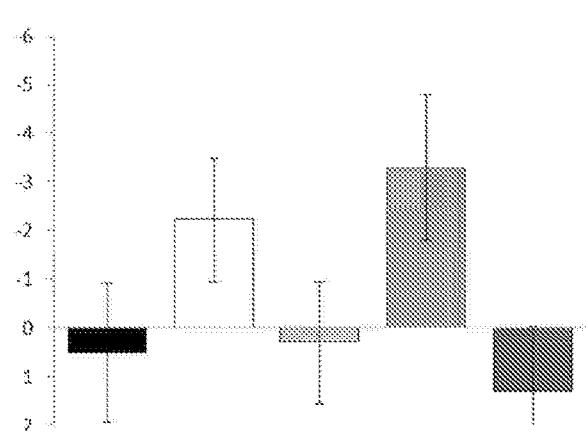


Fig. 8q

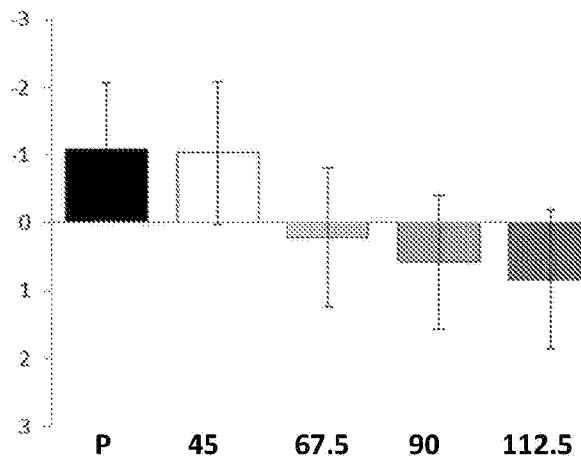


Fig. 8r

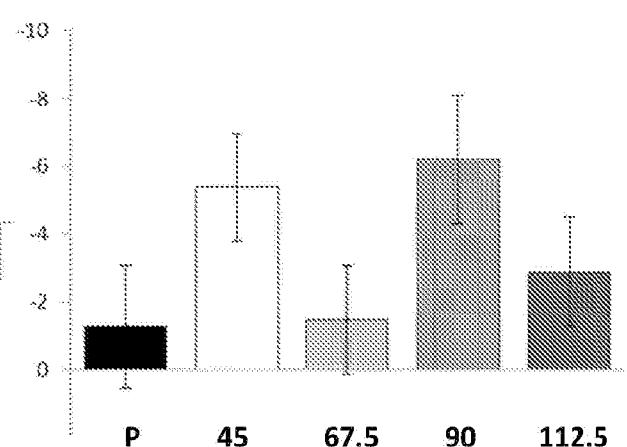


Fig. 8s

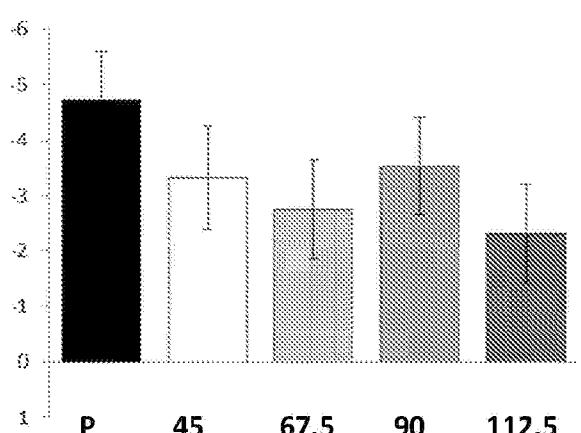


Fig. 8t

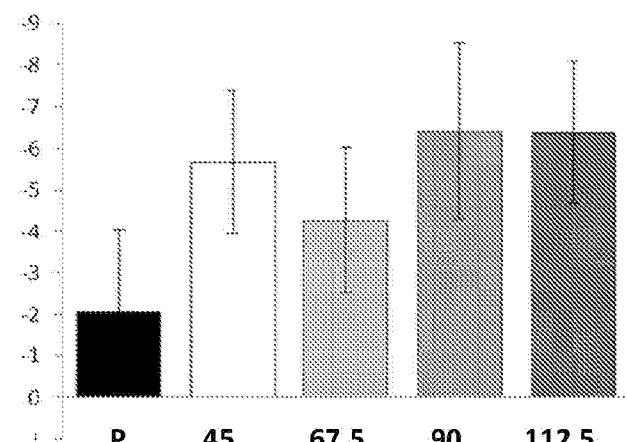


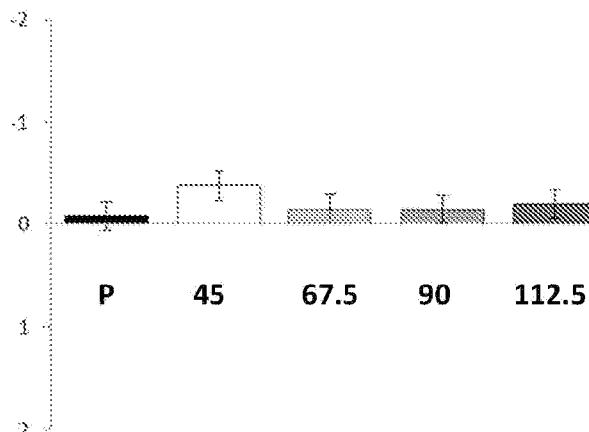
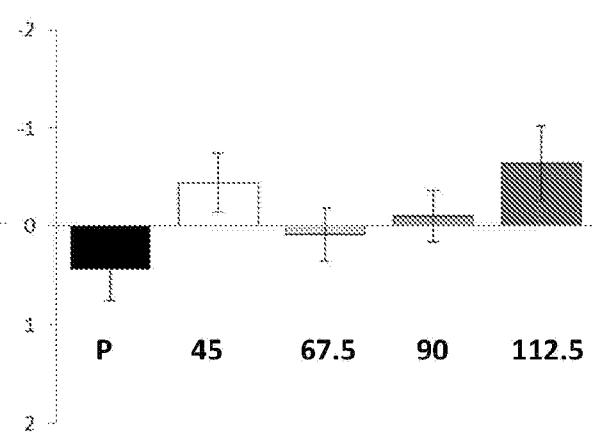
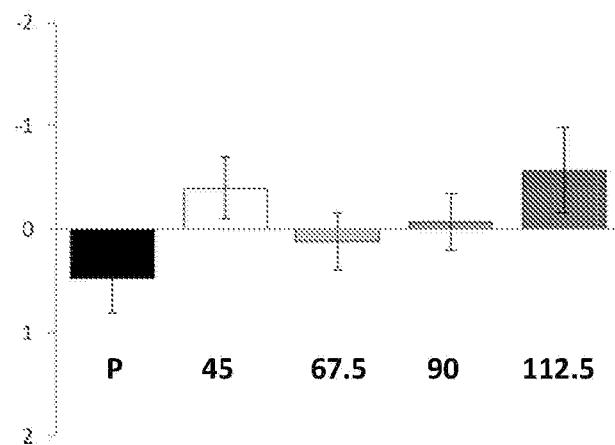
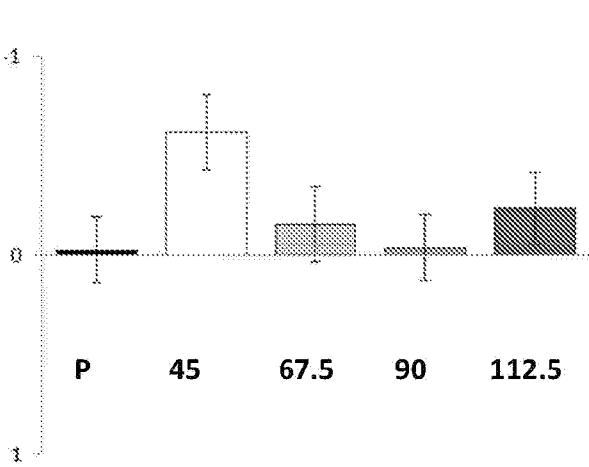
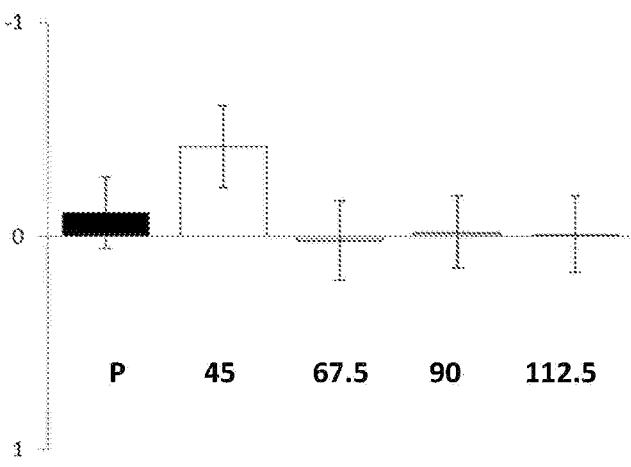
Fig. 9a**Fig. 9b****Fig. 9c****Fig 9d****Fig 9e**

Fig 9f

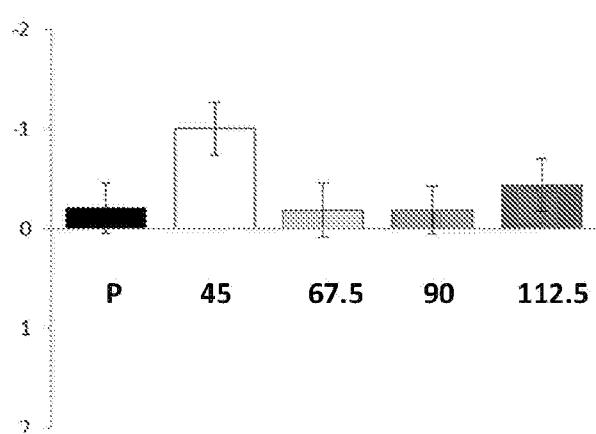


Fig 9g

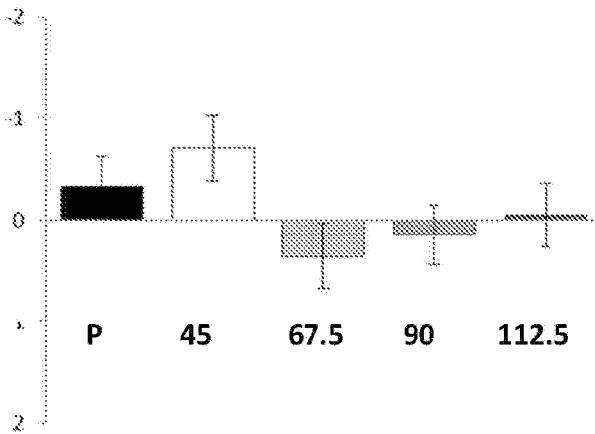


Fig. 9h

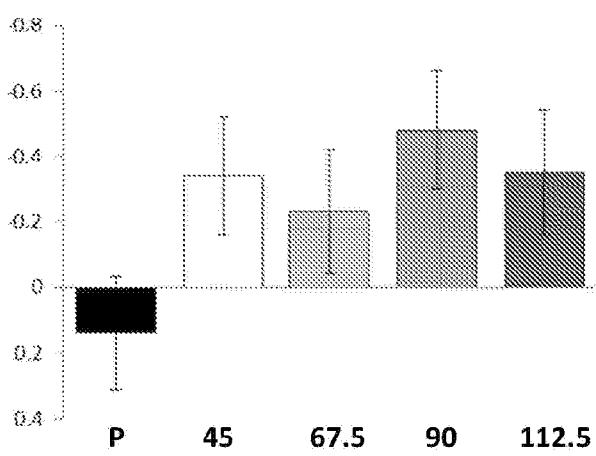


Fig. 9i

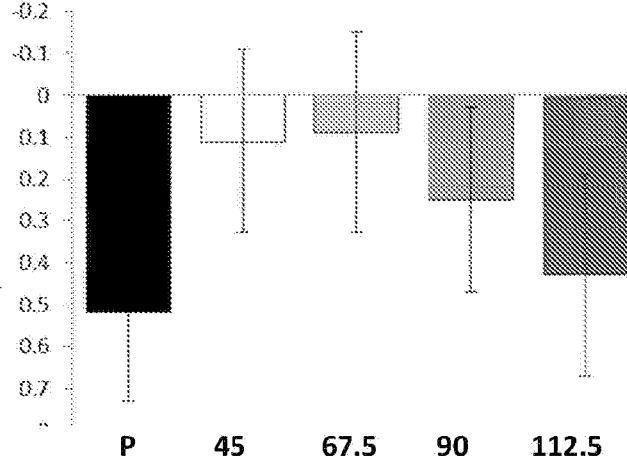


Fig. 9j

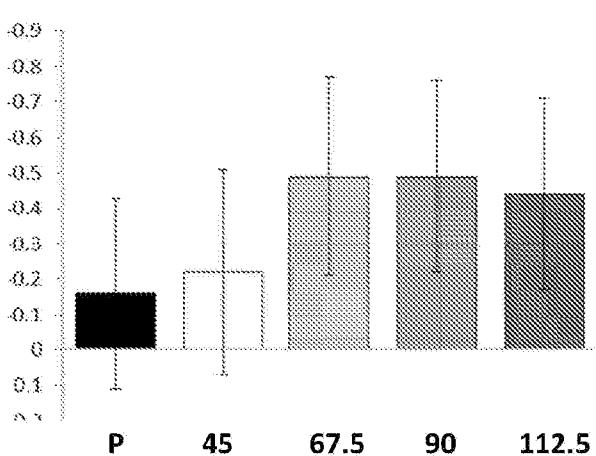


Fig 9k

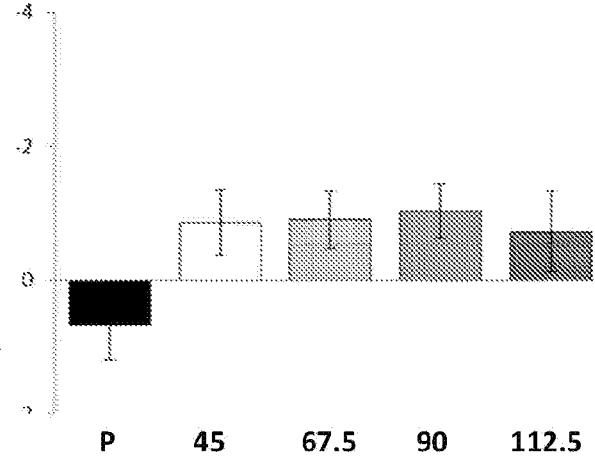


Fig 9l

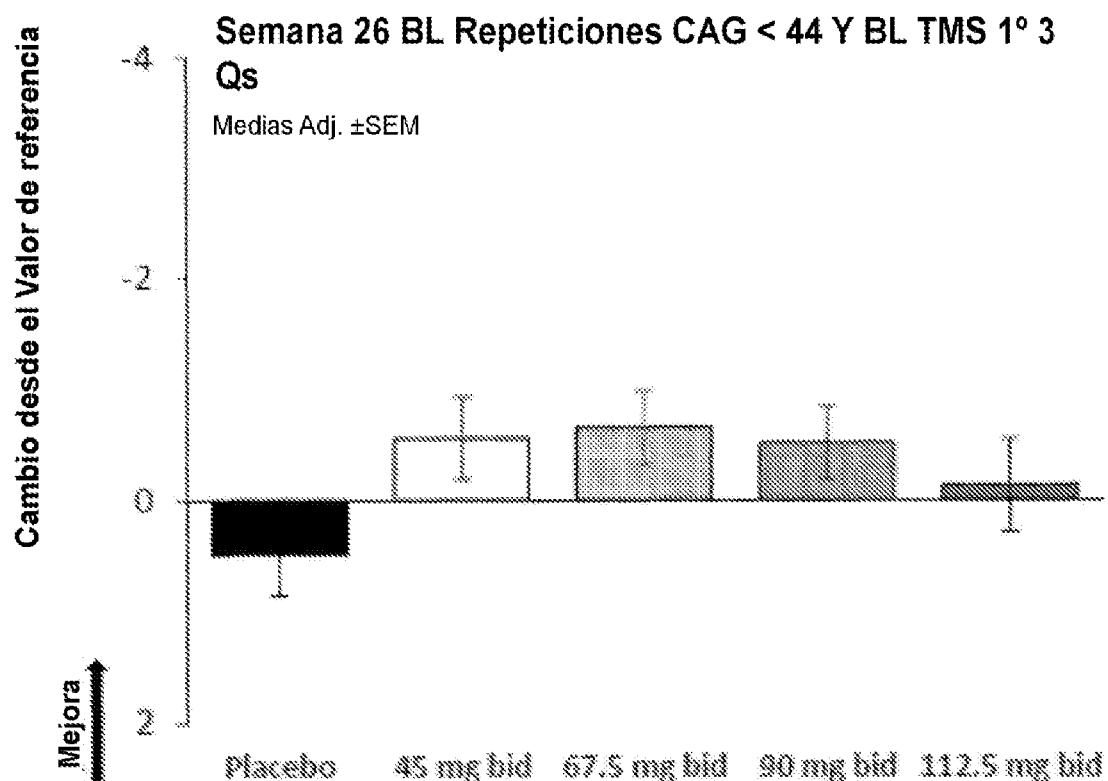


Figura 9m

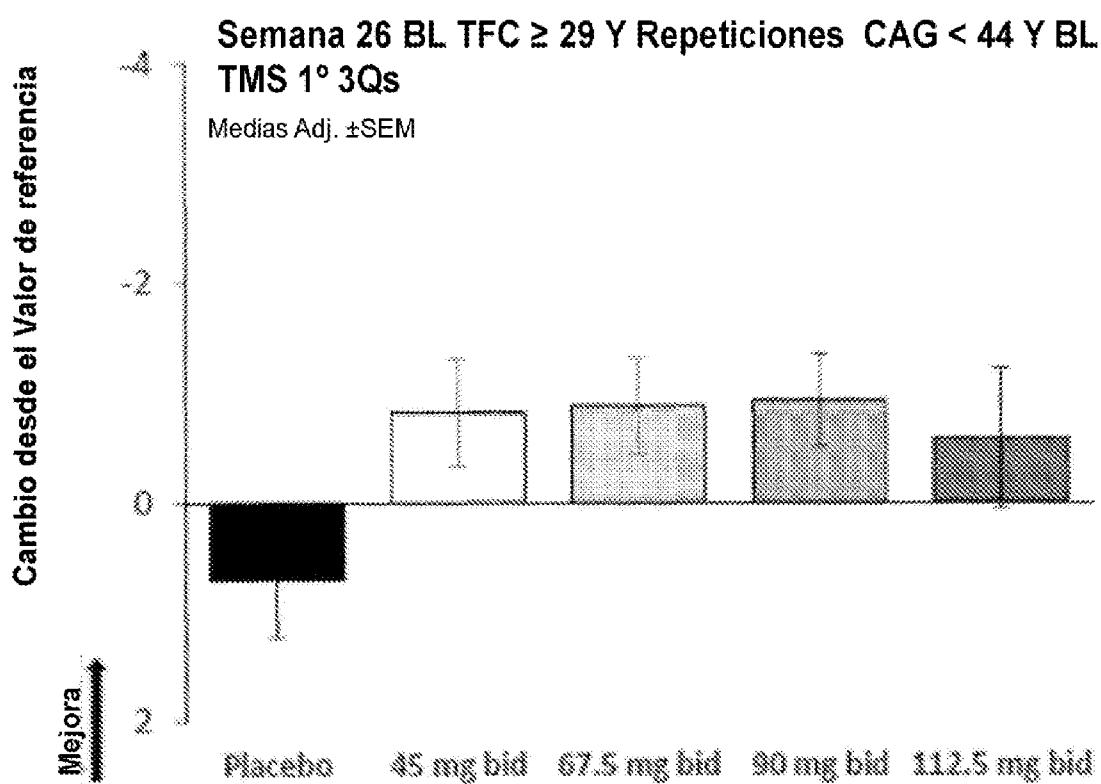


Fig. 10a

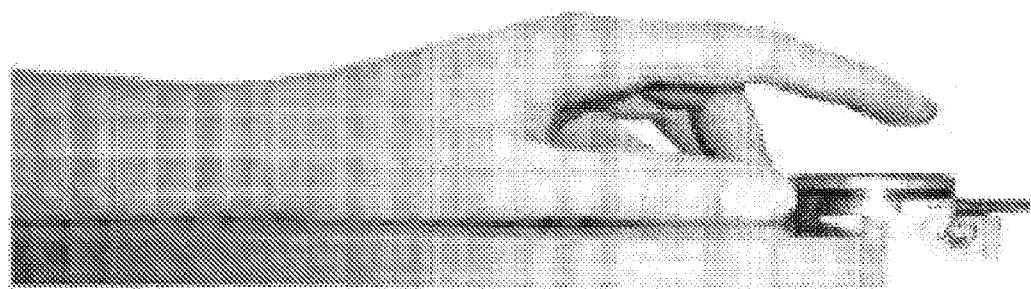


Fig. 10b

(golpeteo con los dedos)

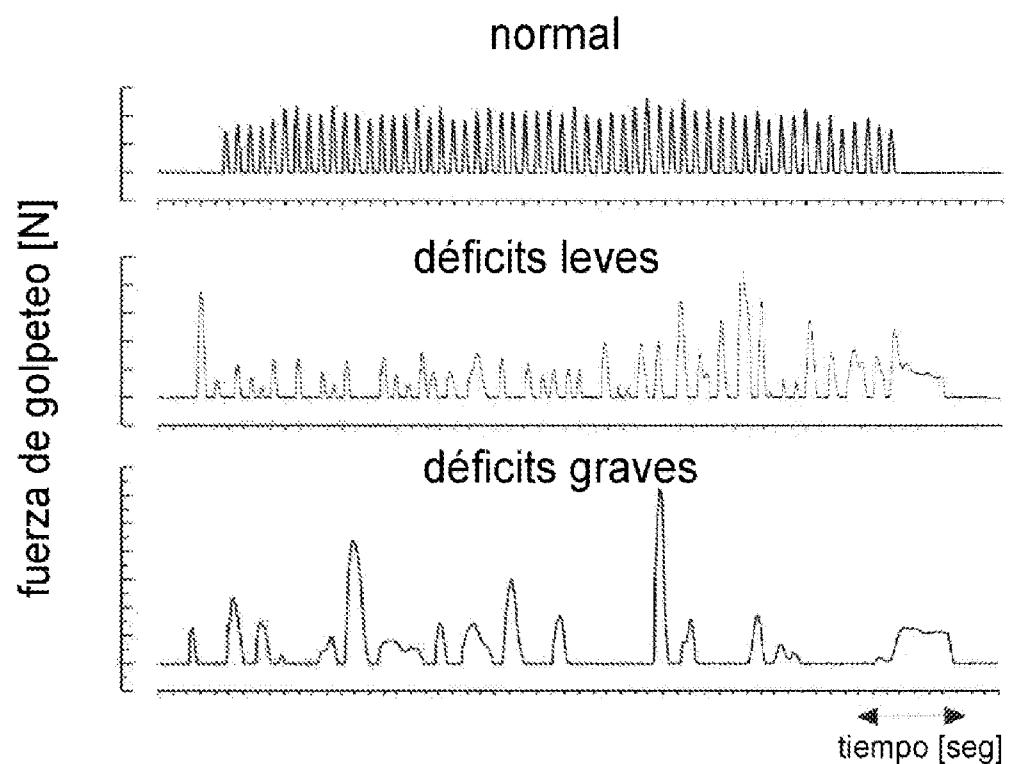


Fig. 11a

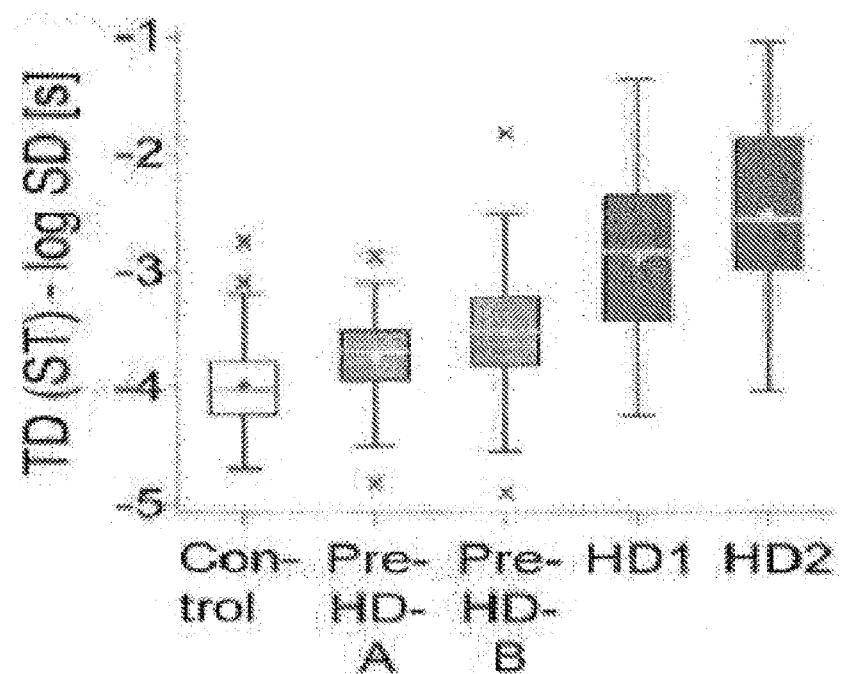


Fig. 11b

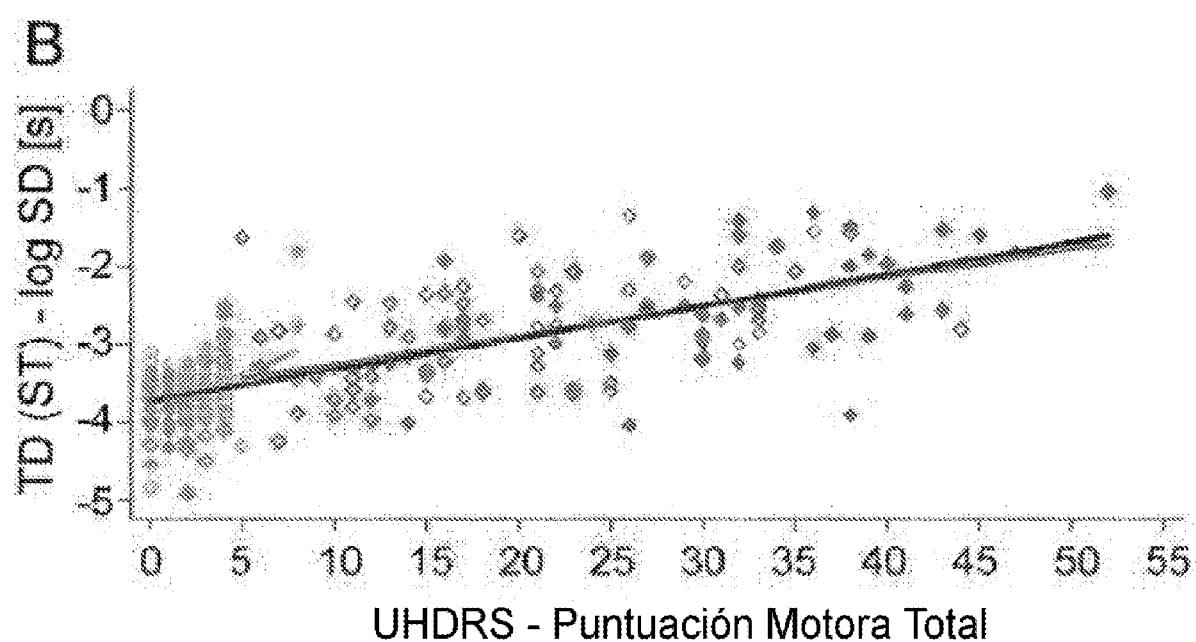


Fig. 12

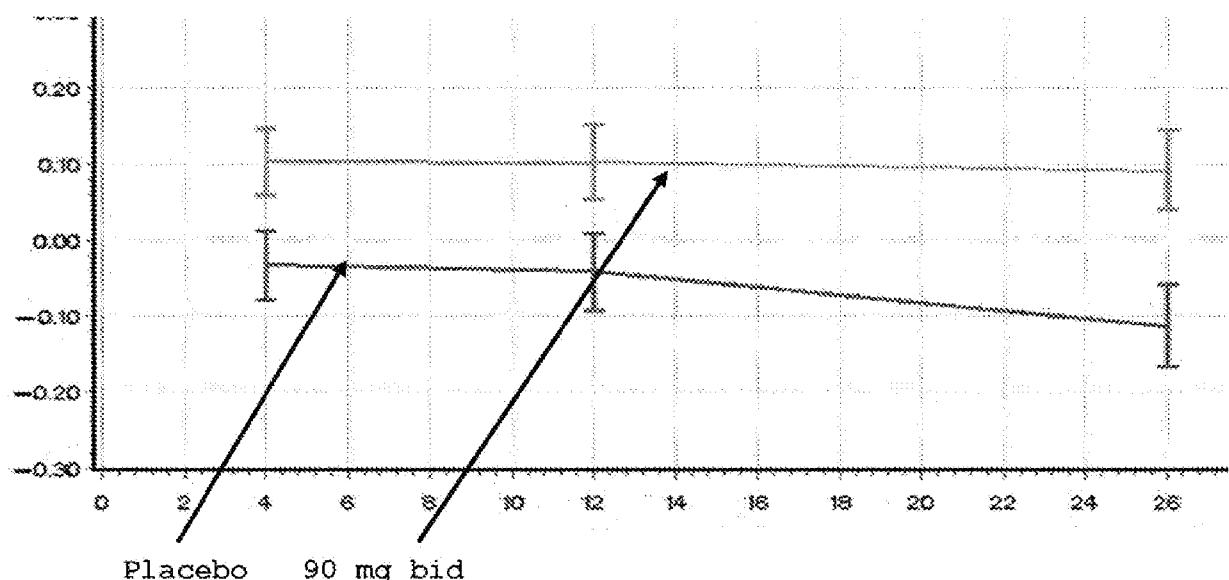


Fig. 13a

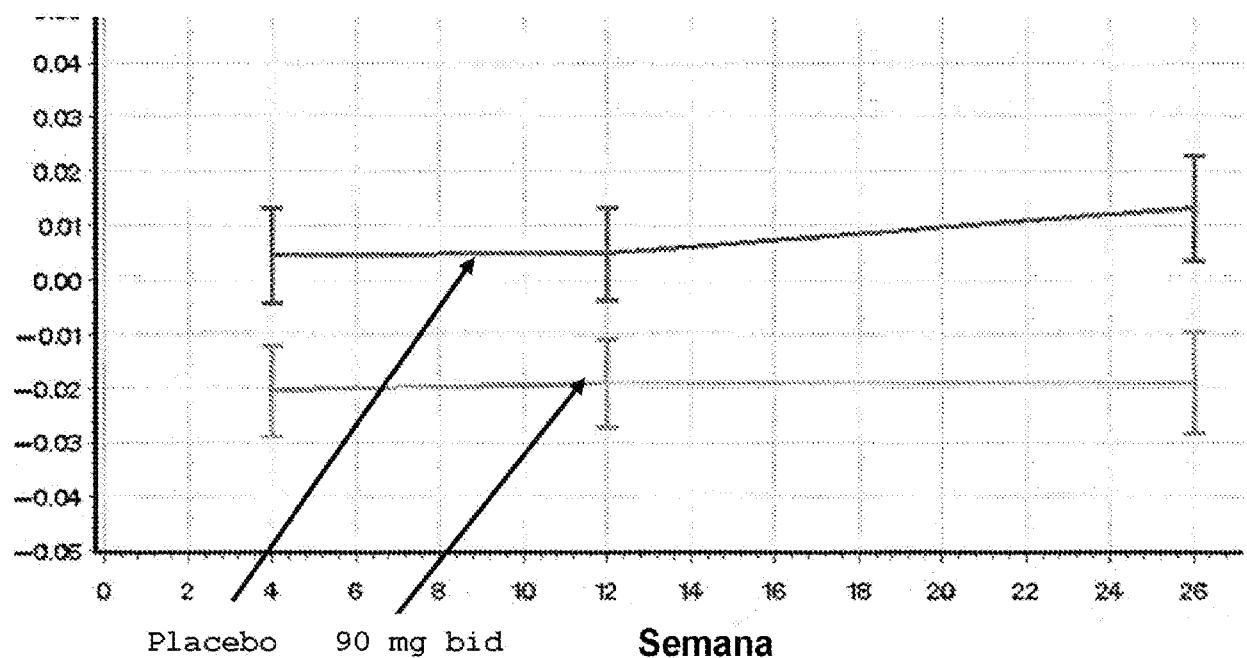


Fig. 13b

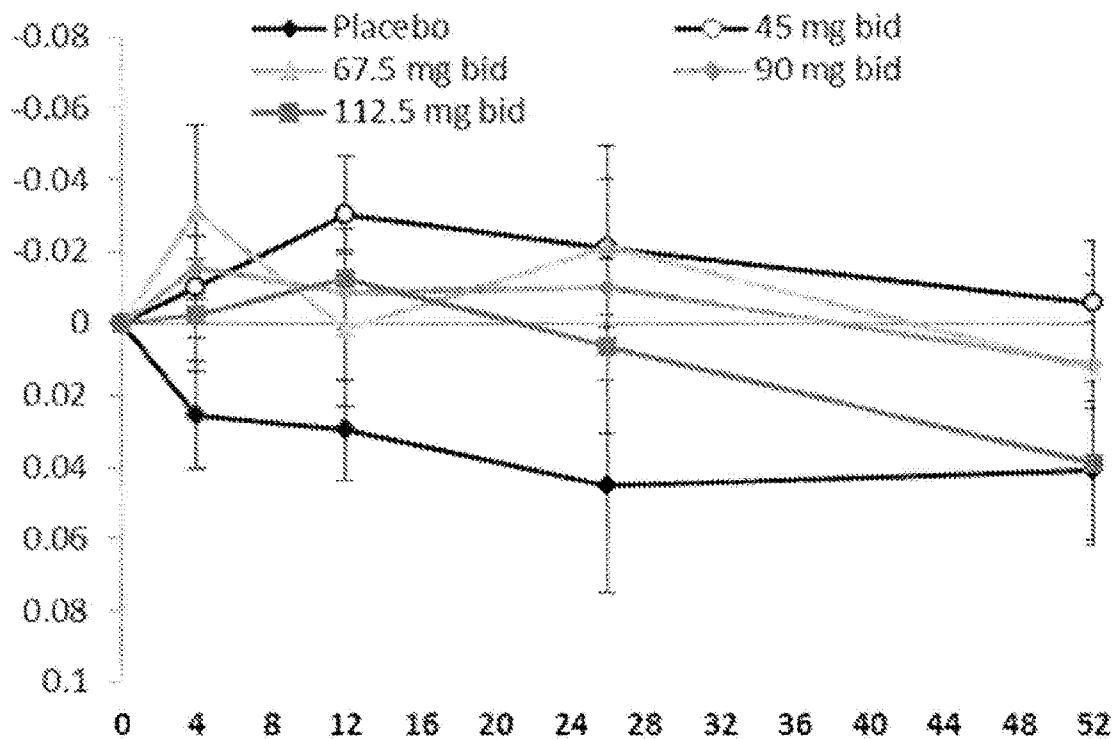


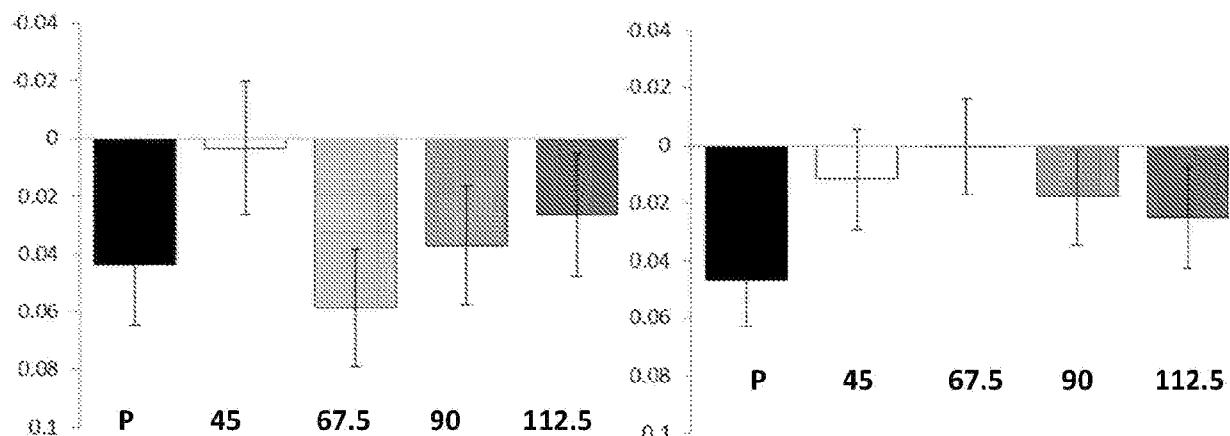
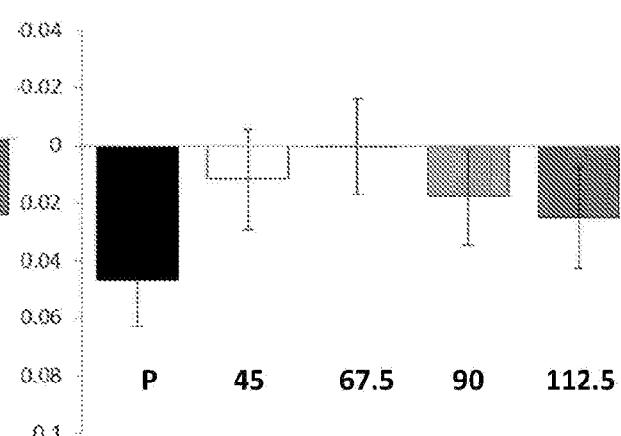
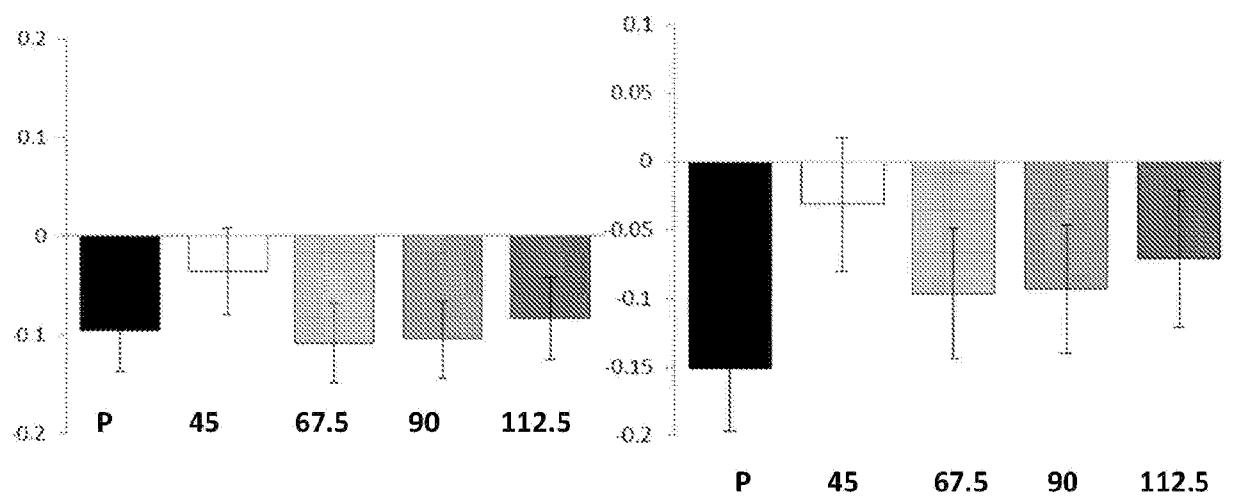
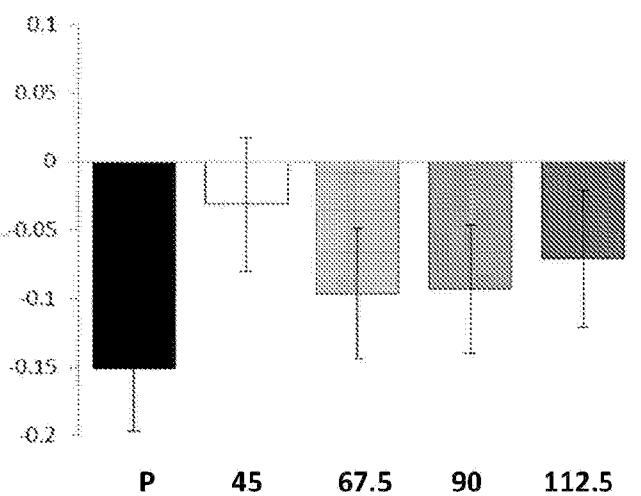
Fig. 13c**Fig. 13d****Fig. 13e****Fig. 13f**

Fig. 14

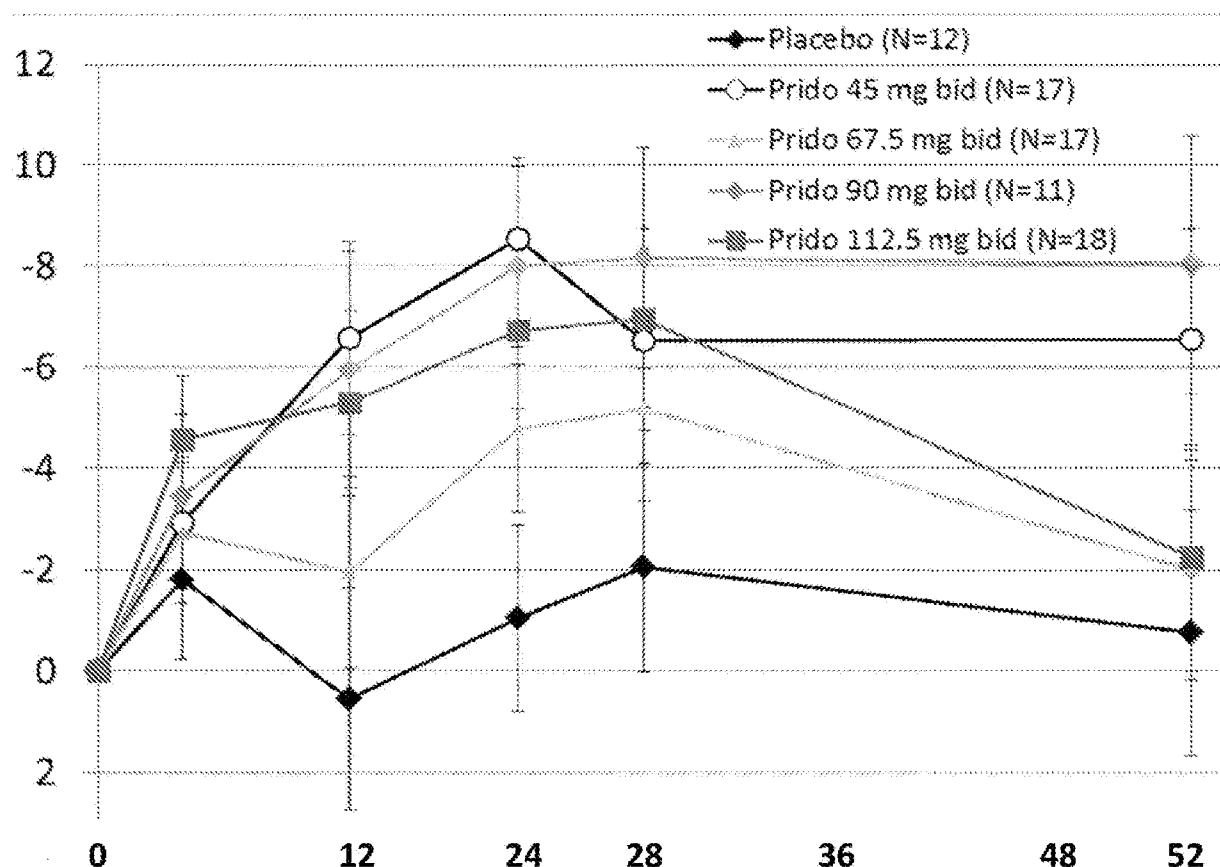


Fig. 15

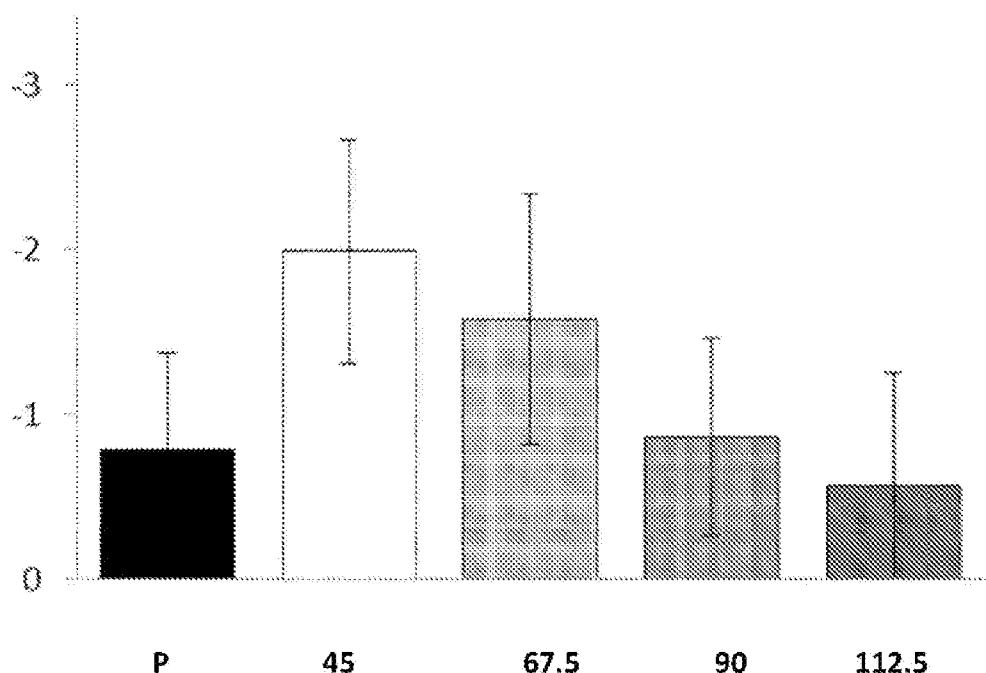


Fig. 16a

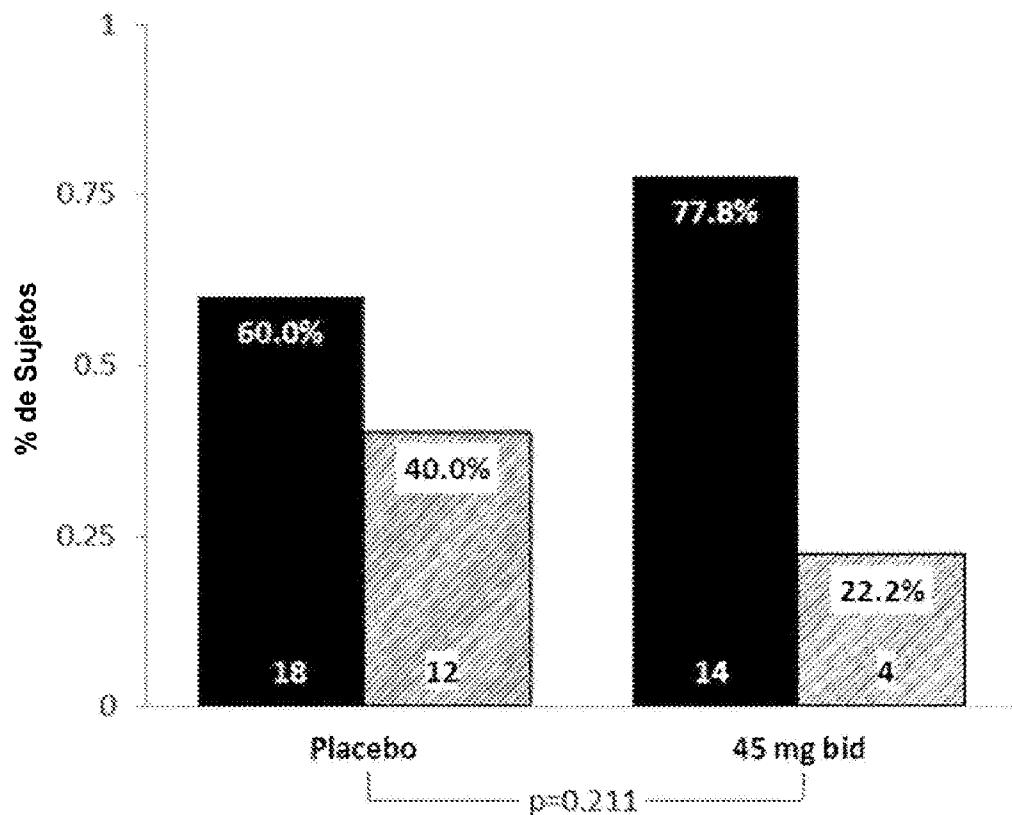


Fig. 16b

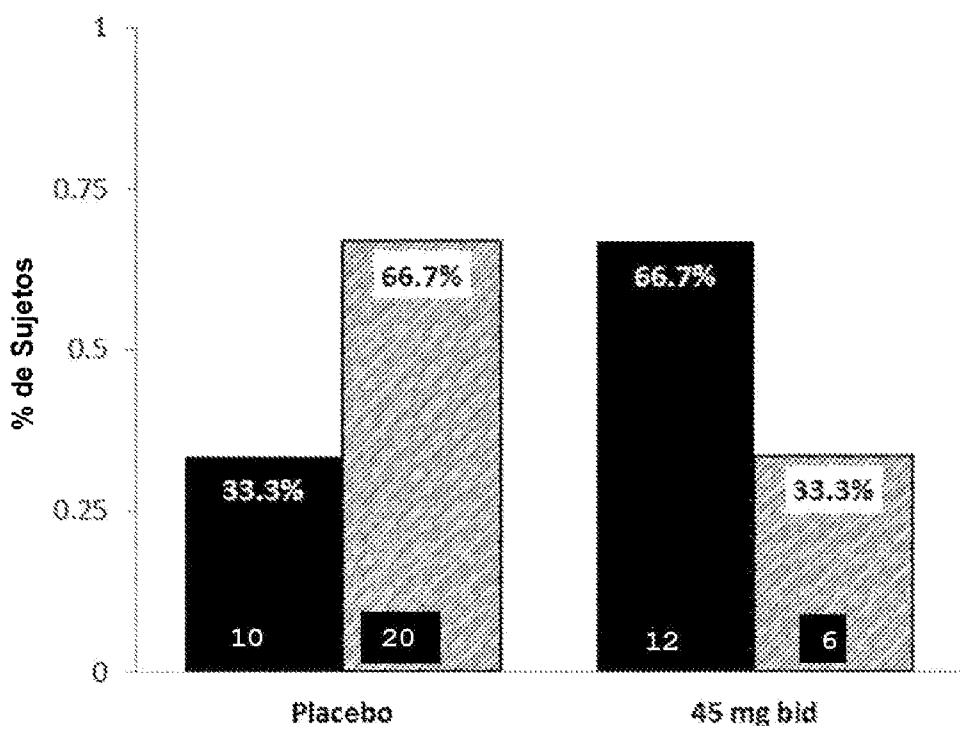


Fig. 17

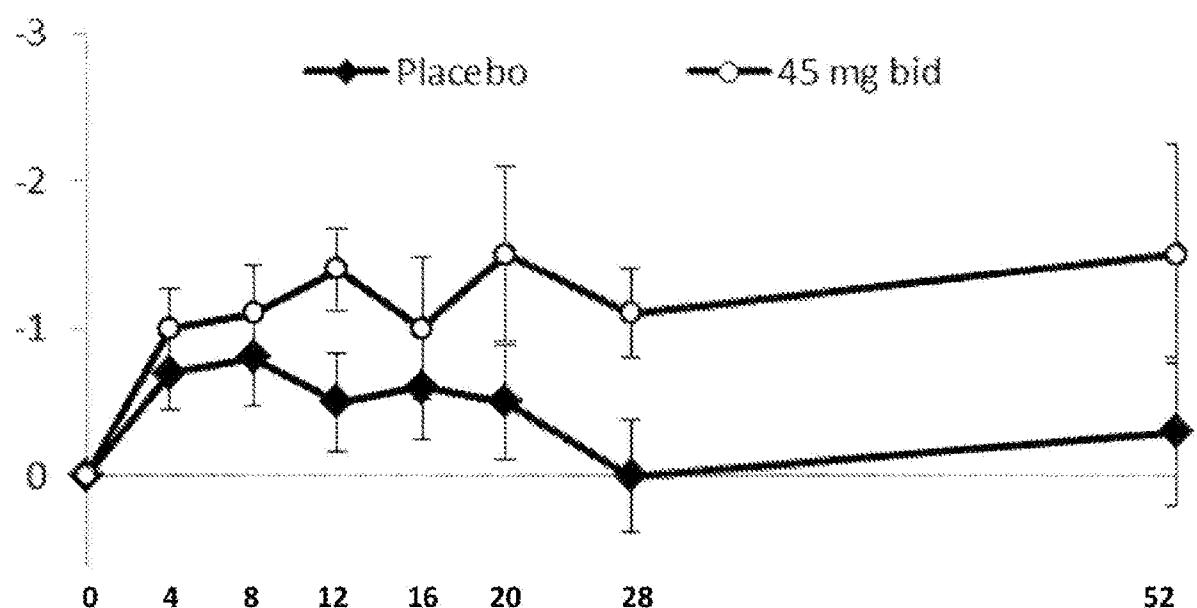


Fig. 18

