

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039995

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.06

(51) Int. Cl. A61K 31/445 (2006.01)

(21) Номер заявки
201690069

(22) Дата подачи заявки
2014.06.19

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПРИДОПИДИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

(31) 61/837,928; 61/877,832

(32) 2013.06.21; 2013.09.13

(33) US

(43) 2016.06.30

(86) PCT/US2014/043204

(87) WO 2014/205229 2014.12.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ПРИЛИНИЯ

НЬЮРОТЕРАПЬЮТИКС ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:

Бассан Мерав, Эял Эли, Хагай Эстер

Люкасевич (IL), Свинсдоттер Тенге

Виккенберг Анна Кристина (SE)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20130150406

US-A1-20100048509

US-A1-20110206782

WO-A1-2013034622

WO-A1-2011107583

(57) Изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, и способу для уменьшения нарушений функциональной способности у пациента-человека, страдающего болезнью Хантингтона, где композиция вводится в суточной дозе 90, 135, 180 или 225 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли и где уменьшение нарушения функциональной способности измеряется с помощью оценки общей способности к функционированию (TFC) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

039995

B1

039995

B1

Данная заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 61/837928, поданной 21 июня 2013 г, и предварительной заявки США № 61/877832, поданной 13 сентября 2013 г, полное содержание которых включено в настоящий документ в качестве ссылки.

На протяжении данной заявки ссылки на разные публикации делают путем указания фамилии первого автора и года издания. Полные названия указанных публикаций приведены в разделе Ссылки непосредственно перед формулой изобретения. Таким образом, описания публикаций, указанных в разделе ссылки, включены в качестве ссылки во всей их полноте в данную заявку для того, чтобы более полно описать состояние уровня техники на момент даты подачи описанного здесь изобретения.

Уровень техники

Болезнь Хантингтона.

Болезнь Хантингтона (HD) представляет собой фатальное нейродегенеративное расстройство с аутосомно-доминантным режимом наследования. Заболевание характеризуется триадой двигательных, поведенческих и когнитивных симптомов. Двигательные нарушения являются определяющим признаком заболевания, а хорея является наиболее очевидным двигательным симптомом. Хотя она и полезна для диагностики, хорея является плохим маркером тяжести заболевания. Скорее, потеря трудоспособности и тяжесть заболевания коррелируют с отрицательными двигательными признаками, такими как ухудшения мелкой моторики, брадикинезии и общих моторно-координационных навыков, включающих в себя затруднение речи, нарушение походки и осанки (Mahant 2003).

Дофамин широко известен как важный нейромедиатор, модулирующий несколько аспектов функционирования мозга, в том числе двигательную функцию. (Nieoullon 2003). Нарушение дофаминергического сигнального пути участвует в развитии ряда неврологических и психических заболеваний (Zhan 2011, Dunlop, 2007), и есть значительное число клинических и доклинических данных, свидетельствующих, что нарушение дофаминергических функций наблюдается также при HD. (Kung 2007, Huot 2007).

Существует ряд препаратов, которые назначают для улучшения двигательных и эмоциональных проблем, связанных с HD; однако научные данные о полезности разных препаратов при HD отсутствуют. (Mestre 2009 CD006455, Mestre 2009 CD006456). Только 1 препарат, тетрабеназин, который уменьшает доступность и передачу дофамина, зарегистрирован специально для лечения хорей у пациентов с HD. Не существует зарегистрированных лекарственных средств для лечения комплекса двигательных симптомов. Таким образом, в медицине существует насущная неудовлетворенная потребность в разработке лекарственных средств, способных улучшать симптомы HD.

Придопидин.

Придопидин (4-[3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидин) (ранее известный как ACR16) представляет собой разрабатываемый препарат нового класса фармацевтических средств, допидинов, которые предположительно обладают дофаминергическими стабилизирующими свойствами. Дофаминергические стабилизаторы представляют собой соединения, которые могут как усиливать, так и подавлять дофамин-зависимые функции центральной нервной системы (ЦНС), в зависимости от исходного уровня дофаминергической активности. Дофаминергические стабилизаторы подавляют гиперактивное поведение, вызванное такими стимуляторами, как амфетамин. И наоборот, при низких уровнях функции дофамина стабилизаторы дофамина повышают поведенческую активность. Таким образом, основное влияние придопидина на двигательные симптомы, связанные с HD, предположительно осуществляется за счет способности придопидина модулировать передачу дофамина. (Ponten 2010).

Сущность изобретения

Данное изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и способу для уменьшения нарушений функциональной способности у пациента-человека, страдающего болезнью Хантингтона, где композиция вводится в суточной дозе 90 мг, 135 мг, 180 мг или 225 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли и, где уменьшение нарушения функциональной способности измеряется с помощью оценки общей способности к функционированию (TFC) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

Краткое описание фигур чертежей

Настоящее изобретение дополнительно иллюстрируется посредством прилагаемых чертежей.

Фиг. 1 - общая схема исследования примера 1.

Фиг. 2 - общая схема исследования примера 2.

Подробное описание изобретения

Данное изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль для уменьшения нарушений функциональной способности у пациента-человека, страдающего болезнью Хантингтона, где композиция вводится в суточной дозе 90, 135, 180 или 225 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли и, где уменьшение нарушения функциональной способности измеряется с помощью оценки общей способности к функционированию (TFC) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном варианте осуществления пациенту ежедневно вводят 180 или 225 мг придопидина. В другом варианте осуществления пациенту ежедневно вводят 135, 180 или 225 мг придопидина.

В одном варианте осуществления разовая доза фармацевтической композиции содержит 90 мг придопидин.

Данное изобретение также относится к способу уменьшения нарушений функциональной способности у пациента-человека, страдающего болезнью Хантингтона, где способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль указанному пациенту-человеку, где композиция вводится в суточной дозе 90, 135, 180 или 225 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли и, где уменьшение нарушения функциональной способности измеряется с помощью оценки общей способности к функционированию (TFC) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения фармацевтическую композицию вводят дважды в день.

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения при каждом приеме вводят равное количество фармацевтической композиции.

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения фармацевтическую композицию вводят в течение по меньшей мере 12 недель. В другом варианте осуществления способов настоящего изобретения фармацевтическую композицию вводят в течение по меньшей мере 26 недель.

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения лечение включает в себя уменьшение одного или нескольких симптомов болезни Хантингтона. В одном варианте осуществления один или несколько симптомов выбраны из группы, состоящей из депрессии, тревоги, нарушения двигательной функции, когнитивного нарушения, физического симптома, психического симптома, эмоционального симптома, поведенческого симптома, ухудшения функционального состояния пациента и уменьшения продолжительности жизни.

В одном варианте осуществления для измерения одного или нескольких симптомов используют оценку общей способности к функционированию (TFC) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS), Оценку независимости (IS) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения лечение включает в себя уменьшение симптомов двигательной недостаточности у пациента, которые измеряют с использованием общей оценки двигательной способности (TMS) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения лечение включает в себя уменьшение симптомов двигательной недостаточности у пациента, которые измеряют с использованием оценки хореи в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения лечение включает в себя уменьшение симптомов двигательной недостаточности у пациента, которые измеряют с использованием оценки дистонии в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения возраст пациента составляет по меньшей мере 21 год. В другом варианте осуществления способов настоящего изобретения возраст пациента составляет менее 30 лет.

В одном варианте осуществления способы дополнительно включают в себя стадию определения, действительно ли возраст пациента составляет по меньшей мере 21 год, и стадию периодического перорального введения фармацевтической композиции пациенту, если возраст пациента составляет по меньшей мере 21 год. В другом варианте осуществления способы дополнительно включают в себя стадию определения, действительно ли возраст пациента составляет менее 30 лет, и стадию периодического перорального введения фармацевтической композиции пациенту, если возраст пациента составляет менее 30 лет.

В одном варианте осуществления способы дополнительно включают в себя стадию определения, действительно ли возраст пациента составляет по меньшей мере 21 год и менее 30 лет, и стадию периодического перорального введения фармацевтической композиции пациенту, если возраст пациента составляет по меньшей мере 21 год и менее 30 лет.

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения перед началом лечения пациент имеет оценку UHDRS-TMS ≥ 25 .

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения перед началом лечения пациент имеет UHDRS-IS ниже 90%.

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения пациент содержит ≥ 36 повторов CAG в гене хантингтина.

В одном варианте осуществления придопидин или его фармацевтически приемлемая соль находится в виде гидрохлорида придопидина. В другом варианте осуществления придопидин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидробромид придопидина.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит в качестве наполнителей силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу и стеарат магния.

В одном варианте осуществления пациенту ежедневно вводят 180 или 225 мг придопидина.

В одном варианте осуществления разовая доза фармацевтической композиции содержит 90 мг придопидина.

В одном варианте осуществления пациенту ежедневно вводят 135, 180 или 225 мг.

В одном варианте осуществления разовая доза фармацевтической композиции содержит 90 мг придопидина.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция предназначена для введения два раза в день.

В одном варианте осуществления каждый раз вводят одинаковое количество фармацевтической композиции.

В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию официально вводят в течение по меньшей мере 12 недель. В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию официально вводят в течение по меньшей мере 26 недель.

В одном варианте осуществления лечение включает в себя уменьшение одного или нескольких симптомов болезни Хантингтона.

В одном варианте осуществления один или несколько симптомов выбраны из группы, состоящей из депрессии, тревоги, ухудшения двигательной функции, ухудшения когнитивной способности, физического симптома, психического симптома, эмоционального симптома, поведенческого симптома, ухудшения функциональной способности пациента и уменьшения продолжительности жизни.

В одном варианте осуществления для измерения одного или нескольких симптомов используют оценку общей способности к функционированию (TFC) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS), оценку независимости (IS) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения лечение включает в себя уменьшение симптомов двигательной недостаточности у пациента, которые измеряют с использованием общей оценки двигательной способности (TMS) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения лечение включает в себя уменьшение симптомов двигательной недостаточности у пациента, которые измеряют с использованием модифицированной оценки двигательной способности (mMS) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения лечение включает в себя уменьшение симптомов двигательной недостаточности у пациента, которые измеряют с использованием оценки хореи в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения лечение включает в себя уменьшение симптомов двигательной недостаточности у пациента, которые измеряют с использованием оценки дистонии в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция предназначена для введения пациенту, возраст которого составляет по меньшей мере 21 год. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция предназначена для введения пациенту, возраст которого составляет менее 30 лет.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция предназначена для введения пациенту, у которого оценка UHDRS-TMS составляет ≥ 25 перед началом лечения.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция предназначена для введения пациенту, у которого оценка UHDRS-IS составляет менее 90% перед началом лечения.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция предназначена для введения пациенту, у которого число повторов CAG в гене хантингтина ≥ 36 .

Кроме того, изобретение относится к применению количества придопидина или его фармацевтически приемлемой соли в способе получения лекарственного средства для лечения человека, страдающего от болезни Хантингтона, где лекарственное средство предназначено для периодического перорального введения пациенту таким образом, чтобы пациент получал более 135 мг придопидина в день.

В одном варианте осуществления лекарственное средство предназначено для периодического перорального введения пациенту таким образом, чтобы пациент получал 180 или 225 мг придопидина в день.

В одном варианте осуществления лекарственное средство содержит 90 или 112,5 мг придопидина.

Кроме того, изобретение относится к применению количества гидрохлорида придопидина в способе получения лекарственного средства для лечения пациента-человека, страдающего от болезни Хантингтона, где лекарственное средство предназначено для периодического перорального введения пациенту таким образом, чтобы пациент получал более 90 мг придопидина в день.

В одном варианте осуществления лекарственное средство предназначено для периодического перорального введения пациенту таким образом, чтобы пациент получал 135, 180 или 225 мг придопидина в день.

В одном варианте осуществления лекарственное средство содержит 67,5, 90 или 112,5 мг придопидина.

В одном варианте осуществления лекарственное средство предназначено для введения два раза в день.

В одном варианте осуществления лечение включает в себя уменьшение одного или нескольких симптомов болезни Хантингтона.

В одном варианте осуществления один или несколько симптомов выбраны из группы, состоящей из депрессии, тревоги, нарушения двигательной функции, когнитивного нарушения, физического симптома, психического симптома, эмоционального симптома, поведенческого симптома, ухудшения функционального состояния пациента и уменьшения продолжительности жизни.

В одном варианте осуществления для измерения одного или нескольких симптомов используют Шкалу оценки состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц (CIBIC-Plus), шкалу оценки физической нетрудоспособности (PDS), оценку функционирования (FA) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS), оценку изменения по шкале общего клинического впечатления (CGI-C), оценку общей способности к функционированию (TFC) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS), оценку независимости (IS) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS), шкалу оценки качества жизни при HD (HD-QoL), оценку способности к ходьбе при рассеянном склерозе (MSWS-12), тест физической работоспособности (PPT), оценку движения рук, оценку походки и способности удерживать равновесие, количественную оценку двигательной функции (Q-Motor), тест "встать и идти" (TUG), тест для анализа батарей когнитивных способностей (CAB), тест на сопоставление символов и цифр (SDMT), тест Струпа на чтение слов, краткую Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), тест с построением маршрута В, или анализ проблемного поведения - краткая форма (PBA-s). В другом варианте осуществления один или несколько симптомов измеряют с использованием EQ5D-5L, Walk-12 или модифицированного теста физической работоспособности (mPPT).

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения лечение включает в себя уменьшение симптомов двигательной недостаточности у пациента, которые измеряют с использованием общей оценки двигательной способности (TMS) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения лечение включает в себя уменьшение симптомов двигательной недостаточности у пациента, которые измеряют с использованием модифицированной оценки двигательной способности (mMS) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения лечение включает в себя уменьшение симптомов двигательной недостаточности у пациента, которые измеряют с использованием оценки хореи в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном из вариантов осуществления способов настоящего изобретения лечение включает в себя уменьшение симптомов двигательной недостаточности у пациента, которые измеряют с использованием оценки дистонии в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

В одном варианте осуществления лекарственное средство предназначено для введения пациенту, возраст которого составляет по меньшей мере 21 год. В другом варианте осуществления лекарственное средство предназначено для введения пациенту, возраст которого составляет менее 30 лет.

В одном варианте осуществления лекарственное средство предназначено для введения пациенту, у которого оценка UHDRS-TMS составляет ≥ 25 перед началом лечения.

В одном варианте осуществления лекарственное средство предназначено для введения пациенту, у которого оценка UHDRS-IS составляет менее 90% перед началом лечения.

В одном варианте осуществления лекарственное средство предназначено для введения пациенту, у которого число повторов CAG в гене хантингтина ≥ 36 .

Сочетания вышеописанных вариантов осуществления также входят в объем настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли.

Активные соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением могут предоставляться в виде любой формы, подходящей для предполагаемого введения. Подходящие формы включают в себя фармацевтически (т.е. физиологически) приемлемые соли, а также пред- или пролекарственные формы соединений настоящего изобретения.

Примеры фармацевтически приемлемых аддитивных солей включают в себя, без ограничения, нетоксичные неорганические и органические кислотно-аддитивные соли, такие как гидрохлорид, гидробромид, нитрат, перхлорат, фосфат, сульфат, формиат, ацетат, аконат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, циннамат, цитрат, эмбонат, энантат, фумарат, глутамат, гликолят, лактат, малеат, малонат, манделат, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, фталат, салицилат, сорбат, стеарат, сукцинат, тартрат, толуол-п-сульфонат и т.п. Такие соли можно получить с помощью хорошо известных и описанных в данной области способов.

Фармацевтические композиции.

Хотя соединения, предназначенные для применения в соответствии с настоящим изобретением, можно вводить в виде неочищенных соединений, предпочтительно активные ингредиенты, необязательно в виде их физиологически приемлемых солей, вводят в составе фармацевтической композиции вместе с одним или несколькими вспомогательными средствами, наполнителями, носителями, буферами, разбавителями и/или другими традиционными фармацевтическими вспомогательными средствами.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает фармацевтические композиции, содержащие активные соединения, или их фармацевтически приемлемые соли или производные, наряду с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и необязательно другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами, известными и используемыми в данной области. Носитель (носители) должен быть "приемлемым", т.е. он должен быть совместимым с другими ингредиентами композиции и не оказывать вредного воздействия на реципиента.

Фармацевтическую композицию настоящего изобретения можно вводить любым удобным способом, который подходит для используемой терапии. Предпочтительные способы введения включают в себя пероральное введение, например, в составе таблетки, капсулы, драже, порошка или жидкой формы, и парентеральное введение, включающее в себя кожные, подкожные, внутримышечные или внутривенные инъекции. Специалист в данной области может получить фармацевтическую композицию настоящего изобретения, используя стандартные методы и традиционные технологии, соответствующие желательному составу. При желании можно использовать композиции, характеризующиеся замедленным высвобождением активного ингредиента.

Более подробную информацию по способам получения и введения композиций можно найти в последнем издании Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

В данном описании термин "эффективный", в применении к количеству, эффективному для достижения результата, обозначает количество компонента, которое при применении в способе настоящего изобретения является достаточным для получения указанного терапевтического результата при отсутствии излишних нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение или аллергическая реакция) и характеризуется разумным отношением польза/риск. Например, количество, эффективное для лечения двигательного расстройства. Конкретное эффективное количество варьирует в зависимости от таких факторов, как конкретное состояние, подлежащее лечению, физическое состояние пациента, тип вскармливающего, подлежащего лечению, продолжительность лечения, характер сопутствующей терапии (если она имеет место) и конкретных используемых препаратов, также от структуры соединений или их производных.

В данном описании количество придопидина, измеряемое в миллиграммах, относится к числу миллиграммов придопидина (4-[3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидин), присутствующих в препарате, независимо от формы препарата. Например, выражение "стандартная доза, содержащая 90 мг придопидина", означает, что количество придопидина в препарате составляет 90 мг, независимо от формы препарата. Так, если придопидин присутствует в виде соли, такой как гидрохлорид придопидина, масса солевой формы, необходимая для обеспечения дозы придопидина 90 мг, будет превышать 90 мг.

В данном описании термин "лечить" или "лечение" охватывает, например, уменьшение симптома, ингибирование, регрессию или задержку развития расстройства и/или болезни. В данном описании термин "ингибирование" прогрессирования заболевания или осложнения заболевания у субъекта означает предотвращение или уменьшение прогрессирования заболевания и/или осложнения заболевания у субъекта.

Список сокращенных наименований и определений терминов.

В данной заявке используются следующие сокращения: AE: неблагоприятное событие; ALT: аламинотрансфераза; AR: авторегрессивный; Arg мРНК: матричная рибонуклеиновая кислота цитоскелет-ассоциированного белка с регулируемой активностью; ARH: гетерогенная авторегрессия; ACT: аспаратаминотрансфераза; AUC: площадь под кривой зависимости концентрация-время; Bid: два раза в день; BL=фоновая линия; CAB: тест для анализа батарей когнитивных способностей; CAG: цитозингуанин-аденозин; CDMS: система управления клиническими данными; CFR: свод федеральных нормативов; CGI-C: оценка изменения по шкале общего клинического впечатления; CGI-S: оценка тяжести заболевания по шкале общего клинического впечатления; CI: доверительный интервал; CIBIC-Plus: шкала оценки состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц; CIBIS: впечатление клинициста о степени тяжести, основанное на интервью; CIOMS: Международный совет медицинских научных обществ; Cmax: максимальная концентрация лекарственного средства, наблюдаемая в плазме; ЦНС: центральная нервная система; CRF: индивидуальная регистрационная карта; CRO: контрактная исследовательская организация; CS: составная симметрия; CSH: гетерогенная составная симметрия; C-SSRS: шкала Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений; CYP: цитохром P450; DSM-IV TR: руководство по диагностике и статистике - четвертое издание, пересмотренное; ЭКГ: электрокардиограмма; EM: быстрые метаболиты; EU: Европейский Союз; FA: оценка функционирования; FAS: полная выборка пациентов для анализа; FDA: Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США; Freq: частота постукиваний;

GCP: надлежащая клиническая практика; GFV-C: вариабельность усилия захватывания в статической фазе; GGT: гамма-глутамилтранспептидаза; HART: рандомизированное исследование болезни Хантингтона ACR16; HCG: хорионический гонадотропин человека; HD: болезнь Хантингтона; HD-QoL=качество жизни при болезни Хантингтона; ICH: Международная конференция по гармонизации; IEC: Независимый Комитет по вопросам этики; IOI: интервал между начальными моментами; IPI: интервал между пиками; IRB: Институтский наблюдательный совет; IRT: интерактивная технология рандомизации; IS: оценка независимости; ITI: интервал между ударами пальцем; ITT: в соответствии с назначенным лечением; LSO: местный сотрудник службы безопасности; MAD: многократная нарастающая доза; MedDRA: Медицинский словарь регуляторной деятельности; MermaiHD: Транснациональное Европейское Многоцентровое исследование болезни Хантингтона ACR16; ML: максимальное правдоподобие; mMS: модифицированный показатель двигательной активности; MoCA: Монреальская шкала оценки когнитивных функций; MS: рассеянный склероз; MSWS-12: оценка способности к ходьбе при рассеянном склерозе; MTD: максимальная переносимая доза; NMDA: N-метил-D-аспартат; NOAEL: отсутствие наблюдаемого уровня неблагоприятных явлений; PBA-s: анализ проблемного поведения - краткая форма; PD: фармакодинамические характеристики; PDS: шкала оценки физической нетрудоспособности; PK: фармакокинетические характеристики; PM: медленный метаболизатор; PPT: тест на физическую работоспособность; Qd: один раз в день; Q-Motor: количественная оценка двигательной функции; QoL: качество жизни; QTcF: скорректированный по Фридерiku интервал QT; RBC: красные кровяные клетки; REML: ограниченное максимальное правдоподобие; SAE: серьезное нежелательное событие; SD: стандартное отклонение; SDMT: тест на сопоставление символов и цифр; SOC: класс систем органов; SOP: стандартная операционная процедура; SUSAR: подозрение на развитие неожиданной серьезной нежелательной реакции; $t^{1/2}$: период полужизни; TC=телефонный звонок; TD: длительность постукивания; TF: сила постукиваний; TFC: оценка общей способности к функционированию; TMS: оценка общей двигательной способности; TUG: тест "встать и идти"; UHDRS: единая оценочная шкала болезни Хантингтона; ULN: верхний предел нормального диапазона; US: Соединенные Штаты Америки; WBC: белые кровяные клетки; ВОЗ: Всемирная организация здравоохранения; ВОЗ: Глоссарий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лекарственным средствам; Δ HR: изменение частоты сердечных сокращений относительно исходных значений; Δ QTcF: изменение QTcF относительно исходных значений; Δ Δ HR: изменение частоты сердечных сокращений относительно исходных значений, скорректированное по плацебо; плацебо-контролируемое исследование болезни Хантингтона; Δ Δ QTcF: изменение QTcF относительно исходных значений, скорректированное по плацебо.

Клинические исследования.

Было проведено шестнадцать (16) клинических исследований придопидина, включающих в себя 8 исследований на здоровых субъектах (из которых 1 исследование было проведено с участием пациентов, страдающих от шизофрении), 1 исследование на пациентах с болезнью Паркинсона, 2 исследования на пациентах с шизофренией (в том числе упомянутое выше исследование) и 6 исследований на пациентах с HD (в том числе 1 открытое расширенное исследование). Кроме того, в Европе в настоящее время проводится исследование придопидина в рамках программы использования незарегистрированного препарата при тяжелой патологии на пациентах с HD, а в Соединенных Штатах Америки (US) и Канаде проводится открытое долгосрочное исследование безопасности. Начиная с 1 мая 2013 года в клинических исследованиях придопидина участвуют 853 пациента с HD, причем 621 пациент получает придопидин в дозах от 20 до 90 мг в день.

Проводят три рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований в параллельных группах для изучения эффективности и безопасности придопидина у пациентов с HD. В исследовании ACR16C007 определяют эффективность придопидина, вводимого в дозе 44 мг один раз в день (QD), у 58 пациентов. Затем планируют "рандомизированное исследование болезни Хантингтона ACR16" (HART) (ACR16C009), чтобы определить зависимость доза-ответ для придопидина в 3 разных суточных дозах (10, 22,5 и 45 мг два раза в день [bid]) у 227 пациентов на протяжении 12 недель лечения. Параллельно проводят "Многонациональное европейское многоцентровое исследование болезни Хантингтона ACR16" (MermaiHD) (ACR16C008) с целью определения эффективности и безопасности введения 45 мг раз в сутки и два раза в сутки на протяжении более 26 недель лечения у 437 пациентов.

Исследование HART (ACR16C009) демонстрирует дозо-зависимую эффективность придопидина при лечении двигательных симптомов HD, измеряемую с использованием модифицированной оценки двигательной способности (mMS) и общей оценки двигательной способности (TMS) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS). В исследованиях HART и MermaiHD (ACR16C008) показано наличие тенденции влияния дозы 45 мг bid на mMS, которое не достигает предварительно заданных критериев значимости. Однако в исследованиях HART и MermaiHD получены статистически значимые результаты в отношении TMS. Наблюдаемое влияние на двигательные функции согласуется с предполагаемым механизмом действия придопидина. UHDRS-TMS и ее подшкалы используют в клинических исследованиях влияния других соединений на HD. Эффект, величина которого составляет от 2,8 до 3 пунктов по шкале UHDRS-TMS (по сравнению с исходным уровнем, составляющим

от 34 до 43 пунктов в экспериментальных группах, участвующих в исследованиях MermaiHD [ACR16C008] и HART [ACR16C009]), сравним с эффектом, наблюдаемым в базовом исследовании тетрабеназина TETRA-HD, который является единственным утвержденным FDA средством для лечения симптомов болезни Хантингтона (особенно хореи). Кроме того, он сопоставим с эффектом, который предполагается достичь в других крупных исследованиях лекарственных средств, направленных на облегчение двигательных симптомов HD, а именно в исследованиях RID-HD и TREND-HD:

базовое исследование тетрабеназина (103004/TETRA-HD), единственного утвержденного Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарств (FDA) средства для лечения симптомов HD (особенно хореи), демонстрирует улучшение с пограничной значимостью 3,3 пункта по шкале UHDRS-TMS ($p=0,075$; при исходном уровне от 45 до 47 пунктов). Улучшение, вызванное введением тетрабеназина, полностью относится к улучшению хореи, а значимое влияние на другие двигательные функции не наблюдается. Исследование было предпринято с целью обнаружения улучшения на 2,7 пунктов в общей оценке хореи (составляющей элементы хореи на шкале TMS) и нейтрального влияния на другие элементы UHDRS-TMS. (Группа по исследованию болезни Хантингтона 2006).

В исследовании рилузола RID-HD предполагается обнаружить эффект такой же величины (2,8 пунктов по общей шкале хореи). (Группа по исследованию болезни Хантингтона 2003).

В исследовании этилэйкозапентаеновой кислоты TREND-HD используют в качестве первичного конечного показателя модифицированную версию UHDRS-TMS (TMC-4, охватывающую хорею, дистонию и зрительное слежение). Исследование предпринимается с целью обнаружения эффекта величиной от 2,7 до 3,2 (в зависимости от длины повтора цитозина-аденозин-гуанин [CAG]). (Группа по исследованию болезни Хантингтона 2008).

В плацебо-контролируемых исследованиях придопидина (ACR16C007, MermaiHD [ACR16C008] и HART [ACR16C009]) наиболее частыми неблагоприятными явлениями (AE) у пациентов с HD являются падение, диарея, тошнота, назофарингит и хорея Хантингтона. Придопидин, как правило, хорошо переносится и имеет профиль AE, аналогичный плацебо. Помимо преходящего увеличения частоты пульса и уровня пролактина в плазме, клинически значимые изменения или тенденции к изменению жизненно важных функций и/или лабораторных показателей не наблюдаются. Анализ электрокардиограммы (ЭКГ), включающий в себя анализ реполяризации сердечных клеток, демонстрирует отсутствие клинически значимого влияния придопидина на ЭКГ у больных с HD. В целом частоты AE и серьезных неблагоприятных явлений (SAE) сходны в группе, получающей плацебо (58,6 и 5,2%), и в объединенной группе, получающей активное средство (61,2 и 4,9%). Проценты пациентов, прервавших терапию, также сходны в группе, получающей плацебо, и в группе, получающей активное средство (8,2 и 9,2%). У четырех пациентов наблюдались AE с летальным исходом; 2 пациента получали плацебо и 2 пациента получали придопидин. Летальный исход среди пациентов, получающих придопидин, оценивают как не связанный с исследуемым препаратом.

Безопасность при длительном применении анализируют в 2 открытых дополнительных исследованиях (завершенное ACR16C008-OLP и продолжающееся ACR16C015-open HART). Как правило, профили безопасности в открытых дополнительных исследованиях подобны профилям, наблюдающимся в предыдущих рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях придопидина. На сегодняшний день (июнь 2013) в открытых дополнительных исследованиях MermaiHD и HART зарегистрировано 5 случаев летального исхода. Случаи смерти среди пациентов, получающих придопидин, считаются не связанными с придопидином (субарахноидальное кровоизлияние, уросепсис, завершенное самоубийство, аспирационная пневмония, смерть по неизвестной причине и инфаркт миокарда).

Клинические фармакологические исследования.

Придопидин относительно быстро и почти полностью поглощается после перорального введения, причем индивидуальная максимальная концентрация (C_{max}) достигается в диапазоне от 0,5 до 4 ч после введения (в среднем от 1,25 до 2 ч). Прием пищи не влияет на степень поглощения придопидина.

После поглощения придопидин выводится частично с мочой и частично путем печеночного метаболизма (в основном, через путь цитохрома P450 [CYP] 2D6), со средним периодом полужизни ($t_{1/2}$), составляющим примерно 10 ч в равновесном состоянии. Среди быстрых метаболизаторов (ЕМ) придопидин метаболизируется CYP2D6 до 1 основного метаболита (TV-45065, ранее известного как ACR30); вклад других ферментных путей не представляется значительным. И наоборот, медленные метаболизаторы (РМ) участвуют в почечной экскреции как основном пути выведения.

В специальных исследованиях РК определяют значения C_{max} и AUC, которые после введения одной дозы *bid* для РМ примерно в 1,6 и 2,8 раза выше, чем для ЕМ соответственно. Однако в равновесном состоянии это различие уменьшается до 1,3 как для C_{max} , так и для AUC. Популяционная РК-модель подтверждает, что вследствие автоингибирования CYP2D6 в механизме, опосредованном ЕМ, значения выведения посредством ЕМ и РМ приближаются друг к другу в равновесном состоянии, однако они по-прежнему существенно различаются (9,22 л/ч или 6,30 л/ч у типичного ЕМ-или РМ-индивидуума с массой тела 60 кг). Вследствие указанного автоингибирования CYP2D6 доля метаболизированного соединения уменьшается после введения нескольких доз и почечное выведение становится более важным механизмом, чем полиморфный метаболизм CYP2D6. Почечный клиренс придопидина в равновесном со-

стоянии варьирует от 90 до 116 мл/мин, что также соответствует скорости клубочковой фильтрации.

В специальных исследованиях РК определяют значения C_{max} и AUC, которые после введения одной дозы bid для РМ примерно в 1,6 и 2,8 раза выше, чем для ЕМ соответственно. Однако в равновесном состоянии это различие уменьшается до 1,3 как для C_{max} , так и для AUC.

Популяционная РК-модель подтверждает, что вследствие автоингибирования CYP2D6 в механизме, опосредованном ЕМ, значения выведения посредством ЕМ и РМ приближаются друг к другу в равновесном состоянии, однако они по-прежнему существенно различаются (9,22 или 6,30 л/ч у типичного ЕМ-или РМ-индивидуума с массой тела 60 кг). (Исследуемая популяция 2012). Вследствие указанного автоингибирования CYP2D6 доля метаболизированного соединения уменьшается после введения нескольких доз и почечное выведение становится более важным механизмом, чем полиморфный метаболизм CYP2D6. Почечный клиренс придопидина в равновесном состоянии варьирует от 90 до 116 мл/мин, что также соответствует скорости клубочковой фильтрации.

В исследовании действия многократных нарастающих доз (MAD) (ACR16C018) переносимость и безопасность придопидина, вводимого в дозе от 45 до 90 мг bid в течение 9 дней, определяют на 36 здоровых субъектах. Профиль безопасности придопидина в группах, получающих дозы 45 и 67,5 мг bid , подобен профилю, наблюдаемому в более крупных клинических исследованиях. В целом, наиболее часто встречающиеся АЕ относятся к классам поражений систем и органов (SOC), включающим в себя расстройства нервной системы, расстройства желудочно-кишечного тракта и психические расстройства. Психические симптомы и признаки, такие как ночной кошмар, агрессия, депрессивное настроение, тревога и нарушения сна, регистрируют только при уровне дозы 90 мг bid , и они все считаются связанными с лечением. Частота появления головокружения заметно увеличивается с возрастанием дозы придопидина (50 и 35% в группах индивидуумов, получающих 90 и 67,5 мг bid , соответственно, по сравнению с 11 и 14% в группах, получающих 45 мг bid и плацебо, соответственно). В исследовании действия многократных нарастающих доз (MAD) доза 90 мг bid считается максимально переносимой дозой (MTD).

Влияние придопидина на длительность интервала QT, которое может иметь клиническое значение, наблюдают на здоровых субъектах. Результаты исследования ACR16C018 демонстрируют дозозависимое увеличение скорректированного по Фридерiku интервала QT (QTcF), со средним скорректированным по плацебо изменением на 9-й день по сравнению с исходным уровнем QTcF ($\Delta\Delta QTcF$) до 24,8 мс в группе, получающей дозу 90 мг bid , наблюдаемым через 1 ч после получения утренней дозы исследуемого препарата, что соответствует времени, необходимому для достижения C_{max} .

После многократного введения 45, 67,5 и 90 мг bid здоровым субъектам видно, что площадь под кривой (AUC) концентрация-время и C_{max} пропорциональны дозе. Информация по более высоким дозам отсутствует, однако предполагается существование линейной фармакокинетики (РК) вследствие низкой вероятности насыщения абсорбции при пероральном введении (в среднем 98% абсолютная биодоступность) и низкой вероятности основного пути выведения в равновесном состоянии (пассивная почечная экскреция неизмененного лекарственного средства).

В исследовании с участием здоровых добровольцев с легкой или умеренной почечной недостаточностью показано, что легкая почечная недостаточность не влияет на фармакокинетику придопидина в равновесном состоянии; однако у индивидуумов с умеренной почечной недостаточностью наблюдаются более высокие значения AUC и C_{max} в равновесном состоянии, чем у здоровых индивидуумов. Исследования на пациентах с печеночной недостаточностью не проводились, а РМ представляют наихудший сценарий для печеночной недостаточности.

Придопидин является субстратом CYP2D6 и, следовательно, можно ожидать наличия РК взаимодействий с препаратами, которые ингибируют CYP2D6, хотя и не более чем ожидается от РМ. Поскольку придопидин также является сильным ингибитором CYP2D6, можно предположить наличие межлекарственных взаимодействий с совместно вводимыми субстратами CYP2D6.

Лекарственные средства и дозы.

Исследования MermaiHD (ACR16C008) и HART (ACR16C009) демонстрируют, что доза придопидина 45 мг bid связана с улучшением в UHDRS-TMS (примерно на 3 пункта по сравнению с плацебо) и ее двигательных подшкалах, при отсутствии ухудшения других признаков болезни (познавательная способность, поведение и функциональная способность). Однако посредством определения функциональных и глобальных критериев невозможно показать, что величина влияния придопидина на двигательные симптомы имеет клиническое значение для пациента. В целом придопидин, как правило, является безопасным и переносимым для пациентов с HD в исследуемых дозах до 45 мг bid .

Следует отметить, что в исследовании MAD (ACR16C018) показано, что помимо увеличения длительности QT, которое может иметь клиническое значение, доза 90 мг bid связана с более частыми АЕ, в частности, с головокружением и психиатрическими событиями. Психиатрические события включают в себя ночной кошмар, агрессию, депрессивное настроение, беспокойство и нарушения сна. В исследовании MAD дозу 112,5 мг не используют.

Переносимость и неблагоприятные явления.

В исследовании MAD (ACR16C018) переносимость и безопасность придопидина в дозе от 45 до 90 мг bid , вводимой в течение 9 дней, изучают на 36 здоровых субъектах. Профиль безопасности придо-

пидина в группах, получающих дозы 45 и 67,5 мг bid, аналогичен профилю, наблюдаемому в более крупных клинических исследованиях. В целом, наиболее часто описываемые АЕ относятся к SOC, включающим в себя расстройства нервной системы, желудочно-кишечные расстройства и психические расстройства. Большинство АЕ определяют как легкие. В исследовании MAD дозу 90 мг bid считают MTD.

Пример 1: Фаза 11. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, проводимое с целью определения безопасности и эффективности придопидина, вводимого в дозах 45, 67,5, 90 и 112,5 мг два раза в день для симптоматического лечения пациентов с болезнью Хантингтона, по сравнению с плацебо.

Цель и задачи исследования.

В настоящем исследовании определяют влияние 4 доз придопидина (45, 67,5, 90 и 112,5 мг bid) на улучшение двигательной функции у пациентов с HD после 12 недель лечения по сравнению с плацебо, а также зависимость доза-ответ. В данном исследовании эффективность и зависимость доза-ответ придопидина в дозе от 45 до 112,5 мг bid в отношении улучшения двигательной функции у пациентов с HD после 12 недель лечения определяют с использованием UHDRS-TMS.

В исследовании также определяют эффект и зависимость доза-ответ после 12 недель лечения придопидином по разным функциональным шкалам, включающим в себя:

шкалу оценки состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц (CIBIC-Plus),

шкалу оценки физической нетрудоспособности (PDS),

оценку функционирования (FA) UHDRS.

Другие цели включают в себя:

определение безопасности и переносимости диапазона доз придопидина у пациентов с HD на протяжении 12 недель лечения,

анализ РК придопидина в исследуемой выборке пациентов,

исследование взаимосвязи воздействия придопидина и итоговых показателей (таких как клиническая эффективность и показатели токсичности).

Дизайн исследования.

Общий дизайн и схема исследования.

Многоцентровое, многонациональное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах проводят, чтобы сравнить эффективность и безопасность придопидина в дозах 45, 67,5, 90 и 112,5 мг bid по сравнению с плацебо при лечении двигательных расстройств у пациентов с HD.

Пациентов распределяют случайным образом по равным группам (1:1:1:1), получающим придопидин в дозе 45, 67,5, 90 или 112,5 мг или плацебо bid в течение 12 недель, включающих в себя 4-недельный период прогрессивного титрования.

Пациентов подвергают скрининговому обследованию в течение периода, составляющего до 2 недель, чтобы определить, подходят ли они для участия в исследовании. Период скрининга включает в себя составление подробной медицинской и психиатрической истории, оценку степени тяжести суицидальных проявлений по шкале Колумбийского университета (C-SSRS), регистрацию ранее принимаемых средств, полное физическое и неврологическое обследование, измерение показателей жизненно важных функций, обычные клинические лабораторные анализы (гематология, биохимия, анализ мочи), анализы сыворотки на беременность (у женщин детородного возраста) и одну ЭКГ в 12 отведениях. Диагностику HD проводят на основании клинических симптомов и наличия ≥ 36 повторов CAG в гене хантингтина. Определяют UHDRS-TMC и UHDRS-IS. Кроме того, в скрининговое обследование включают количественную оценку двигательной функции (Q-Motor) и тест для анализа батарей когнитивных способностей (краткий CAB) (тест на сопоставление символов и цифр [SDMT], тест Струпа на чтение слов, оценку когнитивных функций по краткой Монреальской шкале [MoCA] и тест с построением маршрута B), чтобы заранее ознакомить с ними участников испытаний перед измерением исходных показателей (и таким образом уменьшить практические эффекты). Пациентов, подходящих для участия в испытании, случайным образом распределяют по группам, получающим активное лекарственное средство или плацебо, и титруют в течение первых 4 недель, используя придопидин в дозе от 22,5 мг bid до конечной дозы 45, 67,5, 90 или 112,5 мг bid, в зависимости от экспериментальной группы, в которую они распределены, как подробно описано ниже.

Во время титрования (дни от 0 до 27) пациенты осуществляют 2 визита в исследовательский центр: в 0 день (исходный) и на 14-й день. Кроме того, они участвуют в телефонных разговорах на 6 и 20 день.

Во время первого визита, перед получением первой дозы исследуемого препарата, независимый оценщик составляет Впечатление клинициста о степени тяжести, основанное на интервью (CIBIS), в то время как участвующий в исследовании специалист оценивает тяжесть заболевания по шкале общего клинического впечатления (CGI-S), результаты теста "встать и идти" (TUG), PDS, результаты теста на физическую работоспособность (PPT), UHDRS-TMS, UHDRS-FA, UHDRS-IS, общую способность к функционированию (TFC) по UHDRS, краткий CAB и результаты анализа проблемного поведения - краткой формы (PBA-s). Пациент ставит оценки по Шкале оценки ходьбы при рассеянном склерозе (MSWS-12) и по Шкале оценки качества жизни при HD (HD-QoL), а также определяет Q-Motor. Опреде-

ление CIBIS, UHDRS-TMC, UHDRS-TFC и PDS следует проводить перед определением оценок по другим шкалам. Перед введением первой дозы и через 1-2 ч после введения дозы регистрируют ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами и берут образцы для анализа РК, в которых определяют уровни придопидина и его основного метаболита (TV-45065, ранее называемого ACR30). Образцы для РК собирают после регистрации ЭКГ.

Телефонные звонки на 6 и 20 дни осуществляют, чтобы узнать об АЕ и сопутствующих лекарственных средствах, а также разрешить еженедельное увеличение дозы на следующий день. Во время визита в исследовательский центр на 14 день, перед введением исследуемого средства регистрируют ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами и берут образцы крови для анализа РК и контроля за электролитами; если наблюдается гипокалиемия, введение лекарственного средства прекращают до тех пор, пока не будет достигнут нормальный уровень электролита, поддерживающийся в течение 7 дней. Помимо получения сведений об АЕ и сопутствующих лекарственных средствах определяют показатели жизненно важных функций. Через 1-2 ч после введения дозы снова регистрируют ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами и собирают образцы для анализа РК.

На протяжении периода введения полной дозы (дни от 28 до 84) пациенты осуществляют в общей сложности 4 визита в исследовательский центр в дни 28, 42, 56 и 84 (или во время досрочного прекращения) и телефонный звонок на 35-й день. Во время телефонного разговора на 35 день расспрашивают об АЕ и сопутствующем лечении. При каждом визите в исследовательский центр определяют переменные показатели безопасности, в том числе анализируют ЭКГ в трех повторах перед введением дозы и через 1-2 ч после введения дозы (ЭКГ является необязательной на 56 день) и проводят клинические лабораторные анализы. Кроме того, на 28, 42 и 84 дни берут образцы для РК, в которых определяют уровни придопидина и TV-45065 перед введением первой дозы, через 1-2 ч после введения дозы в исследовательском центре, и на 42 и 84 дни также прежде чем пациент покинет центр. Если сбор образцов для РК и регистрацию ЭКГ проводят в один день, образцы для РК собирают после записи ЭКГ.

Дополнительные анализы ЭКГ в 12 отведениях осуществляют в исследовательском центре, по усмотрению исследователей, через 1-2 ч после получения дневной/суточной дозы для пациентов, у которых после утренней дозы наблюдается увеличение значения QTcF > 50 мс по сравнению с исходным уровнем. Данное дополнительное дневное измерение ЭКГ проводят по соображениям безопасности, поскольку концентрация исследуемого средства может быть во второй половине дня выше, чем утром.

На 28, 56, и 84 дни, помимо анализа безопасности, независимый оценщик определяет CIBIC-Plus, в то время как участвующий в исследовании специалист оценивает UHDRS-TMS, PDS, изменение по шкале общего клинического впечатления (CGI-C), TUG, PPT, UHDRS-FA, UHDRS-TFC, UHDRS-IS, краткий САВ и РВА-s. Пациент ставит оценки по шкалам MSWS-12 и HD-QoL, а также определяет Q-Motor.

Пациенты, осуществившие все плановые визиты, проходят конечные процедуры и анализы во время последнего визита (84 день). Пациенты, которые хотят выйти из исследования до его завершения, проходят процедуры и анализы, запланированные на 84 день, во время своего последнего визита.

Для оценки безопасности осуществляют визит последующего наблюдения через 2 недели после получения последней дозы исследуемого препарата, во время которого проводят анализ ЭКГ в трех повторах (необязательно) и сбор образцов для РК. Во время данного визита также оценивают UHDRS-TMS и Q-Motor.

Схема исследования приведена на фиг. 1.

Первичные и вторичные переменные показатели и конечные критерии.

Первичным переменным показателем и конечным критерием эффективности в данном исследовании является изменение значения UHDRS-TMS (определяемого как сумма оценок всех разделов UHDRS, относящихся к двигательным функциям) на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Вторичные функциональные переменные показатели и конечные критерии эффективности.

В данном исследовании используют следующие вторичные функциональные переменные показатели и конечные критерии эффективности:

общая оценка CIBIC-Plus на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем (определяемая независимым исследователем),

изменение оценки PDS на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение UHDRS-FA на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

другие функциональные переменные показатели и конечные критерии эффективности.

В данном исследовании используют и другие функциональные переменные показатели и конечные критерии эффективности, такие как:

оценка CGI-C на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем (определяемая участвующим в исследовании специалистом и пациентом),

изменение UHDRS-TFC на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение UHDRS-IS на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

эксплораторные/другие переменные показатели и конечные критерии эффективности.

В данном исследовании используют следующие эксплораторные/другие переменные показатели и конечные критерии эффективности.

Общие/функциональные шкалы:

изменение HD-QoL на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,
изменение MSWS-12 на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,
изменение PPT на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Подшкалы TMS:

изменение оценки двигательной способности рук (определяемой как сумма оценок подразделов UHDRS, связанных с постукиванием пальцев, пронацией-супинацией кистей рук и методикой Лурии [тест кулак-рука-ладонь]) на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение оценки походки и равновесия (определяемой как сумма оценок разделов UHDRS, связанных с походкой, тандемной ходьбой и тестом на устойчивость при ретропульсии) на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение UHDRS-mMS (определяемой как сумма оценок разделов UHDRS, связанных с дизартрией, высывыванием языка, постукиванием пальцев, пронацией-супинацией кистей, методикой Лурии, ригидностью, брадикинезией, походкой, тандемной ходьбой и тестом на устойчивость при ретропульсии) на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

процент респондентов, определяемых как пациенты с изменением TMS по сравнению с исходным уровнем, ≤ 0 на 12 неделе.

Другие оценки двигательных функций:

изменение на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем оценок показателей Q-Motor, включающих в себя дигитомотографию (ускоренное постукивание указательным пальцем), дисдиадохомотографию (постукивание кистью в положении пронации/супинации), манумотографию и хореомотографию (усилие захватывания и анализ хореи) и педомотографию (ускоренное постукивание ногой),

изменение результата теста TUG на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Оценки когнитивных/психиатрических показателей:

изменение в кратком САВ на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем: SDMT, тест Струпа на чтение слов, сокращенная шкала MoCA и тест с построением маршрута В,

изменение PBA-s на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

исследуемые лекарственные средства и дозировка,

исследуемое лекарственное средство (придопидин и соответствующее плацебо) вводят по описанной ниже и приведенной в табл. 1 схеме.

Исследуемый продукт и дозировка.

Придопидин (в виде гидрохлорида придопидина) вводят в белой твердой желатиновой капсуле, размер 2, содержащей 45 мг придопидина, и в белой твердой желатиновой капсуле, размер 4, содержащей 22,5 мг придопидина.

Недели 1-4: период титрования.

Пациенты, случайным образом распределенные в группу лечения, получающую 45 мг придопидина bid.

Пациенты получают 1 капсулу, содержащую 22,5 мг придопидина, 1 капсулу, содержащую 22,5 мг плацебо, и 1 капсулу, содержащую 45 мг плацебо bid (22,5 мг bid означает, что общая суточная доза придопидина составляет 45 мг).

Пациенты, случайным образом распределенные в группу лечения, получающую 67,5 мг придопидина bid.

Недели 1 и 2: пациенты получают 1 капсулу, содержащую 22,5 мг придопидина, 1 капсулу, содержащую 22,5 мг плацебо, и 1 капсулу, содержащую 45 мг плацебо bid (22,5 мг bid означает, что общая суточная доза придопидина составляет 45 мг).

Недели 3 и 4: пациенты получают 1 капсулу, содержащую 45 мг придопидина и 2 капсулы, содержащие 22,5 мг плацебо bid (45 мг bid означает, что общая суточная доза придопидина составляет 90 мг).

Таблица 1. Введение дозы (капсулы вводят два раза в день, чтобы достичь общую суточную дозу)

Лечение	Период титрования				Период получения полной дозы
	1 неделя	2 неделя	3 неделя	4 неделя	5-12 недели
Придопидин, 45 мг bid	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×45 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=90 мг)
Придопидин, 67,5 мг bid	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×45 мг придопидина 2×22,5 мг плацебо (TDD=90 мг)	1×45 мг придопидина 2×22,5 мг плацебо (TDD=90 мг)	1×22,5 мг придопидина 1×45 мг придопидина 1×45 мг плацебо (TDD=135 мг)
Придопидин, 90 мг bid	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×45 мг придопидина 2×22,5 мг плацебо (TDD=90 мг)	1×45 мг придопидина 1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо (TDD=135 мг)	1×45 мг придопидина 1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо (TDD=135 мг)	2×45 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо (TDD=180 мг)
Придопидин, 112,5 мг bid	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×45 мг придопидина 2×22,5 мг плацебо (TDD=90 мг)	1×45 мг придопидина 1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо (TDD=135 мг)	1×45 мг придопидина 2×22,5 мг придопидина (TDD=180 мг)	1×22,5 мг придопидина 2×45 мг придопидина (TDD=225 мг)
Плацебо	2×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо	2×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо	2×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо	2×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо	1×22,5 мг плацебо 2×45 мг плацебо

Пациенты, случайным образом распределенные в группу лечения, получающую 90 мг придопидина bid.

Неделя 1: пациенты получают 1 капсулу, содержащую 22,5 мг придопидина, 1 капсулу, содержащую 22,5 мг плацебо, и 1 капсулу, содержащую 45 мг плацебо bid (22,5 мг bid означает, что общая суточная доза придопидина составляет 45 мг).

Неделя 2: пациенты получают 1 капсулу, содержащую 45 мг придопидина, и 2 капсулы, содержащие 22,5 мг плацебо bid (45 мг bid означает, что общая суточная доза придопидина составляет 90 мг).

Недели 3 и 4: пациенты получают 1 капсулу, содержащую 45 мг придопидина, 1 капсулу, содержащую 22,5 мг придопидина, и 1 капсулу, содержащую 22,5 мг плацебо bid (67,5 мг bid означает, что общая суточная доза придопидина составляет 135 мг).

Пациенты, случайным образом распределенные в группу лечения, получающую 112,5 мг придопидина bid.

Неделя 1: пациенты получают 1 капсулу, содержащую 22,5 мг придопидина, 1 капсулу, содержащую 22,5 мг плацебо, и 1 капсулу, содержащую 45 мг плацебо bid (22,5 мг bid означает, что общая суточная доза придопидина составляет 45 мг).

Неделя 2: пациенты получают 1 капсулу, содержащую 45 мг придопидина, и 2 капсулы, содержащие 22,5 мг плацебо bid (45 мг bid означает, что общая суточная доза придопидина составляет 90 мг).

Неделя 3: пациенты получают 1 капсулу, содержащую 45 мг придопидина, 1 капсулу, содержащую 22,5 мг придопидина, и 1 капсулу, содержащую 22,5 мг плацебо bid (67,5 мг bid, общая суточная доза 135 мг придопидина).

Неделя 4: пациенты получают 1 капсулу, содержащую 45 мг придопидина, и 2 капсулы, содержащие 22,5 мг придопидина, (90 мг bid означает, что общая суточная доза придопидина составляет 180 мг).

Недели 5-12: период введения полной дозы.

Пациенты, случайным образом распределенные в группу лечения, получающую 45 мг придопидина bid, получают 1 капсулу, содержащую 45 мг придопидина, 1 капсулу, содержащую 22,5 мг плацебо, и 1

капсулу, содержащую 45 мг плацебо bid (общая суточная доза составляет 90 мг).

Пациенты, случайным образом распределенные в группу лечения, получающую 67,5 придопидина bid, получают 1 капсулу, содержащую 45 мг придопидина, 1 капсулу, содержащую 22,5 мг придопидина, и 1 капсулу, содержащую 45 мг плацебо bid (общая суточная доза составляет 135 мг).

Пациенты, случайным образом распределенные в группу лечения, получающую 90 мг придопидина bid, получают 2 капсулы, содержащие 45 мг придопидина, и 1 капсулу, содержащую 22,5 мг плацебо bid (общая суточная доза составляет 180 мг).

Пациенты, случайным образом распределенные в группу лечения, получающую 112,5 мг придопидина bid, получают 2 капсулы, содержащие 45 мг придопидина, и 1 капсулу, содержащую 22,5 мг придопидина, bid (общая суточная доза составляет 225 мг).

Другие исследуемые лекарственные средства и дозировки.

Плацебо вводят в белых твердых желатиновых капсулах, которые соответствуют капсулам, содержащим 22,5 или 45 мг придопидина, но не содержат активный ингредиент, а содержат только наполнители (силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза и стеарат магния).

Пациенты, случайным образом распределенные в группу, получающую плацебо, на протяжении всего периода исследования получают 3 капсулы bid, т.е. 3 капсулы утром и 3 капсулы после полудня (через 7-10 ч после утренней дозы). В день последнего визита дневную дозу не принимают (день 84/досрочное завершение).

Недели 1 до 4: период титрования.

Пациенты, случайным образом распределенные в группу, получающую плацебо, получают 2 капсулы, содержащие 22,5 мг плацебо, и 1 капсулу, содержащую 45 мг плацебо bid.

Недели 5 до 12: период введения полной дозы.

Пациенты, случайным образом распределенные в группу, получающую плацебо, получают 2 капсулы, содержащие 45 мг плацебо, и 1 капсулу, содержащую 22,5 мг плацебо bid.

В табл. 2 приведены используемые в исследовании процедуры и анализы, а также время их проведения.

Таблица 2. Используемые в исследовании процедуры и анализы

Таблица 2. Периоды времени в исследовании процедуры и анализы												
		Период титрования				Период введения полной дозы						
Визит	V0	V1	TC	V2	TC	V3	TC	V4	V5	V6	V7	
День	От -14 до -1	0	6	14±3	20	28±4	35±3	42±5	56±5	84±7	98±7	
Процедуры и анализы	Скрининг	BL	W1	W3	W3	W5	W6	W7	W9	W12/ досрочное завершение	Последующее наблюдение	Внеплановый визит
Визит в исследовательский центр	X	X		X		X		X	X	X	X	X
Телефонный звонок			X		X		X					
Информированное согласие	X											
Демография	X											
Медицинская и психиатрическая история	X											
История ранее получаемых лекарств	X											
Критерии включения и исключения ^a	X	X										
Рандомизация		X										

Клинические лабораторные анализы (гематология и биохимия)	X	X		X ^b		X		X	X	X	X	X
Анализ мочи	X	X				X		X	X	X	X	X
Тест на беременность (для женщин детородного возраста) ^c	X					X			X	X	X	X
Полное физическое и неврологическое обследование, в том числе взвешивание (рост измеряют только в период скрининга)	X			X		X		X	X	X	X	X
ЭКГ	X ^d	X ^e		X ^e		X ^e		X ^e	X ^f	X ^e	X ^f	X
Измерение показателей жизненно важных функций	X	X		X		X		X	X	X	X	X
C-SSRS (исходная версия)	X											
C-SSRS (версия от последнего визита)		X				X		X	X	X		
		Период титрования					Период введения полной дозы					
Визит	V0	V1	TC	V2	TC	V3	TC	V4	V5	V6	V7	
День	От -14 до -1	0	6	14±3	20	28±4	35±3	42±5	56±5	84±7	98±7	
Процедуры и анализы	Скрининг	BL	W1	W3	W3	W5	W6	W7	W9	W12/ досрочное завершение	Последующее наблюдение	Внеплановый визит
Взятие образца крови для генетического анализа ^h	X											
UHDRS-TMS	X	X ⁱ				X ⁱ			X ⁱ	X ⁱ	X	
UHDRS-FA		X				X			X	X		
UHDRS-TFC		X ⁱ				X ⁱ			X ⁱ	X ⁱ		
UHDRS-IS	X	X				X			X	X		
PBA-s		X				X			X	X		
CIBIS		X ⁱ										
CIBIS-Plus						X ⁱ			X ⁱ	X ⁱ		
PDS		X ⁱ				X ⁱ			X ⁱ	X ⁱ		
PPT		X				X			X	X		
CGI-S		X										
CGI-C						X			X	X		
HD-QoL		X				X			X	X		
MSWS-12		X				X			X	X		
Оценки Q-Motor ¹	X	X				X			X	X	X	
Тест TUG		X				X			X	X		
Анализ батарей когнитивных способностей ^c	X	X				X			X	X		
Сбор образцов крови для определения концентрации лекарства ¹		X		X		X		X		X	X	X
Сбор информации о неблагоприятных явлениях		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сбор информации о сопутствующих лекарствах		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Визит	V0	Период титрования				Период введения полной дозы					V7	
		V1	ТС	V2	ТС	V3	ТС	V4	V5	V6		
День	От -14 до -1	0	6	14±3	20	28±4	35±3	42±5	56±5	84±7	98±7	
Процедуры и анализы	Скрининг	BL	W1	W3	W3	W5	W6	W7	W9	W12/ досрочное завершение	Последующее наблюдение	Внеплановый визит
Анализ переносимости исследуемого лекарственного средства перед повышением дозы (если оно имеет место)		X	X	X								
Распределение/сбор исследуемого лекарства		X		X		X			X	X		
Проверка соблюдения пациентом требований исследования		X		X		X		X	X	X		
Введение исследуемого лекарства ^m		→										

Условные обозначения:

^a - критерии включения/исключения должны быть определены при скрининге и рассмотрены на 0 день, перед случайным распределением пациента,

^b - только электролиты,

^c - во время скринингового обследования проводят анализ сыворотки на беременность; в последующие моменты времени проводят анализ мочи на беременность,

^d - регистрируют одну ЭКГ. Если во время скрининга получают результаты, свидетельствующие об удлинненном интервале QTcF (определяемом как интервал QTcF>450 мс для мужчин, или >470 мс для женщин), то ЭКГ повторяют дважды, и среднее от 3 измерений, проведенных во время скрининга, используют для определения пригодности пациента для участия в исследовании,

^e - ЭКГ регистрируют с тремя повторами перед введением дозы и через 1-2 ч после введения дозы. Если ЭКГ регистрируют в один день со сбором образцов для РК, ЭКГ регистрируют до сбора образцов для РК. Дополнительные анализы ЭКГ в 12 отведениях проводят в исследовательском центре, по усмотрению исследователя, через 1-2 ч после получения дневной суточной дозы для пациентов, у которых после утренней дозы наблюдается увеличение значения QTcF>50 мс по сравнению с исходным уровнем.

^f - ЭКГ на 56 день является необязательной, ее регистрируют по усмотрению исследователя, если существуют клинические обстоятельства, которые оправдывают проведение дополнительной ЭКГ, например существующий ранее эпизод гипокалиемии у пациента при отсутствии удлинения QT

^g - ЭКГ не обязательно регистрировать во время визита последующего наблюдения, однако ее измеряют для всех пациентов с существующей проблемой сердечной деятельности и/или с изменением QTc по сравнению с исходным уровнем,

^h - в том числе анализ CAG, статуса по цитохрому P450 2D6, генетического синдрома удлиненного интервала QT (определяют только для пациентов, у которых после введения исследуемого препарата наблюдается увеличение длительности QT, приводящее к прекращению участия в исследовании), или любые другие генетические анализы, связанные с ответом на придопидин, или с болезнью Хантингтона

ⁱ - анализируют в первую очередь,

^j - включающие в себя оценки дигитомотографии (ускоренное постукивание указательным пальцем), дисдиадохомотографии (удары кистью в положении пронации/супинации), манумотографии и хореомотографии (усилие захватывания и анализ хореи) и педомотографии (ускоренное постукивание ногой),

^k - включает в себя тест на сопоставление символов и цифр, тест Струпа на чтение слов, краткую Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций и тест с построением маршрута В,

^l - во время первого визита и на 14 и 28 дни образцы для определения уровней придопидина и метаболита TV-45065 собирают до введения первой дозы и через 1-2 ч после введения дозы в исследовательском центре. На 42 и 84 дни образцы собирают перед введением первой дозы, через 1-2 ч после введения дозы в исследовательском центре, и прежде чем пациент покинет центр. Если сбор указанных образцов и регистрацию ЭКГ проводят в один день, образцы для РК собирают после записи ЭКГ. При визите последующего наблюдения собирают 1 образец для РК. При появлении SAE в ближайшее время проводят дополнительный сбор образцов для РК,

^m - каждый пациент получает 3 капсулы два раза в день (bid), т.е. 3 капсулы утром и 3 капсулы после полудня (через 7-10 ч после утренней дозы), на протяжении всего периода исследования. Исследуемый препарат не принимают во время визита досрочного прекращения. При визитах в исследовательский центр утреннюю дозу принимают в указанном центре.

Процедуры скрининга и включения в исследование (визит 0).

Визит скринингового обследования (визит 0) осуществляют не более чем за 2 недели до исходного визита. При визите скринингового обследования проводят следующие процедуры:

получение письменного информированного согласия перед проведением любых других связанных с исследованием процедур,

анализ критериев включения/исключения,

анализ медицинской и психиатрической истории,

анализ истории приема лекарственных средств,

сбор демографической информации,

клинические лабораторные анализы (гематология, биохимия, анализ мочи),

анализ сыворотки на беременность, только для женщин детородного возраста,

измерения показателей жизненно важных функций,

ЭКГ в 12 отведениях (одна); если во время скрининга получают результаты, свидетельствующие об удлинённом интервале QTcF (определяемом как интервал QTcF > 450 мс), то ЭКГ повторяют дважды, и среднее от 3 измерений, проведенных во время скрининга, используют для определения пригодности пациента для участия в исследовании полное физическое и неврологическое обследование (в том числе определение роста и массы),

C-SSRS (исходная версия),

UHDRS-TMC и UHDRS-IS,

оценки Q-Motor,

краткие тесты CAB (SDMT, тест Струпа на чтение слов, сокращенная шкала MoCA и тест с построением маршрута B),

сбор образцов крови для потенциальных генетических анализов,

информирование пациентов о связанных с исследованием ограничениях и требованиях к их соблюдению.

Процедуры, проводимые во время исходного визита (визит 1).

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения/исключения, определяемым в процессе скрининга (визит 0), осуществляют визит 1, во время которого проводят определение исходных значений. Во время исходного визита, перед введением дозы в исследовательском центре проводят следующие процедуры:

анализ критериев включения/исключения,

измерение показателей жизненно важных функций,

сбор информации об АЕ,

сбор информации о сопутствующих лекарственных средствах,

клинические лабораторные анализы (гематология, биохимия, в том числе анализ на электролиты, анализ мочи); результаты анализов на электролитов должны быть готовы до введения дозы,

ЭКГ в 12 отведениях с тремя повторами,

C-SSRS (версия от последнего визита),

UHDRS-TMC, UHDRS-FA, UHDRS-TFC, UHDRS-IS,

CGI-S,

CIBIS, проводимая независимым оценщиком,

PDS,

Тест TUG,

PPT,

HD-QoL,

MSWS-12,

оценки Q-Motor,

краткие тесты CAB (SDMT, тест Струпа на чтение слов, сокращенная шкала MoCA и тест с построением маршрута B),

PBA-s,

получение образца крови объемом 4 мл для анализа лекарственного средства в плазме,

распределение исследуемого лекарственного средства (первая доза, получаемая в исследовательском центре, скорректированная по уровню калия, соответствующему нормальному диапазону),

проверка соблюдения правил исследования.

В процессе исходного визита, после введения первой дозы в исследовательском центре, проводят следующие процедуры:

1) ЭКГ в 12 отведениях с тремя повторами (через 1-2 ч после введения дозы);

2) получение образца крови объемом 4 мл для анализа лекарственного средства в плазме (через 1-2 ч после введения дозы); образцы собирают после записи ЭКГ, но в максимально ближайший к ней момент времени.

Процедуры в период лечения исследуемым средством.

Период титрования (недели от 0 до 4).

Контакт по телефону на 1 и 3 неделе (6 и 20 дни).

Контакт с пациентами по телефону осуществляют на 6 и 20 день, чтобы определить переносимость исследуемого препарата путем оценки АЕ и применения сопутствующего лекарственного средства, и разрешить еженедельное увеличение дозы в период титрования (см. выше), которое осуществляют на следующий день (если есть разрешение).

3 Неделя - 14 день (визит 2).

Во время визита на 14 день (± 3 дня), 3 неделя (визит 2), выполняют следующие процедуры/оценки.

Перед введением лекарственного средства:

опрос по поводу АЕ,

анализ применения сопутствующего лекарственного средства,

клинические лабораторные анализы (только на электролиты); результаты по электролитам должны быть получены до введения лекарственного средства,

полное физическое и неврологическое обследование (в том числе определение массы),

ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами,

измерение показателей жизненно важных функций,

получение образца крови объемом 4 мл для анализа лекарственного средства в плазме (после записи ЭКГ, но в максимально ближайший к ней момент времени),

сбор/распределение исследуемого лекарственного средства,

проверка соблюдения правил исследования,

введение утренней дозы исследуемого препарата (скорректированной по уровню калия, соответствующему нормальному диапазону).

После введения лекарственного средства:

ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами (через 1-2 ч после введения дозы),

получение образца крови объемом 4 мл плазмы для анализа лекарственного средства в плазме через 1-2 ч после введения дозы; образцы для РК собирают после записи ЭКГ, но в максимально ближайший к ней момент времени.

Период введения полной дозы (недели от 5 до 12).

Недели 5, 7 и 9-28, 42 и 56 дни (визиты 3, 4, и 5).

На 28 (± 4 дня), 42 (± 5 дней) и 56 (± 5 дней) дни, недели 5, 7, и 9 (визиты 3, 4 и 5), проводят следующие процедуры/оценки.

Перед введением дозы:

опрос по поводу АЕ,

анализ применения сопутствующего лекарственного средства,

клинические лабораторные анализы (гематология, биохимия, в том числе анализ на электролиты, анализ мочи),

анализ мочи на беременность только для женщин детородного возраста (только на 28 и 56 дни),

полное физическое и неврологическое обследование (в том числе определение массы),

ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами (примечание: ЭКГ на 56 день является необязательной, ее регистрируют по усмотрению исследователя, если существуют клинические обстоятельства, которые оправдывают дополнительную ЭКГ, например существующий ранее эпизод гипокалиемии у пациента при отсутствии удлинения QT),

измерение показателей жизненно важных функций,

C-SSRS (версия от последнего визита),

только на 28 и 42 дни: получение образца крови объемом 4 мл для анализа лекарственного средства в плазме (после записи ЭКГ, но в максимально ближайший к ней момент времени),

сбор/распределение исследуемого лекарственного средства (только на 28 и 56 дни),

проверка соблюдения правил исследования,

введение утренней дозы исследуемого лекарственного средства (скорректированной по уровню калия, соответствующему нормальному диапазону).

После введения лекарственного средства:

ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами (через 1-2 ч после введения дозы) (примечание: ЭКГ на 56 день является необязательной, ее регистрируют по усмотрению исследователя, если существуют клинические обстоятельства, которые оправдывают дополнительную ЭКГ, например существующий ранее эпизод гипокалиемии у пациента при отсутствии удлинения QT),

только на 28 и 42 дни: получение образца крови объемом 4 мл для анализа лекарственного средства в плазме через 1-2 ч после введения дозы; образцы для РК собирают после записи ЭКГ, но в максимально ближайший к ней момент времени,

только на 42 день: получение образца крови объемом 4 мл для анализа лекарственного средства в плазме, прежде чем пациент покинет исследовательский центр.

Кроме того, только на 28 и 56 дни (визиты 3 и 5) выполняют нижеследующие процедуры/оценки для определения эффективности, среди которых в первую очередь оценивают UHDRS-TMS, CIBIC-Plus,

UHDRS-TFC и PDS: CIBIC-Plus, PDS, PPT, UHDRS-TMS, UHDRS-FA, UHDRS-TFC, UHDRS-IS, CGI-C, Тест TUG, HD-QoL, MSWS-12, оценки Q-Motor, краткие тесты CAB (SDMT, тест Струпа на чтение слов, сокращенная шкала MoCA и тест с построением маршрута B) и PBA-s.

Контакт по телефону на 6 неделе (35 день).

Контакт с пациентами по телефону осуществляют на 35 день (± 3 дня), чтобы определить переносимость исследуемого препарата путем оценки АЕ и применения сопутствующего лекарственного средства.

Неделя 12 - день 84 (визит 6) или визит досрочного прекращения.

На 84 день (± 7 дней), 12 неделя (визит 6), или во время визита досрочного завершения выполняют следующие процедуры/оценки.

Перед введением лекарственного средства:

опрос по поводу АЕ,

анализ применения сопутствующего лекарственного средства,

клинические лабораторные анализы (гематология, биохимия в том числе анализ на электролиты, анализ мочи),

анализ мочи на беременность только для женщин детородного возраста,

полное физическое и неврологическое обследование (в том числе определение массы),

ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами,

измерение показателей жизненно важных функций,

C-SSRS (версия от последнего визита),

получение образца крови объемом 4 мл для анализа,

лекарственного средства в плазме (после записи ЭКГ, но в максимально ближайший к ней момент времени),

проверка соблюдения правил исследования,

введение утренней дозы исследуемого лекарственного средства (скорректированной по уровню калия, соответствующему нормальному диапазону) (примечание: во время визита досрочного прекращения исследуемый препарат не вводят).

После введения лекарственного средства:

ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами (через 1-2 ч после введения дозы),

получение образца крови объемом 4 мл для анализа лекарственного средства в плазме (через 1-2 ч после введения лекарственного средства в исследовательском центре и прежде чем пациент покинет центр [после записи ЭКГ, но в максимально ближайший к ней момент времени]),

сбор исследуемого препарата.

На 84 день (визит 6) выполняют нижеследующие процедуры/оценки для определения эффективности, среди которых в первую очередь оценивают UHDRS-TMS, CIBIC-Plus, UHDRS-TFC и PDS: CIBIC-Plus, PDS, PPT, UHDRS-TMS, UHDRS-FA, UHDRS-TFC, UHDRS-IS, CGI-C, Тест TUG, HD-QoL, MSWS-12, оценки Q-Motor, краткие тесты CAB (SDMT, тест Струпа на чтение слов, сокращенная шкала MoCA и тест с построением маршрута B) и PBA-s. На 84 день/при досрочном прекращении дневную дозу не вводят.

Визит последующего наблюдения.

Существует визит последующего наблюдения через 2 недели после получения последней дозы исследуемого препарата (98 день, ± 7 дней). Во время данного визита выполняют следующие процедуры/оценки: опрос по поводу АЕ, анализ применения сопутствующего лекарственного средства, клинические лабораторные анализы (гематология, биохимия, анализ мочи), анализ мочи на беременность только для женщин, способных к деторождению, полное физическое и неврологическое обследование (в том числе определение массы), необязательно ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами, которую нужно регистрировать для всех пациентов с существующей проблемой сердечной деятельности и/или с изменением QTc по сравнению с исходным уровнем, измерение показателей жизненно важных функций, UHDRS-TMS, оценки Q-motor и сбор образцов крови объемом 4 мл для анализа лекарственного средства в плазме после регистрации ЭКГ.

Процедуры, выполняемые после лечения исследуемым препаратом/прекращения участия.

Если пациенты участвуют в исследовании, соблюдая его протокол, на протяжении по меньшей мере 12 недель двойного слепого лечения, считается, что они завершили участие в исследовании.

Для пациентов, которые завершили или преждевременно прекратили участие в исследовании, проводят окончательные анализы на 12 неделе/во время визита досрочного завершения (визит 6). Для пациентов, которые не выполнили последний визит в течение 7 дней после введения последней дозы исследуемого препарата, оценку эффективности не проводят.

Внеплановые визиты.

Внеплановый визит осуществляется в любое время в ходе исследования по просьбе пациента или по усмотрению исследователя. Дата и причина внепланового визита регистрируются в CRF, как и любые другие полученные данные (например, информация об АЕ, сопутствующих лекарственных средствах и

методах лечения, а также результаты процедур или тестов). При появлении SAE в ближайшее время проводят дополнительный сбор образцов для РК.

Исследуемая выборка.

Исследуемая выборка состоит из пациентов мужского или женского пола в возрасте ≥ 21 лет с массой тела ≥ 50 кг, с диагнозом HD, установленном путем идентификации клинических признаков HD и подтвержденным наличием ≥ 36 повторов CAG в гене хантингтина. HD должна быть диагностирована у пациента в возрасте > 18 лет. Кроме того, пациенты имеют: 1) сумму UHDRS-TMS ≥ 25 пунктов при визите в период скрининга, и 2) независимую оценку (IS) UHDRS $< 90\%$ при визите в период скрининга. Пациенты являются амбулаторными и способны совершать визиты в клинику.

Критерии включения пациентов.

Пациентов включают в исследование только в том случае, если они удовлетворяют всем нижеследующим критериям:

a. Диагноз HD установлен на основе клинических признаков и наличия ≥ 36 повторов CAG в гене хантингтина.

b. Возраст мужчины или женщины составляет ≥ 21 года, а HD появляется после 18 лет.

c. Женщины, способные к деторождению, должны дать согласие на применение надлежащих противозачаточных мер на протяжении всего исследования, в том числе в период последующего наблюдения. Надлежащие противозачаточные меры определяют как соответствующее осуществление эффективного и приемлемого метода контрацепции (применение гормональных средств, внутриматочных устройств или средств двойной барьерной контрацепции, таких как презерватив и диафрагма, диафрагма и спермицидный гель, или спермицидная пена). Абстиненция является приемлемым методом контрацепции. Мужчины должны соглашаться на применение надлежащих противозачаточных мер вместе со своими партнерами (как указано выше) на протяжении всего срока исследования.

d. Масса тела ≥ 50 кг.

e. Сумма оценок UHDRS-TMS ≥ 25 пунктов при визите в период скрининга.

f. Оценка UHDRS-IS ниже 90% при визите в период скрининга.

g. Способны и готовы предоставить письменное информированное согласие перед любой связанной с исследованием процедурой, выполняемой при визите в период скрининга.

h. Согласны предоставить образец крови для генетического анализа (включающего в себя анализ CAG, анализ статуса CYP2D6, генетический анализ на синдром удлинения интервала QT у пациентов, у которых наблюдалось удлинение QT после введения исследуемого препарата, или любые другие генетические анализы, связанные с ответом на придопидин, или с HD) при визите в период скрининга.

i. Готовы и способны принимать лекарственные средства перорально и способны выполнять конкретные процедуры исследования.

j. Являются амбулаторными больными, способными посещать исследовательский центр, и оцениваются исследователем, как способные продолжать посещения на протяжении исследования.

k. Наличие ухаживающего за пациентом лица, информатора или члена семьи, готового сопровождать пациента в клинику во время визитов в период исследования для получения оценок CIBIC-Plus и HD-QoL.

l. У пациентов, принимающих разрешенные антипсихотические средства, антидепрессанты или другие психотропные лекарства, доза лекарства должна оставаться постоянной в течение по меньшей мере 6 недель перед скринингом и на протяжении всего исследования.

Критерии исключения пациентов.

Пациенты не могут участвовать в данном исследовании, если они удовлетворяют одному из следующих критериев:

a. Наличие удлиненного интервала QTcF (определяемого как интервал QTcF > 450 мс для мужчин и > 470 мс для женщин) при визите в период скрининга, или при исходном визите. Если в период скрининга получают данные, свидетельствующие об удлинении интервала QTcF по сравнению с исходным (однократным) измерением, то ЭКГ повторяют дважды, и среднее от 3 измерений, проведенных в период скрининга, используют для определения пригодности пациента для участия в исследовании.

b. Наличие клинически значимой болезни сердца при визите в период скрининга.

c. Наличие истории синдрома удлиненного QT или первой степени данного состояния.

d. Наличие истории эпилепсии или судорог в течение последних 5 лет.

e. Наличие других серьезных медицинских заболеваний (включающих в себя, без ограничения, неконтролируемую гипертонию, заболевания дыхательных путей, такие как тяжелая форма астмы, заболевания печени, заболевания почек, СПИД, нестабильные психиатрические или другие неврологические расстройства), которые по мнению исследователя могут подвергать пациента риску в случае его участия в исследовании, или могут влиять на результаты исследования, или на способность пациента участвовать в исследовании.

f. Наличие при визите в период скрининга в сыворотке пациентов уровней калия, магния и/или кальция, не попадающих в диапазон нормальных значений, установленный центральной лабораторией.

g. Прием лекарственных средств (в течение последних 6 недель перед скринингом), которые заведомо удлиняют интервал QT, или наличие состояния, которое может потребовать приема таких средств во время исследования, где указанные средства включают в себя, без ограничения, неразрешенные антипсихотические средства, трициклические антидепрессанты и/или антиаритмические средства класса I.

h. Прием лекарственных средств (в течение последних 6 недель перед скринингом), которые метаболизируются CYP2D6 и могут уменьшать судорожный порог.

i. Рассчитанный по уравнению Кокрофта-Голта клиренс креатинина в период скрининга <60 мл/мин.

j. Наличие любого клинически значимого аномального лабораторного результата скрининга, который по мнению исследователя влияет на пригодность пациента для участия в исследовании, или может подвергать пациента риску в случае его/ее участия в исследовании.

k. Наличие алкогольной и/или лекарственной зависимости (в течение 6 месяцев перед скринингом), установленной с использованием критериев химической зависимости, описанных в Руководстве по диагностике и статистике - четвертое издание, пересмотренное (DSM-IV TR).

l. Наличие активного суицидального мышления, характеризующегося оценкой наиболее тяжелых мыслей о самоубийстве 4 (активные суицидальные мысли с некоторыми намерениями к действию, без конкретного плана) или 5 (активные суицидальные мысли с конкретным планом и намерением) по шкале C-SSRS.

m. Наличие известного риска внутримозгового события или истории инсульта или кровоизлияния.

n. Беременные или кормящие женщины.

o. Известная аллергия на любые ингредиенты исследуемого препарата или плацебо (придопидин, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, стеарат магния).

p. Предыдущий прием придопидина.

q. Лечение тетрабеназином в течение 6 недель скрининга, проводимого в рамках данного исследования.

г. Лечение любым экспериментальным препаратом в течение 6 недель скрининга, или планирование пациентом участия в другом клиническом исследовании по разработке любого экспериментального препарата во время данного исследования.

Критерии и процедуры прекращения участия.

Каждый пациент имеет право отказаться от исследуемого препарата в любое время. Каждый исследователь имеет право прекратить прием пациентом исследуемого препарата в случае сопутствующего заболевания, АЕ, беременности, или по другим причинам, касающимся здоровья или благополучия пациента, или при отсутствии взаимодействия.

Если пациент решает прекратить участие после введения исследуемого препарата (препаратов), или если исследователь решает вывести пациента из исследования, прилагаются все усилия, чтобы завершить и описать все наблюдения до момента выхода. При выходе пациента из исследования проводят полное конечное обследование и приводят объяснение того, почему пациент прекращает участие в исследовании, или выводится из исследования.

Замену пациента, который был включен в исследование, но не завершил его, не производят.

Лечение пациентов.

Введение исследуемых лекарственных средств.

После исходного визита пациентов случайным образом распределяют в 1-4 группы, получающие придопидин, или в группу, получающую плацебо. Каждый день перорально вводят шесть капсул (с водой); 3 капсулы утром и 3 капсулы после полудня (через 7-10 ч после утренней дозы). Капсулы принимают с пищей или без пищи. После титрования пациенты продолжают исследование в своей группе дозирования.

Каждая упаковка лекарственного средства содержит 3 бутылки с разной маркировкой, содержащие исследуемый препарат, и предоставляется пациентам для приема дома или в исследовательском центре, если прием препарата совпадает с визитом, входящим в программу исследования.

Принимаемые ранее и сопутствующие схемы лечения или лекарственные средства.

Прием лекарств, не запрещенных в исследовании, допускается по усмотрению исследователя. По мере возможности пациенты продолжают прием лекарств, уже назначенных на момент их включения в исследование; изменения дозы и введения новых лекарств избегают, если исследователь не считает это необходимым для оптимального лечения пациента.

Запрещенные субстраты CYP2D6 вводят только через 1 неделю после прекращения приема придопидина (т.е. оставляют 1 неделю на выведение), чтобы обеспечить восстановление фермента.

Если пациент получает запрещенное лечение во время фазы исследования, связанной с рандомизацией, его/ее стимулируют продолжать участие в исследовании и совершать визиты в соответствии с графиком исследования; однако может возникнуть необходимость выведения пациента из режима лечения исследуемым средством. Если пациент отказывается совершать дальнейшие посещения, проводят оценки, запланированные на 12 неделю (84 день)/досрочное прекращение, насколько это возможно (по меньшей мере, пытаются получить информацию об АЕ и сопутствующем лекарственном средстве).

При каждом посещении клиники после визита в период скрининга, исследователь спрашивает пациентов, принимали ли они после предыдущего визита какие-либо лекарства (отличные от исследуемого препарата), в том числе лекарства, продаваемые без рецепта, витамины, травяные или пищевые добавки.

Разрешенные лекарственные средства.

Для пациентов, принимающих разрешенные антипсихотические средства, антидепрессанты, антиаритмические средства, или другие лекарства, дозу лекарства нужно поддерживать постоянной в течение по меньшей мере 6 недель перед скринингом и во время исследования.

Разрешенные антипсихотические средства включают в себя оланзапин, кветиапин, тиотиксен, ацетофеназин, трифлюпромазин, локсапин, тиаприд, хлорпротиксен и бромперидол. Арипипразол, рисперидон и перфеназин разрешаются при условии уменьшения дозы.

Разрешенные антидепрессанты включают в себя венлафаксин, пароксетин, сертралин, дулоксетин, омипрамол (опипрамо), бутриптилин, миансерин, моклобемид, транилципромин, буспирон, бупропион, ребоксетин и дибензепин. Флувоксамин, тримипрамин и миртазапин разрешается при условии уменьшения дозы.

Мексаладин и токаинид представляют собой антиаритмические средства, разрешенные при условии уменьшения дозы.

Разрешенные лекарственные средства, снижающие судорожный порог, включают в себя баклофен, бупропион, ципрофлоксацин, циклоспорин, изониазид, линдан, метилфенидат, метронидазол, пенициллины, теофиллин, амантадин, морфин, бупренорфин, дифеноксилат, альфентанил, фентанил, ремифентанил, мептазиол и петидин.

Запрещенные лекарственные средства.

Антипсихотические препараты.

Зипразидон, клозапин, галоперидол, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, зуклопентиксол, аминазин, палиперидон, илоперидон, флуфеназин, прохлорперазин, трифлуоперазин/трифторперазин, флупентиксол, бенперидол, амисульприд и сульпирид не разрешаются к применению в течение 6 недель скрининга (визит 0) и во время исследования.

Антидепрессанты.

Литий, трициклические/тетрациклические антидепрессанты тразодон, амитриптилин, нортриптилин, имипрамин, дезипрамин, мапротилин, доксефин, кломипрамин, протриптилин и амоксапин, а также ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина циталопрам, эсциталопрам и флуоксетин не разрешаются к применению в течение 6 недель скрининга (визит 0) и во время исследования.

Антиаритмические средства.

Дизопирамид, прокаинамид, хинидин, флекаинид, пропафенон, амиодарон, дофетилид, ибутилид и соталол не разрешаются к применению в течение 6 недель скрининга (визит 0) и во время исследования.

Средства, снижающие судорожный порог.

Мапротилин, дипипанон, дигидрокодеин, метадон, оксикодон, папаверетум, пентазоцин и трамадол не разрешаются к применению в течение 6 недель скрининга (визит 0) и во время исследования.

Другие запрещенные лекарственные средства.

Вследствие способности влиять на удлинение QT или метаболизироваться под действием CYP2D6 с образованием активных метаболитов, следующие препараты не разрешаются к применению в течение 6 недель скрининга (визит 0) и во время исследования: астемизол, терфенадин, азитромицин, эритромицин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, клэритромицин, хлорохин, галофантрин, бепридил, цизаприд, домперидон, дроперидол, левометадил, метадон, кодеин, трамадол, севофлуран и тамоксифен.

Определение общего объема крови.

Рассчитывают общий объем крови, который нужно собрать у каждого пациента, и результаты приводят в табл. 3.

Таблица 3. Общий объем крови, полученный от каждого пациента

Тип анализа	Число собранных образцов	Объем одного образца	Общий объем образцов для анализа
Фармакокинетический	13	4 мл	52 мл
Биохимический анализ сыворотки	8	10,5 мл	84 мл
Гематология	7	3 мл	21 мл
Тестирование CAG	1	4 мл	4 мл
Генотипирование CYP2D6	1	6 мл	6 мл
Всего			167 мл

CAG=цитозин-гуанин-аденозин,

CYP2D6=цитохром P450 2D6.

Анализ эффективности.

Если не указано иначе, анализ эффективности, подробно описанный в нижеследующих разделах, проводят на 0 день (визит 0, исходный), 28 день (визит 3), 56 день (визит 5) и 84 день (визит 6). Оценки UHDRS-TMS и Q-Motor также определяют во время визита последующего наблюдения.

Первичный переменный показатель и конечный критерий.

Первичным переменным показателем и конечным критерием эффективности в данном исследовании является изменение значения UHDRS-TMS (определяемого как сумма оценок всех разделов UHDRS, относящихся к двигательным функциям) на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем.

UHDRS включает в себя широкую оценку признаков, связанных с HD. (Хантингтонская исследовательская группа 1996). Это исследовательский инструмент, разработанный для получения единообразной оценки клинических признаков и течения HD.

Оценка TMS-компонента UHDRS состоит из 31 оценки по 15 пунктам UHDRS, где каждую оценку определяют по 5-бальной шкале от 0 (нормальное состояние) до 4 (максимально аномальное состояние).

Вторичные переменные показатели и конечные критерии эффективности.

Оценка изменения состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц.

Общее изменение в течении HD на 12 неделе определяют с использованием шкалы CIBIS в исходный момент (день 0) и шкалы CIBIC-Plus в последующие моменты времени. CIBIC-Plus (версия ADCS-CGIC) разработана, утверждена и обычно используется в исследованиях лекарств против деменции для лечения болезни Альцгеймера. (Joffres 2000).

Независимый оценщик, единственная роль которого заключается в проведении указанных общих оценок, определяет общую тяжесть заболевания пациента перед началом введения исследуемого препарата. С помощью оценки, известной как CIBIS, пациенту присваивают категорию состояния по 7-бальной шкале Лайкерта от крайне тяжелой HD до отсутствия симптомов HD. При каждом последующем визите, в котором проводят оценку (недели 5, 9 и 12), CIBIC-Plus оценивается тем же независимым оценщиком, у которого отсутствует информация по результатам других оценок или по АЕ, испытываемых пациентом во время исследования (чтобы не исказить оценку CIBIC как меру эффективности, или не демаскировать исследование). Независимому оценщику не разрешается обсуждать состояние пациента с лечащим врачом. Вместо этого независимый оценщик лишь учитывает результаты определения когнитивных, функциональных и поведенческих характеристик пациента, полученных в результате опроса пациента ухаживающим за ним лицом. Затем оценщик сравнивает полученные данные с исходной оценкой. Общее впечатление об изменении по сравнению с исходным уровнем (CIBIC-Plus) оценивают по 7-бальной шкале: 1=явное улучшение; 2=умеренное улучшение; 3=минимальное улучшение; 4=отсутствие изменения; 5=минимальное ухудшение; 6=умеренное ухудшение; 7=явное ухудшение; все оценки приводятся по сравнению с исходным значением. Более высокий балл указывает на ухудшение общей функции. При HD включение данных, предоставляемых ухаживающим лицом, особенно важно для определения общей оценки, поскольку предыдущие исследования показали, что пациентам свойственно ограниченное понимание и признание их дефицитов.

Шкала оценки физической нетрудоспособности.

PDS используют в ходе исследования в качестве меры потери трудоспособности. Пациентов оценивают по шкале от 10 ("фиксированное положение тела, требующее общего ухода гастротомии, катетеризации") до 100 ("норма, отсутствие признаков болезни"). (Myers 1991).

Оценка функционирования UHDRS.

С помощью шкалы FA UHDRS оценивают функционирование, используя 25 задач из повседневной жизни (например, "Может ли пациент быть принят на оплачиваемую должность в его/ее привычной сфере деятельности?"). На каждый вопрос отвечают "да" или "нет".

Другие функциональные переменные показатели и конечные критерии эффективности.

Другие переменные показатели и конечные критерии эффективности описаны ниже.

Оценка тяжести заболевания и ее изменения по шкале общего клинического впечатления.

CGI-S оценивают в исходный момент времени (день 0), а CGI-C - во все последующие моменты времени (28, 56 и 84 дни), чтобы определить изменение по сравнению с исходным значением.

Шкала CGI-S вначале была разработана для оценки эффективности лечения больных с психическими расстройствами (Guy 1976), однако в настоящее время она широко используется при разных заболеваниях. Тяжесть заболевания исследователь оценивает по 7-бальной шкале (от 1=нормальное состояние, отсутствие болезни, до 7=присваивается большинству безнадежно больных пациентов). Оценка выставляется на основании мнения исследователя, подтверждаемого обстоятельным, полуструктурированным опросом пациента/ухаживающего лица. Шкалу CGI-C используют для определения изменения клинического состояния пациента по сравнению с конкретным моментом времени, причем указанная шкала является 7-бальной и варьирует от 1 (сильное улучшение) до 7 (сильное ухудшение), причем оценка 4 указывает на отсутствие изменения.

Оценка общей способности к функционированию UHDRS.

Шкала TFC UHDRS охватывает 5 областей функционирования, связанных с потерей трудоспособ-

ности (занятость, финансы, домашние дела, повседневная деятельность и уровень требуемого ухода).

Шкала независимости UHDRS.

В соответствии со шкалой независимости UHDRS степень независимости пациента приводят в процентах, от 10% (питание через зонд, полностью лежачий больной) до 100% (необходимость в специальном уходе отсутствует). Значения оценки должны заканчиваться на 0 или 5 (например, 10, 15, 20% и т.д.). Пациенты, у которых оценка UHDRS-IS при визите в период скрининга составляет >90%, не подходят для участия в исследовании.

Эксплораторные/другие переменные эффективности.

Общие/функциональные шкалы.

Качество жизни при болезни Хантингтона.

HD-QoL представляет собой стандартизированный инструмент для измерения качества жизни, связанного со здоровьем. (Носаоглу 2012) Он представляет собой утвержденный, специфичный для указанного заболевания метод измерения, разработанный для HD, и может использоваться для получения суммарной оценки качества жизни, связанного с общим здоровьем, а также оценок по нескольким дискретным шкалам. Шкала HD-QoL предназначена для людей, которые живут с HD; они включают в себя людей, имеющих риск HD, людей с положительным результатом анализа на ген хантингтина, но не имеющих симптомов заболевания, а также людей, имеющих указанное заболевание на ранних и поздних стадиях. HD-QoL можно использовать для всего спектра HD.

Шкала оценки ходьбы при рассеянном склерозе.

MSWS-12 изначально была разработана для измерения воздействия рассеянного склероза (MS) на способность к ходьбе. Однако, поскольку и другие неврологические состояния, приводящие к потере трудоспособности, влияют на способность человека к ходьбе, данную шкалу после соответствующей адаптации используют в качестве общего метода измерения способности к ходьбе и к движениям. Указанная шкала содержит 12 пунктов, описывающих влияние MS на способность к ходьбе, для разработки которых были использованы 30 интервью пациентов с MS, мнения экспертов и литературные данные. (Hobart 2003).

Тест на физическую работоспособность.

PPT позволяет количественно оценить работоспособность пациента с помощью физических задач. (Reuben 1990, Носаоглу 2012) Это стандартизированный тест из 9 пунктов, который позволяет измерять способность пациента к выполнению функциональных задач. Пациентам предоставляется 2 шанса выполнить каждый из 9 пунктов, причем при выполнении задач, которые требуют стоячего положения (пункты от 6 до 9), разрешается использовать вспомогательные устройства. При определении оценки учитываются как скорость, так и точность выполнения пунктов пациентами. Максимальная оценка теста 36, причем более высокие оценки соответствуют более высокой работоспособности.

Подшкалы общей оценки двигательной способности.

Оценка двигательной способности рук в соответствии с UHDRS.

Оценку двигательной способности рук определяют как сумму оценок подразделов UHDRS, связанных с постукиванием пальцев, пронацией-супинацией кистей рук и методикой Лурии (тест кулак-рукаладонь).

Оценка походки и равновесия в соответствии с UHDRS.

Оценку походки и равновесия определяют как сумму оценок подразделов UHDRS, связанных с походкой, тандемной ходьбой и тестом на устойчивость при ретропульсии.

Модифицированная оценка двигательной способности в соответствии с UHDRS.

UHDRS-mMS определяют как сумму оценок нижеследующих разделов UHDRS-TMS: дизартрия, высывание языка, постукивание пальцев, пронация-супинация кистей, методика Лурии, ригидность, брадикинезия, походка, тандемная ходьба и тест на устойчивость при ретропульсии.

Другие оценки двигательной способности.

Количественные оценки двигательной способности.

Оценки Q-Motor определяют только в исследовательских центрах, в которых имеются устройства, необходимые для выполнения оценок, и, в случае наличия таких устройств, только для пациентов, способных выполнять соответствующие тесты.

Дефицит двигательной способности можно объективно оценить с использованием разных оценок Q-Motor. Все оценки Q-Motor определяют с помощью откалиброванных датчиков силы с контролем температуры и 3-мерных датчиков положения с очень высокой чувствительностью и стабильностью результатов тестирования от испытания к испытанию во всех сессиях и центрах многоцентрового клинического исследования. Таким образом, измерения Q-Motor направлены на снижение ограниченной чувствительности категориальных клинических оценочных шкал, вариативности результатов, получаемых одним оценщиком, и результатов, получаемых разными оценщиками, а также эффектов плацебо, наблюдаемых при определении оценок по таким шкалам, как UHDRS-TMS. Кроме того, оценки Q-Motor позволяют объективно отслеживать непредусмотренные двигательные неблагоприятные явления в клинических исследованиях.

Задачи, описанные в следующих разделах, были выбраны для использования в данном исследова-

нии. Передачу данных осуществляют с помощью защищенной веб-платформы, позволяющей осуществлять непрерывный централизованный мониторинг данных и контроль качества. Анализ данных проводят с помощью слепого автоматизированного метода, описанного в SAP.

Дигитомотография (ускоренное постукивание указательным пальцем).

Пациент помещает руку на подставку так, чтобы указательный палец располагался выше датчика для измерения усилия. Регистрацию начинают после пробного испытания. Пациента инструктируют о том, что постукивание пальцем нужно производить с максимальной скоростью в течение периода между 2 звуковыми сигналами. Начало постукивания определяют как увеличение усилия на 0,05 Н выше максимального исходного уровня. Постукивание завершается, если усилие вновь падает до 0,05 Н ниже максимального исходного уровня. Длительность и вариабельность продолжительности постукивания (TD), интервалов между начальными моментами (IOI), интервалов между пиками (IPI) и интервалов между ударами пальцев (ITI) являются критериями результатов экспериментов с ускоренным постукиванием. Кроме того, рассчитывают вариабельность пиковых усилий постукивания (TF) как коэффициент вариации и определяют частоту постукивания (Freq), т.е. количество ударов между первым и последним ударами, разделенное на время между ними. Для каждой руки проводят пять испытаний длительностью по 10 с.

Дисдиадохомотография (постукивание кистью в положении пронации/супинации).

Данная задача позволяет оценить регулярность постукиваний ладонью и тыльной стороной кисти по очереди, выполняемых при повторяющемся движении пронации/супинации. Силу и продолжительность постукивания кистью регистрируют, как и в задаче с ускоренным постукиванием. Звуковые сигналы обозначают начало и конец теста. Для каждой руки проводят пять испытаний длительностью по 10 с.

Манумотография и хореомотография (усилие захватывания и анализ хореи).

Данная задача позволяет оценить координацию изометрических усилий захвата при точном зажатии между большим и указательным пальцами. Усилие захвата оценивают в начале захвата, в процессе транспортировки предметов и в статической фазе удерживания. Пациентам сообщают, что им нужно схватить и поднять устройство, оборудованное датчиком силы и 3-мерным датчиком положения, зажимая его между большим и указательным пальцами и стабильно удерживая рядом с маркером высотой 10 см. Регистрируют усилие захвата, 3-мерное положение и ориентацию предмета. Средние изометрические усилия захвата и вариабельность усилия захвата в статической фазе (выраженная в виде коэффициента вариации=стандартное отклонение [SD]/среднее $\times 100$) (GFV-C) рассчитывают в течение 15-секундного периода, начиная через 8 с после первого звукового сигнала. Для каждой руки проводят пять испытаний длительностью по 20 с. Хорею оценивают, рассчитывая "показатель положения" и "показатель ориентации". Начало и конец теста отмечают звуковым сигналом.

Педомотография (ускоренное постукивание ногой) Пациент помещает ногу на устройство таким образом, чтобы подъем свода стопы располагался над датчиком усилия. Регистрацию начинают после пробного испытания. Пациенту сообщают, что он должен постукивать ногой с максимальной скоростью в течение периода между 2 звуковыми сигналами. Начало постукивания определяют как увеличение усилия на 0,05 Н выше максимального исходного уровня. Постукивание завершается, если усилие вновь падает до 0,05 Н ниже максимального исходного уровня. Длительность и вариабельность TD, IOI, IPI и ITI являются критериями результатов экспериментов с ускоренным постукиванием. Кроме того, рассчитывают вариабельность пиковых значений TF как коэффициент вариации и определяют Freq постукивания, т.е. число ударов между первым и последним ударами, разделенное на время между ними. Для каждой ноги проводят пять испытаний длительностью по 10 с.

Тест "встать и идти".

TUG представляет собой простой тест для оценки подвижности индивидуума, для выполнения которого требуется как статическое, так и динамическое равновесие. В данном тесте определяют время, необходимое человеку для того, чтобы встать со стула, пройти 3 метра, развернуться, пройти назад к стулу и сесть. Предполагается, что во время теста человек использует свою обычную обувь и любые необходимые для него вспомогательные средства передвижения. TUG часто используют среди населения старшего возраста, так как его легко проводить и большинство пожилых людей могут его выполнить. Тест занимает мало времени, не требует специального оборудования или обучения, и легко водится в исследование как часть рутинного медицинского обследования. (Podsiadlo 1991) Применение теста TUG в сочетании с UHDRS рекомендовано для клинических исследований HD. (Pao, 1991).

Тест для анализа батарей когнитивных способностей.

В следующих разделах описывают тесты, которые являются частью краткой CAB.

Тест на сопоставление символов и цифр.

В тесте SDMT, проводимом с использованием бумаги/карандаша, пациентам нужно посмотреть на ключ, который содержит пары конкретных символов и цифр от 1 до 9, а затем посмотреть на ряд символов и дополнить их соответствующими недостающими цифрами.

Тест Струпа на чтение слов.

Тест Струпа с интерференцией позволяет измерять способность пациента концентрироваться и не отвлекаться. (Stroop 1935) Тест состоит из 3 пунктов; нужно назвать цвет прямоугольников (красный,

зеленый или синий), прочитайте названия цветов, написанные черным шрифтом, и назвать цвет краски, которой напечатаны слова, обозначающие несовпадающий цвет. Каждый тест состоит из 100 стимулов, представленных на карте. Тест оценивают как число правильных ответов, сделанных в течение 45 с.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (частичная) МоСА представляет собой находящийся в свободном доступе тест с использованием бумаги и карандаша, разработанный для выявления легкого когнитивного расстройства. (Bezdicek 2013) Она включает в себя оценку зрительно-пространственной и оперативной функции, памяти, внимания, речи, способности к абстракции, отсроченного припоминания (необязательно) и ориентации. В данном исследовании используют сокращенную версию МоСА, т.е. частичную шкалу МоСА (включающую в себя оценку по 3 подпунктам - память, речь и беглость речи).

Тесты с построением маршрута А и В.

В части А теста с построением маршрута пациент видит изображение рассеянных чисел, заключенных в кружки, и должен "соединить точки" путем проведения линии от одного числа к другому в порядке последовательного возрастания чисел. Часть В теста с построением маршрута проводят аналогичным способом, за исключением того, что пациент должен чередовать буквы и цифры (А-1-В-2-С-3 и т.д.). (Bowie 2006) Тест А используют только как часть тренировки.

Анализ проблемного поведения - краткая форма.

Вследствие наличия выраженных психических симптомов при HD рекомендуется использовать форму PBA-s во всех исследованиях HD, в которых требуется оценка поведения, с целью комплексного выявления наиболее распространенных психических симптомов HD. (Craufurd 2001, Kingma 2008) PBA-s также включает в себя вопросы, касающиеся суицидального поведения, имеющего особо важное значение при HD. Вопросы PBA-s направлены на такой же набор основных поведенческих симптомов, как и поведенческие вопросы UHDRS, которые ранее использовались для определения общего психического критерия в большинстве исследований HD. PBA-s содержит более подробные вопросы и более конкретное руководство по проведению и определению оценок.

PBA-s представляет собой краткое полу-структурированное интервью, охватывающее наиболее распространенные поведенческие и психические проявления HD. Интервью, которое не ограничивается одной конструкцией, но охватывает несколько обширных кластеров симптомов, имеющих отношение к HD, включает в себя 11 пунктов: плохое настроение, суицидальные мысли, тревога, раздражительность, гнев/агрессивное поведение, потеря мотивации, персеверативное мышление или поведение, обсессивно-компульсивные стереотипы поведения, параноидальное мышление, галлюцинации, поведение, предполагающее дезориентацию. Степень тяжести каждого симптома оценивают по 5-бальной шкале в соответствии с четко определенными критериями оценок, соответствующими примерно следующим значениям: 0 = "симптом совсем отсутствует"; 1=степень тяжести незначительная; 2=легкая, 3=умеренная (препятствующая повседневной деятельности) и 4=тяжелая или непереносимая. Также оценивают частоту появления каждого симптома, используя следующую 5-бальную шкалу: 0=симптом отсутствует; 1=менее одного раза в неделю; 2=по меньшей мере один раз в неделю; 3=большинство дней (вплоть до и включая определенную часть каждого дня); и 4=каждый день в течение всего дня. Оценки тяжести и частоты перемножают с получением общей "оценки PBA" для каждого симптома.

Оценка безопасности.

Неблагоприятные явления.

Определение неблагоприятного явления.

Неблагоприятное явление (АЕ) включает в себя любое нежелательное медицинское проявление у пациента, получающего фармацевтический продукт, независимо от того, имеет ли оно причинную связь с проводимым лечением.

В данном исследовании любое АЕ, появляющееся после того, как пациент, участвующий в клиническом исследовании, подписал форму информированного согласия, должно быть зарегистрировано и описано как АЕ.

Следовательно, АЕ может включать в себя любой нежелательный и непредусмотренный физический признак, симптом или лабораторный параметр, тяжесть которого увеличивается или ухудшается в ходе исследования, или значительное ухудшение заболевания во время исследования, или любое сопутствующее заболевание, независимо от того, считают ли его связанным с исследуемым препаратом. Новое состояние или ухудшение существующего состояния считают АЕ.

Стабильные хронические заболевания (такие как артрит), которые присутствуют до начала участия в исследовании и не ухудшаются во время исследования, не считаются АЕ.

Ухудшение исследуемой болезни, определенное с использованием шкал UHDRS и CAB, следует регистрировать как АЕ, только если описание и/или результат свидетельствуют о более серьезном состоянии, чем можно было бы ожидать при нормальном течении заболевания у конкретного пациента.

Соответственно АЕ может включать в себя любое из следующих явлений:

интеркуррентные заболевания,

физические травмы,

события, которые могут быть связаны с сопутствующим лечением,

значительное ухудшение (изменение природы, тяжести или частоты) симптомов исследуемого заболевания или других, уже существующих состояний. (Примечание: состояние, зарегистрированное как уже существующее, симптомы которого проявляются периодически (например, головная боль) и наблюдаются во время исследования, следует рассматривать как АЕ),

взаимодействие лекарственных средств,

события, происходящие во время диагностических процедур, или во время любой фазы вымывания данного исследования,

аномальные результаты лабораторных или диагностических анализов, которые приводят к удалению пациента из исследования, связанные с клиническими признаками и симптомами, или SAE, или требующие лечения или дополнительного диагностического обследования, или считающиеся исследователем клинически значимыми. Примечание: аномальные результаты лабораторных анализов при визите в период скрининга, которые препятствуют участию пациента в исследовании или получению лечения в соответствии с исследованием, не считаются АЕ, но оцениваются для мониторинга данных, полученных от пациентов, которые не удовлетворяют критериям скрининга,

все события возможного медикаментозного поражения печени с гипербилирубинемией (характеризующегося уровнем аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ), не менее чем в 3 раза превышающем верхний предел нормального диапазона (ULN), а также уровнем билирубина, не менее чем в 2 раза превышающем ULN, или значением международного коэффициента нормализации $>1,5$), или события, удовлетворяющие правилу Хай (Hy), требующие немедленного прекращения исследуемого лечения и регистрируемые как SAE. События, удовлетворяющие правилу Хай (Hy), определяют следующим образом:

вызванное лекарственным средством гепатоцеллюлярное повреждение, при котором уровень АЛТ или АСТ, в 3 раза или более превышающий ULN, как правило, наблюдается чаще, чем в случае приема контрольного (не обладающего гепатотоксической активностью) средства или плацебо,

у некоторых из пациентов, имеющих такие повышенные уровни аминотрансферазы, зачастую превышающие $3 \times \text{ULN}$, также наблюдается повышение общего билирубина в сыворотке крови до уровня $>2 \times \text{ULN}$, при отсутствии исходных данных о наличии холестаза (активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови $>2 \times \text{ULN}$),

отсутствие других причин, объясняющих сочетание повышенного уровня аминотрансферазы и общего билирубина в сыворотке, таких как вирусный гепатит А, В или С, уже существующие или острые заболевания печени, или прием другого препарата, способного вызвать наблюдаемую травму.

Серьезные неблагоприятные явления.

Определение серьезного неблагоприятного явления SAE представляет собой АЕ, наблюдающееся при введении любой дозы, которая приводит к одному из нижеследующих результатов или действий:

1) смерть,

2) угрожающее жизни АЕ (т.е. событие, которое, в случае его появления, представляет непосредственную угрозу жизни); не включает в себя событие, которое, при появлении в более тяжелой форме, может вызвать смерть,

3) стационарная госпитализация, или продление существующей госпитализации, означает, что прием больного в стационар, и/или продление пребывания в больнице, необходимы для лечения АЕ, или что они являются следствием этого события. Госпитализация, запланированная для проведения рекомендуемой процедуры, или для лечения уже существующего состояния, которое не ухудшилось во время участия в исследовании, не является свидетельством появления SAE,

4) постоянная или выраженная нетрудоспособность или инвалидность (относится к существенному нарушению способности пациента выполнять нормальные жизненные функции)

5) врожденная аномалия/врожденный дефект,

6) важное медицинское событие, которое не приводит к смерти, не угрожает жизни или не требует госпитализации, но может подвергать пациента риску и может потребовать медицинского вмешательства, чтобы предотвратить 1 из результатов, перечисленных в данном определении. Примеры таких событий включают в себя аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в отделении неотложной помощи или на дому; патологические изменения крови или судороги, которые не требуют госпитализации; или развитие наркомании или токсикомании. Примечание: Любая предполагаемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат считается важным медицинским событием.

АЕ, которое не удовлетворяет ни одному из перечисленных выше критериев серьезности, считается несерьезным АЕ.

Удаление вследствие неблагоприятного явления.

Любой пациент, который испытывает АЕ, может быть удален из исследования в любое время по усмотрению исследователя. Если пациента удаляют полностью или частично вследствие АЕ, берут образец крови для измерения концентрации исследуемого препарата.

Пациента обследуют по усмотрению исследователя (например, прежде чем событие разрешается или стабилизируется, прежде чем пациент обращается за профессиональной медицинской помощью, или до определения причины, не связанной с исследуемым препаратом, или проведения процедуры исследо-

вания). Исследователь должен как можно скорее сообщить медицинскому наблюдателю обо всех пациентах, которых он предполагает удалить вследствие АЕ. По запросу должны предоставляться дополнительные отчеты.

Переносимость.

Переносимость оценивают как число (%) пациентов, которые не смогли завершить исследование, и как число (%) пациентов, которые не смогли завершить исследование вследствие АЕ.

Беременность.

Все беременности (беременности у женщин, участвующих в исследовании, и у партнеров мужчин, участвующих в исследовании), возникающие во время исследования, или в течение 14 дней после завершения исследования, должны быть зарегистрированы как SAE.

Любой пациент, забеременевший во время исследования, удаляется. Всех забеременевших пациентов (или партнеров пациентов) контролируют до завершения или прерывания беременности. Если беременность продолжается до конца срока, ее результат (здоровье ребенка до 8-недельного возраста), в том числе самопроизвольное или добровольное прекращение, подробное описание родов, а также наличие или отсутствие каких-либо врожденных дефектов, врожденных аномалий, или осложнений у матери и новорожденного, сообщают заказчику. Любое осложнение беременности считается АЕ или SAE, в зависимости от обстоятельств.

Если беременность продолжается не до конца срока, предпринимают 1 из следующих действий: в случае самопроизвольного аборта, его рассматривают как SAE; в случае искусственного прерывания беременности по желанию пациентки в связи с пороками развития, беременность рассматривают как SAE; и/или в случае искусственного прерывания беременности по желанию пациентки, не связанного с аномалиями развития, беременность не рассматривают как SAE.

Клинические лабораторные анализы.

Все клинические результаты лабораторных анализов, выходящие за пределы диапазона нормальных значений, интерпретируются исследователем как принадлежащие к 1 из следующих категорий:

- 1) аномальные, но не свидетельствующие о клинически значимом ухудшении,
- 2) аномальные и свидетельствующие о клинически значимом ухудшении.

Результат лабораторного анализа, свидетельствующий о значимом ухудшении (в соответствии с медицинским заключением) по сравнению с исходным результатом, регистрируют и контролируют. АЕ включает в себя аномальный результат лабораторного или диагностического теста (однократно подтвержденный при повторном тестировании), который приводит к удалению пациента из исследования, временному или постоянному прекращению лечения исследуемым препаратом, или к потребности в медицинской помощи или дальнейшем диагностическом обследовании.

Клинические лабораторные анализы (биохимический анализ сыворотки, включающий в себя анализ на электролиты, гематологический анализ и анализ мочи) проводят в период скрининга (визит 0), в исходный период (визит 1), на 14 день (визит 2; только электролиты), 28 день (визит 3), 42 день (визит 4), 56 день (визит 5), 84 день или при досрочном прекращении (визит 6), и во время визита последующего наблюдения.

Конкретные лабораторные анализы проводят по указанной ниже схеме.

Биохимический анализ сыворотки.

Проводят биохимический анализ сыворотки на содержание следующих веществ:

кальций; фосфор; натрий; магний; калий; хлорид; бикарбонат или углекислый газ; глюкоза; азот мочевины в крови; креатинин; холестерин; мочевая кислота; ALT; ACT; лактатдегидрогеназа; гамма-глутамилтранспептидаза (GGT); щелочная фосфатаза; креатинфосфокиназа (в случае повышенного уровня креатинфосфокиназы, следует измерить фракцию MB); общий белок, альбумин; общий билирубин; прямой билирубин; непрямой билирубин; и пролактин.

Гематология.

С помощью гематологического анализа определяют:

гемоглобин; гематокрит; число красных кровяных клеток (RBC); число тромбоцитов; число белых кровяных клеток (WBC) и число отдельных видов лейкоцитов; абсолютное число нейтрофилов; абсолютное число лимфоцитов; абсолютное число эозинофилов; абсолютное число моноцитов; абсолютное число базофилов; и абсолютное число нетипичных лимфоцитов.

Анализ мочи.

Анализ мочи проводят для определения следующих параметров:

белок; глюкоза; кетоны; кровь (гемоглобин); pH; удельный вес; лейкоцитарная эстераза; микроскопические характеристики; бактерии; RBC; WBC; цилиндры; и кристаллы.

Тесты на беременность.

Анализ сыворотки на содержание человеческого хорионического гонадотропина (HCG) проводят для всех женщин детородного возраста в период скрининга. (Визит 0). Анализы мочи на HCG проводят для всех женщин детородного возраста на 28-й день (визит 3), 56 день (визит 5), 84 день или при досрочном прекращении (визит 6), во время визита последующего наблюдения, и, если имеются клинические показания, в любое другое время. Любой пациент, забеременевший во время исследования, удаляется.

Показатели жизненно важных функций.

Показатели жизненно важных функций измеряют в период скрининга (визит 0), в исходный период (визит 1), на 14 день (визит 2), 28 день (визит 3), 42 день (визит 4), 56 день (визит 5), 84 день или при досрочном прекращении (визит 6), и во время визита последующего наблюдения. Показатели жизненно важных функций включают в себя: пульс, артериальное давление, температуру тела.

Перед измерением пульса и кровяного давления пациент должен находиться в нужном месте и отдыхать в течение по меньшей мере 5 мин. По возможности измерения следует проводить до забора крови для клинических лабораторных анализов. Каждый раз показатели жизненно важных функций измеряют у конкретного пациента на одной и той же руке. При получении аномального значения любого показателя жизненно важных функций измерение следует повторить как можно скорее. Значение любого показателя жизненно важных функций, оцененное исследователем, как клинически значимое изменение (ухудшение) по сравнению с исходным значением, считают АЕ и контролируют.

Электрокардиография.

Во время скрининга (визит 0) регистрируют одну ЭКГ покоя в 12 отведениях. Если при этом получают результаты, свидетельствующие об удлинненном интервале QTcF (определяемом как интервал $QTcF > 450$ мс для мужчин, или > 470 мс для женщин), то ЭКГ повторяют дважды, и среднее от 3 измерений, проведенных во время скрининга, используют для определения пригодности пациента для участия в исследовании.

ЭКГ регистрируют с тремя повторами перед введением дозы в исследовательском центре и через 1-2 ч после введения дозы в исследовательском центре во время исходного посещения (визит 1), на 14 день (визит 2), на 28 день (визит 3), на 42 день (визит 4) и на 84 день, или во время визита досрочного завершения (визит 6). По усмотрению исследователя ЭКГ в 12 отведениях можно провести на 56 день (визит 5), если существуют клинические обстоятельства, которые оправдывают дополнительную ЭКГ, например существующий ранее эпизод гипокалиемии у пациента при отсутствии удлинения QT.

Дополнительные анализы ЭКГ в 12 отведениях следует проводить, по усмотрению исследователя, через 1-2 ч после получения дневной суточной дозы для пациентов, у которых после утренней дозы наблюдается увеличение значения $QTcF > 50$ мс по сравнению с исходным уровнем. Значение $QTcF$, полученное на приборе при утренней регистрации ЭКГ, сравнивают с исходным значением $QTcF$, описанным центральным поставщиком ЭКГ; если изменение > 50 мс, проводят дневную регистрацию ЭКГ. Данное дополнительное дневное измерение ЭКГ проводят по соображениям безопасности, поскольку концентрация исследуемого средства может быть во второй половине дня выше, чем утром.

Во время визита последующего наблюдения также регистрируют ЭКГ с тремя повторами, но только для пациентов с существующей проблемой сердечной деятельности и/или с изменением QTc по сравнению с исходным уровнем.

По возможности регистрацию ЭКГ следует проводить до измерения показателей жизненно важных функций и забора крови для клинических лабораторных анализов или анализов РК.

За интерпретацию ЭКГ отвечает квалифицированный врач центрального поставщика ЭКГ. Тем не менее, каждую ЭКГ следует анализировать сразу в исследовательском центре, чтобы обнаружить какое-либо удлинение QTcF, свидетельствующее о потенциальной клинической проблеме, и разрешить введение лекарственного средства. Любые результаты ЭКГ, которые оцениваются исследователем или врачом центрального поставщика ЭКГ как клинически значимое изменение (ухудшение) по сравнению с исходным значением, считаются АЕ, регистрируются в первичной документации, переписываются в CRF, и подвергаются мониторингу, как описано.

Физические и неврологические обследования.

Физические и неврологические обследования, включающие в себя взвешивание, проводят во время скрининга (визит 0), исходного посещения (визит 1), на 14 день (визит 2), 28 день (визит 3), 42 день (визит 4), 56 день (визит 5), 84 день или во время визита досрочного прекращения (визит 6), а также при визите последующего наблюдения. Любые результаты физического или неврологического обследования, которые оцениваются исследователем как клинически значимое изменение (ухудшение) по сравнению с исходным значением, считаются АЕ и подвергаются мониторингу.

Рост измеряют только при визите в период скрининга.

Другие критерии и переменные показатели безопасности.

Сопутствующие терапии или лекарства.

Применение сопутствующей терапии или сопутствующего лекарства отслеживают на протяжении всего исследования.

Шкала Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений.

C-SSRS используют для оценки степени суицидального мышления пациента по шкале, варьирующей от "отсутствия суицидальных мыслей" до "активных суицидальных мыслей с конкретным планом и намерением". (Posner 2011) C-SSRS проводят во время скрининга (визит 0), исходного посещения (визит 1), на 28 день (визит 3), 42 день (визит 4), 56 день (визит 5) и 84 день, или во время визита досрочного прекращения (визит 6). Пациенты, у которых при визите в период скрининга присутствует активная суицидальная идея, соответствующая оценке 4 или 5 по шкале C-SSRS, не подходят для участия в исследовании.

Анализ фармакокинетики и фармакогеномики.

Фармакокинетические переменные показатели.

В качестве основного измерения РК проводят определение концентрации придопидина в плазме. Концентрации также используют для РК модели в группе пациентов, получающих придопидин, и для расчета индивидуального воздействия на пациентов, участвующих в исследовании (C_{max} и AUC).

Получение и обработка образцов крови.

Образцы крови (каждый объемом 4 мл) собирают для определения концентрации в плазме путем венопункции или через постоянный катетер утром до введения исследуемого препарата во время следующих посещений.

Период титрования:

день 0 (исходный) - до введения дозы и через 1-2 ч после введения,

день 14 - до введения дозы и через 1-2 ч после введения.

Период введения полной дозы:

день 28 - до введения дозы и через 1-2 ч после введения,

день 42 - до введения дозы, через 1-2 ч после введения и перед тем, как пациент покинет исследовательский центр,

день 84 - до введения дозы, через 1-2 ч после введения и перед тем, как пациент покинет исследовательский центр.

Визит последующего наблюдения.

В общей сложности у каждого пациента берут 13 образцов для анализа РК. В случае SAE в ближайшее после его появления время берут дополнительный образец для РК. Дату и время получения каждого образца РК, а также дату и время последнего введения лекарственного средства перед сбором образца для РК регистрируют в исходной документации и переписывают в CRF. Если ЭКГ запланирована на то же время, что и сбор крови, ЭКГ проводят перед сбором крови.

Образцы собирают в пробирки, содержащие этилендиаминтетраацетат калия. Сразу после сбора образцы охлаждают и центрифугируют в течение 45 мин при температуре примерно 4°C при 1500×g в течение 15 мин. Затем плазму переносят в 2 полипропиленовые пробирки (первая аликвота [набор А] и резервная аликвота [набор В]) и хранят при температуре ниже -20°C до биологического анализа.

Анализ образцов.

Образцы анализируют с помощью соответствующего утвержденного метода на содержание придопидина и его основного метаболита TV-45065 (ранее называемого ACR30). Нижние пределы количественного определения придопидина и TV-45065 в плазме составляют примерно от 1,6 до 1,8 нг/мл и от 1,5 до 1,9 нг/мл соответственно. Образцы можно подвергать повторному анализу.

Фармакогенетические переменные показатели.

При визите в период скрининга берут образец крови (6 мл) для потенциальных генетических анализов. Такие анализы включают в себя определение повторов CAG, статуса CYP2D6 и генетического синдрома удлиненного интервала QT (определяют только для пациентов, у которых после введения исследуемого препарата наблюдается увеличение длительности QT, приводящее к прекращению участия в исследовании), или любые другие генетические анализы, связанные с ответом на придопидин, или с HD.

Фармакогенетические образцы отправляют в лабораторию в течение 72 ч после сбора в условиях окружающей среды. Если в лаборатории в течение 24 ч не проводят выделение ДНК, образцы нужно хранить до выделения ДНК при -70°C. После экстракции ДНК образцы хранят при -20°C, или при -70°C.

Статистика.

Дизайн исследования и рандомизация.

Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах проводят для оценки эффективности и безопасности лечения придопидином пациентов с HD. Пациентов случайным образом распределяют в группы, получающие лечение придопидином в дозах 45, 67,5, 90 или 112,5 мг bid, или соответствующее плацебо, в соотношении 1:1:1:1:1.

Размер выборки и определение статистической мощности исследования.

Примерно 50 пациентов в группе обеспечивают мощность 80%, позволяющую обнаружить благоприятное влияние, связанное с изменением TMS на 4,5 пункта или более по сравнению с исходным значением, на пациентов группы, получающей в качестве активного препарата придопидин, по сравнению с плацебо, используя значение SD 7,8 (рассчитанное в исследовании MermaiHD [ACR16C008]) и ошибку типа I 5%.

Анализируемые группы/выборки.

Выборка пациентов, которым назначено лечение.

Выборка пациентов, которым назначено лечение (ITT), включает в себя всех рандомизированных пациентов. В данной выборке лечение назначают на основе схемы, по которой пациенты были рандомизированы, независимо от того, какое лечение они фактически получают.

Выборка для изучения безопасности.

Выборка для изучения безопасности включает в себя всех рандомизированных пациентов, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата. В данной популяции лечение назначают на

основании схемы, которую пациенты фактически получают, независимо от схемы лечения, в соответствии с которой они были рандомизированы.

Выборка для изучения фармакокинетики.

Выборка РК включает в себя всех рандомизированных пациентов, которые получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата и имеют результаты, свидетельствующие о наличии в плазме концентрации, достаточной для того, чтобы провести предполагаемый анализ РК. Пациентов относят к фактически получаемому лечению, независимо от распределения в группы лечения.

Полная выборка пациентов для анализа (FAS).

Полная выборка пациентов для анализа (FAS) включает в себя всех пациентов из выборки ИТТ, которые получают по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата и имеют по меньшей мере 1 оценку эффективности после исходного визита.

Выборка пациентов, прошедших исследование.

Выборка пациентов, прошедших исследование, включает в себя всех пациентов из выборки ИТТ, которые завершили исследование.

Правила обработки данных.

При определении всех переменных в статистическом анализе используют только экспериментальные результаты, полученные от пациентов. В конце двойного слепого исследования для оценки эффектов лечения используют модели повторных измерений.

Исследуемая выборка.

Если не указано иначе, для получения всех итоговых сведений по исследуемой выборке используют выборку ИТТ. Итоговые сведения предоставляются по группам лечения и для всех пациентов. Выборку для изучения безопасности используют для получения переменных показателей безопасности. FAS используют для получения переменных показателей эффективности. Первичный переменный показатель эффективности также анализируют в выборке пациентов, завершивших исследование.

Распределение пациентов.

Результаты, полученные от пациентов, подвергавшихся скринингу, пациентов, подвергавшихся скринингу, но не лечению, пациентов из выборки для изучения безопасности и FAS, пациентов, прошедших исследование, и пациентов, удаленных из исследования, обобщают с помощью описательной статистики. Данные пациентов, которые выйти из исследования также быть обобщены причины снятия с использованием описательной статистики.

Демографические и исходные характеристики.

Демографические и исходные характеристики пациентов анализируют для сопоставления с группами лечения и обобщают с помощью описательной статистики. Для определения непрерывных переменных используют описательную статистику (количественный показатель, среднее значение, SD, стандартная ошибка, срединное значение, минимальное значение и максимальное значение). Для определения категориальных переменных используют данные о числе и процентах пациентов. При необходимости предоставляются категории для пропущенных данных.

Анализ эффективности.

Первичные переменные показатели эффективности:

первичным переменным показателем эффективности в данном исследовании является изменение значения UHDRS-TMS на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Вторичные функциональные переменные показатели эффективности:

общая оценка CIBIC-Plus на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем (определяемая независимым исследователем),

изменение оценки PDS на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение UHDRS-FA на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Другие функциональные переменные показатели эффективности:

CGI-C на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем (определяемый участвующим в исследовании специалистом и пациентом),

изменение UHDRS-TFC на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение UHDRS-IS на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Эксплораторные/другие переменные показатели и конечные критерии эффективности.

Общие/функциональные шкалы:

изменение HD-QoL на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение MSWS-12 на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение PPT на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Подшкалы TMS:

изменение оценки двигательной способности рук на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение оценки походки и равновесия на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение UHDRS-mMS на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

процент респондентов, определяемых как пациенты с изменением TMS по сравнению с исходным уровнем, ≤ 0 на 12 неделе.

Другие оценки двигательных функций:

изменение оценок Q-Motor на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение результата теста TUG на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Оценки когнитивных/психиатрических показателей:

изменение в кратком САВ на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение PBA-s на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Плановый метод анализа.

FAS используют для всех анализов эффективности. Обобщенные результаты представлены по группам лечения.

Первичный анализ эффективности.

Изменение TMS по сравнению с исходным уровнем анализируют с использованием модели повторных измерений (процедура SAS® MIXED с подкомандой REPEATED). Модель включает в себя следующие фиксированные параметры: категория недели исследования в зависимости от лечения, центр, использование или не использование нейролептиков и исходная оценка TMS. При повторных обследованиях пациентов используют неструктурированную ковариационную матрицу. В случае если модель не сходится, используют метод оценивания по максимуму правдоподобия (ML) вместо используемого по умолчанию ограниченного ML (REML). Если модель по-прежнему не сходится, используют более простые ковариационные структуры с меньшим числом параметров, в соответствии со следующим порядком: Гетерогенная авторегрессивная (1) (ARH(1)), Гетерогенная с составной симметрией (CSH), Авторегрессивная (1) (AR(1)) и Система с составной симметрией (CS). Сравнивают величину изменения TMS на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем, наблюдаемую в группах, получающих активное лекарственное средство и плацебо.

Анализ вторичных функциональных переменных показателей эффективности.

Вторичные конечные критерии эффективности анализируют таким же способом, что и первичные конечные критерии эффективности, за исключением того, что схема анализа включает в себя оценку конечного критерия эффективности при исходном визите вместо определения исходной оценки TMS. В случае CIBIC-Plus схема анализа включает в себя определение исходной оценки CIBIS вместо исходной оценки TMS.

Анализ других функциональных переменных показателей эффективности.

Другие функциональные критерии эффективности анализируют таким же способом, что и первичные конечные критерии эффективности, за исключением того, что схема анализа включает в себя оценку конечного критерия эффективности при исходном визите вместо определения исходной оценки TMS. В случае CGI-C, схема анализа включает в себя определение исходной оценки CGI-S вместо исходной оценки TMS.

Анализы эксплораторных/других показателей эффективности.

Эксплораторные/другие конечные критерии эффективности анализируют таким же способом, что и первичные конечные критерии эффективности, за исключением того, что схема анализа включает в себя оценку конечного критерия эффективности при исходном визите вместо определения исходной оценки TMS.

Фармакокинетические/фармакодинамические анализы.

Модель PK/PD разрабатывают, чтобы описать взаимосвязь между воздействием и UHDRS-TMS. Модель состоит из следующих элементов: (i) структурная функция, связанная с UHDRS-TMS, воздействием тридопина (доза, AUC) и временем; (ii) компоненты дисперсии, характеризующие вариабельность параметров модели среди пациентов; (iii) компоненты дисперсии, характеризующие остаточную вариабельность. Оценка и выбор модели основаны на стандартной диагностике модели, соответствии подходящих критериев и оценок на основе моделирования (например, последующие прогностические проверки). Предпринимаются попытки разработать подобные модели PK/PD для вторичных конечных критериев эффективности.

Объединение небольших центров.

Центры с низким числом пациентов объединяют в соответствии с географическим регионом. Переменные показатели, полученные в объединенном центре, используют во всех статистических моделях, которые содержат центр в качестве ковариаты.

Множественные сравнения и неоднозначность.

Метод Step-Up Хохберга для множественных сравнений среди групп лечения и нескольких вторичных конечных критериев используют для поддержания в данном эксперименте ошибки типа I на уровне 5%. Вначале метод Хохберга применяют для 4 сравнений 4 активных доз с плацебо. Затем любую дозу, соответствующую статистически значимому результату, продолжают тестировать по 3 вторичным конечным критериям с использованием метода Хохберга.

Переменные показатели и анализ безопасности.

Переменные показатели безопасности.

Общую безопасность и переносимость лечения тридопином определяют на протяжении всего исследования путем оценки АЕ и следующих дополнительных переменных показателей безопасности:

результаты клинических лабораторных анализов,
показатели жизненно важных функций,
ЭКГ в 12 отведениях.

Анализ безопасности.

Все АЕ кодируют с использованием Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA). При анализе безопасности каждый пациент учитывается только один раз в каждом предпочтительном термине или категории SOC. Заключительные результаты приведены для всех АЕ (в целом и по степени тяжести), АЕ, определяемых исследователем, как связанные с исследуемым препаратом (т.е. в соответствии с предполагаемой вероятностью) (определяемых как связанные или не связанные) (в целом и по степени тяжести), серьезных АЕ, и АЕ, приводящих к удалению из исследования. Заключительные результаты приведены по экспериментальным группам и для всех пациентов. Представлены списки пациентов, у которых наблюдаются SAE и АЕ, требующие удаления.

Изменения результатов лабораторных анализов и показателей жизненно важных функций приведены в описательном порядке. Все значения сравнивают с предварительно установленными диапазонами для выявления потенциально клинически значимых изменений или значений, и такие значения регистрируют.

Применение сопутствующих лекарственных средств характеризуют с учетом терапевтического класса, используя описательную статистику. Сопутствующие лекарственные средства включают в себя все препараты, принимаемые пациентом во время лечения исследуемым лекарственным средством.

В случае непрерывных переменных для каждой временной точки приводят критерии описательной статистики (n, среднее значение, SD, стандартная ошибка, срединное значение, минимальное значение и максимальное значение) для фактических значений и значений изменения по сравнению с исходным уровнем. В случае категориальных переменных приводят число и процент пациентов. Также предоставляются описательные сведения о SAE, удалении пациентов по причине АЕ и потенциально клинически значимых аномальных значениях (результатов клинических лабораторных анализов или показателей жизненно важных функций), основанные на ранее определенных критериях.

Фармакокинетический анализ.

Данные по концентрации в плазме придопидина и основного метаболита TV-45065 приведены с использованием описательной статистики в виде дозы придопидина, а также статуса метаболитора CYP2D6.

Концентрации также используют для PK-модели в группе пациентов, получающих придопидин, и для расчета индивидуального воздействия на пациентов, участвующих в исследовании (C_{max} и AUC). Проводят корреляцию между C_{max}/AUC и значениями эффективности и безопасности. Также может быть проведен другой эксплораторный анализ и дополнительный анализ ковариат.

Результаты.

После введения придопидина в течение 12 недель в дозе 67,5, 90 и 112,5 мг bid наблюдают статистически значимые изменения TMS по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, статистически значимые изменения присутствуют в протоколе, содержащем субоценки ранее описанного раздела двигательных функций. Указанные изменения показывают, что введение придопидина в указанных дозах обеспечивает успешное лечение двигательных расстройств у пациентов, страдающих от HD. Кроме того наблюдается изменение описанных здесь вторичных переменных показателей и конечных критериев эффективности, а также других функциональных переменных и конечных критериев, по сравнению с исходным уровнем, свидетельствующее о том, что придопидин, вводимый в указанных дозах, обеспечивает лечение двигательных, психических, функциональных или когнитивных расстройств у пациентов, пораженных HD.

Пример 2: Фаза 11. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах по подбору дозы, проводимое с целью определения безопасности и эффективности придопидина, вводимого в дозах 45, 67,5, 90 и 112,5 мг два раза в день для симптоматического лечения пациентов с болезнью Хантингтона, по сравнению с плацебо.

В настоящем исследовании оценивают влияние придопидина, вводимого в дозе от 67,5 до 112,5 мг два раза в день (bid), на двигательное расстройство у пациентов с HD после лечения в течение 26 недель, используя общую оценку двигательной способности (TMS) в соответствии с Единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS). В исследовании также оценивают влияние придопидина, вводимого в течение 26 недель в дозе от 67,5 до 112,5 мг bid, на физическую работоспособность (PPT). Кроме того, в исследовании (i) определяют безопасность и переносимость диапазона доз придопидина для пациентов с HD на протяжении 26 недель лечения, (ii) анализируют фармакокинетику (PK) придопидина в исследуемой популяции и (iii) исследует взаимосвязь между воздействием придопидина и результатами измерений (например, между клинической эффективностью и параметрами токсичности).

Дизайн исследования.

Общий дизайн и схема исследования.

Многоцентровое, многонациональное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах проводят, чтобы сравнить эффективность и безо-

пасность придопидина в дозах 45, 67,5, 90 и 112,5 мг bid по сравнению с плацебо при лечении двигательных расстройств у пациентов с HD. Уровень дозы 45 мг не был официально включен в анализ эффективности. В общей сложности в исследовании участвует примерно 300 пациентов (60 пациентов в каждой группе лечения).

Пациентов распределяют случайным образом, как в примере 1. Скрининг пациентов проводят, как в примере 1.

Во время титрования (дни от 0 до 27) пациенты осуществляют 2 визита в исследовательский центр: в 0 день (исходный) и на 14-й день. Кроме того, они участвуют в телефонных разговорах на 6 и 20 день. Во время исходного визита проводят такую же процедуру, как и в примере 1, за исключением того, что (i) участвующий в исследовании исследователь оценивает PPT, и (ii) UHDRS-TMC и PPT оцениваются до получения оценок по другим шкалам.

Телефонные звонки на 6 и 20 дни осуществляют, чтобы узнать об АЕ и сопутствующих лекарственных средствах, а также разрешить еженедельное увеличение дозы на следующий день. Во время визита в исследовательский центр на 14 день, перед введением дневной дозы исследуемого средства берут образец крови для контроля за электролитами; если наблюдается гипокалиемию, введение лекарственного средства прекращают до тех пор, пока не будет достигнут нормальный уровень электролита, поддерживающийся в течение 7 дней. Помимо получения сведений об АЕ и сопутствующих лекарственных средствах определяют показатели жизненно важных функций. Через 1-2 ч после введения дневной дозы регистрируют ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами и затем собирают образцы для анализа РК.

На протяжении периода введения полной дозы (дни от 28 до 182) пациенты осуществляют в общей сложности 7 визитов в исследовательский центр в дни 28, 42, 56, 84, 112, 140 и 182 (или во время досрочного прекращения) и телефонный звонок на 35-й день. Визиты и процедуры в течение всего периода введения полной дозы планируют примерно во время введения дневной дозы, за исключением 182 дня, когда вводят только утреннюю дозу. Во время телефонного разговора на 35 день расспрашивают об АЕ и сопутствующем лечении. При каждом визите в исследовательский центр определяют переменные показатели безопасности, в том числе анализируют ЭКГ в трех повторах перед введением дозы и через 1-2 ч после введения дозы (ЭКГ является необязательной на 56 день) и проводят клинические лабораторные анализы. Образцы для РК, в которых определяют уровни придопидина и TV-45065, берут на 28, 42 и 112 дни (перед введением дневной дозы и через 1-2 ч после введения дневной дозы), на 84 и 140 дни (через 1-2 ч после введения дневной дозы) и на 182 день (до введения утренней дозы). Если сбор образцов для РК и регистрацию ЭКГ проводят в один день, образцы для РК собирают после записи ЭКГ.

На 28, 56, 84, 112, 140 и 182 дни, помимо анализа безопасности, независимый оценщик определяет CIBIC-Plus, в то время как участвующий в исследовании специалист оценивает UHDRS-TMS, PPT, PDS, изменение по шкале общего клинического впечатления (CGI-C), TUG, PPT, UHDRS-FA, UHDRS-TFC, UHDRS-IS, краткий SAB и PBA-s. Пациент ставит оценки по шкалам MSWS-12 и HD-QoL, а также определяет Q-Motor. UHDRS-TMS и PPT оценивают до определения оценок по другим шкалам.

Пациенты, осуществившие все плановые визиты, проходят конечные процедуры и анализы во время последнего визита (182 день). Пациенты, которые хотят выйти из исследования до его завершения, проходят процедуры и анализы, запланированные на 112 день, во время своего последнего визита.

Для оценки безопасности осуществляют визит последующего наблюдения через 2 недели после получения последней дозы исследуемого препарата, во время которого проводят анализ ЭКГ в трех повторах (необязательно) и сбор образцов для РК. Во время данного визита также оценивают UHDRS-TMS и Q-Motor. Пациенты, прошедшие данное исследование, могут участвовать в открытом дополнительном исследовании.

Схема исследования примера 2 приведена на фиг. 2.

Первичные и вторичные переменные показатели и конечные критерии.

Первичным переменным показателем и конечным критерием эффективности в данном исследовании является изменение значения UHDRS-TMS (определяемого как сумма оценок всех разделов UHDRS, относящихся к двигательным функциям) на 26-й неделе по сравнению с исходным уровнем. PPT, как вторичный переменный показатель и конечный критерий эффективности, изменяется по сравнению с исходным уровнем на 26 неделе.

Другие переменные показатели и конечные критерии эффективности.

В данном исследовании используют следующие другие переменные показатели и конечные критерии эффективности.

Общие функциональные шкалы:

общая оценка CIBIC-Plus на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем (определяемая независимым исследователем),

изменение оценки PDS на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение UHDRS FA на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

оценка CGI-C на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем (определяемая участвующим в исследовании специалистом и пациентом),

изменение UHDRS-TFC на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение UHDRS-IS на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Общие/функциональные шкалы:

изменение HD-QoL на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение MSWS-12 на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Подшкалы TMS:

изменение оценки двигательной способности рук (определяемой как сумма оценок подразделов UHDRS, связанных с постукиванием пальцев, пронацией-супинацией кистей рук и методикой Лурии [тест кулак-рука-ладонь]) на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение оценки походки и равновесия (определяемой как сумма оценок разделов UHDRS, связанных с походкой, тандемной ходьбой и тестом на устойчивость при ретропульсии) на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение оценки UHDRS-mMS (определяемой как сумма оценок разделов UHDRS, связанных с дизартрией, высовыванием языка, постукиванием пальцев, пронацией-супинацией кистей, методикой Лурии, ригидностью, брадикинезией, походкой, тандемной ходьбой и тестом на устойчивость при ретропульсии) на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение оценки хореи в соответствии с UHDRS на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение оценки дистонии в соответствии с UHDRS на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

процент респондентов, определяемых как пациенты с изменением UHDRS TMS по сравнению с исходным уровнем, ≤ 0 на 26 неделе.

Другие оценки двигательных функций:

изменение на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем оценок показателей Q-Motor, включающих в себя дигитомотографию (ускоренное постукивание указательным пальцем), дисдиадохомотографию (постукивание кистью в положении пронации/супинации), манумотографию и хореомотографию (усилие захватывания и анализ хореи), а также педомотографию (ускоренное постукивание ногой),

изменение результата теста TUG на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Оценки когнитивных/психиатрических показателей:

изменение в кратком САВ на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем: SDMT, распознавание эмоций, тест с построением маршрута, HVLT-R, постукивание с заданным ритмом при 3 Гц, OTS,

изменение PBA-s на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Переменные показатели и конечные критерии безопасности.

Переменные показатели и конечные критерии безопасности включают в себя:

АЕ на протяжении всего исследования,

изменения по сравнению с исходным уровнем QTcF и других параметров ЭКГ на протяжении всего исследования,

лабораторные показатели клинической безопасности (клиническая биохимия, гематология и анализ мочи) на протяжении всего исследования,

изменения C-SSRS по сравнению с исходным уровнем на протяжении всего исследования,

показатели жизненно важных функций на протяжении всего исследования.

Переменные показатели и конечные критерии переносимости.

Переменные показатели и конечные критерии переносимости включают в себя:

число (%) пациентов, которым не удалось завершить исследование,

число (%) пациентов, которым не удалось завершить исследование из-за нежелательных явлений.

Фармакокинетические переменные показатели и конечные критерии.

В качестве основного измерения РК проводят определение концентрации придопидина в плазме. Концентрации также используют для РК модели в группе пациентов, получающих придопидин, и для расчета индивидуального воздействия на пациентов, участвующих в исследовании (C_{max} и AUC).

Рандомизация и проведение слепого метода.

Распределение пациентов осуществляют посредством интерактивной технологии рандомизации (IRT), используя динамическую рандомизацию, чтобы отнести группы лечения к центрам и учесть применение нейролептиков. Пациентов поровну распределяют в 5 групп лечения, принимающих участие в исследовании (4 группы, получающие активное лекарственное средство, и 1 группа, получающая плацебо, с отношением распределения 1:1:1:1:1). Размеры капсул, содержащих дозы придопидина 22,5 и 45 мг, различаются, поэтому используют 2 разных размера капсул с плацебо, в зависимости от группы лечения, чтобы обеспечить проведение слепого исследования. Упаковки всех лекарственных средств имеют одинаковый внешний вид, чтобы обеспечить проведение слепого метода на протяжении каждого периода исследования. Исследователи, заказчик и любые сотрудники, участвующие в обследовании, мониторинге, анализе состояния пациентов, а также в обработке полученных от пациента результатов (за исключением назначенного персонала цепи клинических поставок), не имеют информации о распределении пациента до тех пор, пока база данных не будет заблокирована для анализа и не будет объявлено распределение схем лечения.

Исследуемые лекарственные средства и их дозировка.

Исследуемый препарат (придопидин и соответствующее плацебо), вводят, как описано ниже, результаты представлены в табл. 4.

Исследуемый продукт и дозировка.

Введение придопидина и процедуру титрования проводят, как в примере 1. Период введения полной дозы проводят, как в примере 1, за исключением того, что он длится от 4 недели (только 28 день) до 26 недели, а не от 5 до 12 недели. В примере 2 используют такие же другие исследуемые препараты и такие же дозы, как и в примере 1.

Продолжительность участия пациентов.

Участие каждого пациента в исследовании длится до 30 недель и включает в себя период скрининга продолжительностью до 2 недель, период рандомизированного двойного слепого исследования продолжительностью 26 недель (включающий в себя 4 недели титрования и 22 недели периода введения полной дозы), и период последующего наблюдения, который длится 2 недели после введения последней дозы исследуемого препарата. Общая продолжительность исследования составляет примерно 15 месяцев.

Процедуры, используемые в исследовании.

Используемые в исследовании процедуры и анализы, а также время их проведения, описаны в табл. 5.

Таблица 4. Введение дозы (капсулы вводят два раза в день, чтобы достичь общую суточную дозу)

Лечение	Период титрования				Период получения полной дозы
	1 неделя	2 неделя	3 неделя	4 неделя ^a	4 ^b -26 недели
Придопидин, 45 мг bid	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×45 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=90 мг)
Придопидин, 67,5 мг bid	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×45 мг придопидина 2×22,5 мг плацебо (TDD=90 мг)	1×45 мг придопидина 2×22,5 мг плацебо (TDD=90 мг)	1×22,5 мг придопидина 1×45 мг придопидина 1×45 мг плацебо (TDD=135 мг)
Придопидин, 90 мг bid	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×45 мг придопидина 2×22,5 мг плацебо (TDD=90 мг)	1×45 мг придопидина 1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо (TDD=135 мг)	1×45 мг придопидина 1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо (TDD=135 мг)	2×45 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо (TDD=180 мг)
Придопидин, 112,5 мг bid	1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо (TDD=45 мг)	1×45 мг придопидина 2×22,5 мг плацебо (TDD=90 мг)	1×45 мг придопидина 1×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо (TDD=135 мг)	1×45 мг придопидина 2×22,5 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо (TDD=180 мг)	1×22,5 мг придопидина 2×45 мг придопидина 1×22,5 мг плацебо (TDD=225 мг)
Плацебо	2×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо	2×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо	2×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо	2×22,5 мг плацебо 1×45 мг плацебо	1×22,5 мг плацебо 2×45 мг плацебо

TDD=общая суточная доза,

^a - кроме 28 дня,

^b - только 28 день.

Таблица 5. Используемые в исследовании процедуры и анализы

Визит	V0	Период титрования				Период введения полной дозы										V10	
		V1	TC	V2	TC	V3	TC	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V10		
День	От -14 до -1	0	6	14±3	20	28±4	35±3	42±5	56±5	84±7	112±7	140±7	182±7	196±7			
Процедуры и анализы	Скрининг	BL	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W8	W12	W16	W20	W26/E T	FU	Внепл. визит		
Визит в исследовательский центр	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X		
Телефонный звонок			X		X		X										
Информированное согласие	X																
Демография	X																
Медицинская и психиатрическая история	X																
История ранее получаемых лекарств	X																
Критерии включения и исключения ^a	X	X															
Рандомизация		X															
Клинические лабораторные анализы (гематология и биохимия)	X	X		X ^b		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Анализ мочи	X	X				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тест на беременность (для женщин детородного возраста) ^c	X					X			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Полное физическое и неврологическое обследование, в том числе взвешивание (рост измеряют только в период скрининга)	X			X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ЭКГ	X ^d	X ^e		X ^f		X ^g		X ^h	X ⁱ	X ^j	X ^k	X ^l	X ^m	X ⁿ	X ^o	X ^p	X
Измерение жизненно важных показателей	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS (исходная версия)	X																
C-SSRS (версия от последнего визита)		X				X		X	X	X	X	X	X				

		Период титрования				Период введения полной дозы									
Визит	V0	V1	TC	V2	TC	V3	TC	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	
День	От -14 до -1	0	6	14±3	20	28±4	35±3	42±5	56±5	84±7	112±7	140±7	182±7	196±7	
Процедуры и анализы	Скрининг	BL	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W8	W12	W16	W20	W26/ET	FU	Внепл. визит
Взятие образца крови для генетического анализа ^h	X														
UHDRS-TMS	X	X ^k				X ^k			X ^k	X ^k	X ^k	X ^k	X ^k	X	
UHDRS-FA		X				X			X	X	X	X	X		
UHDRS-TFC		X ^k				X ^k			X ^k	X ^k	X ^k	X ^k	X ^k		
UHDRS-IS	X	X				X			X	X	X	X	X		
PBA-s		X				X			X	X	X	X	X		
CIBIS		X ^k													
CIBIC-Plus						X ^k			X ^k	X ^k	X ^k	X ^k	X ^k		
PDS		X ^k				X ^k			X ^k	X ^k	X ^k	X ^k	X ^k		
PPT		X				X			X	X	X	X	X		
CGI-S		X													
CGI-C						X			X	X	X	X	X		
HD-QoL		X				X			X	X	X	X	X		
MSWS-12		X				X			X	X	X	X	X		
Оценки Q-Motor ^l	X	X				X			X	X	X	X	X	X	
Тест TUG		X				X			X	X	X	X	X		
Анализ батарей когнитивных способностей ^k	X	X				X			X	X	X	X	X		
Сбор образцов крови для определения концентрации лекарства		X ^e		X ⁿ		X ^o		X ^o		X ⁿ	X ^o	X ⁿ	X ^h	X ^p	X
Сбор информации о неблагоприятных явлениях		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сбор информации о сопутствующих лекарствах		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Период титрования				Период введения полной дозы									
Визит	V0	V1	TC	V2	TC	V3	TC	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	
День	От -14 до -1	0	6	14±3	20	28±4	35±3	42±5	56±5	84±7	112±7	140±7	182±7	196±7	
Процедуры и анализы	Скрининг	BL	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W8	W12	W16	W20	W26/ET	FU	Внепл. визит
Анализ переносимости исследуемого лекарственного средства перед повышением дозы (если оно имеет место)		X	X	X											
Распределение/сбор исследуемого лекарства		X		X		X			X	X	X	X	X ⁱ		
Проверка соблюдения пациентом требований исследования		X		X		X		X	X	X	X	X	X		
Введение исследуемого лекарства ⁿ															

V=Визит (в исследовательский центр),

TC=телефонный звонок,

BL=исходный,

W=неделя,

ET=досрочное прекращение,

FU=последующее наблюдение,

ЭКГ=электрокардиограмма,

С SSRS=шкала Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений,

UHDRS=единая оценочная шкала болезни Хантингтона,

CIBIS=впечатление клинициста о степени тяжести, основанное на интервью,

CIBIC Plus=шкала оценки состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц,

CGIS=оценка тяжести заболевания по шкале общего клинического впечатления,

CGIC=оценка изменения по шкале общего клинического впечатления,

TUG=тест встать и идти,

PDS=шкала оценки физической нетрудоспособности,

PPT=тест на физическую работоспособность,

HD QoL=шкала оценки качества жизни при HD,

MSWS=шкала оценки ходьбы при рассеянном склерозе,

CAG=цитозин-аденин-гуанин,

TMS=общая оценка двигательной способности,

IS=оценка независимости,

PBA s=анализ проблемного поведения - краткая форма,

TFC=оценка общей способности к функционированию,

FA=оценку функционирования,

Q Motor=количественная оценка двигательной функции,

SAE=серьезное неблагоприятное явление.

Условные обозначения (табл. 5):

^a - критерии включения/исключения должны быть определены при скрининге и рассмотрены на 0 день, перед случайным распределением пациента,

^b - только электролиты,

^c - во время скринингового обследования проводят анализ сыворотки на беременность (при необходимости для подтверждения результатов проводят анализ мочи); в последующие моменты времени проводят анализ мочи на беременность. Сомнительные результаты анализа сыворотки на беременность проверяют дважды и при необходимости пациента отправляют на консультацию к гинекологу,

^d - во время скрининга регистрируют одну ЭКГ. Если при этом получают результаты, свидетельствующие об удлинненном интервале QTcF (определяемом как интервал QTcF >450 мс), то ЭКГ повторяют дважды, и среднее от 3 измерений, проведенных во время скрининга, используют для определения пригодности пациента для участия в исследовании,

^e - во время исходного визита определяют QTcF перед введением дозы как среднее значение от 3 ЭКГ (интервалы между которыми составляют от 10 до 20 мин), причем каждую ЭКГ регистрируют с тремя повторами (всего 9 записей). ЭКГ с тремя повторами также регистрируют через 1-2 ч после первого введения лекарственного средства. Образцы для анализа РК собирают перед первым введением дозы и через 1-2 ч после введения в исследовательском центре. Если сбор образцов проводят в тот же день, что и ЭКГ, образцы для анализа РК собирают после записи ЭКГ,

^f - ЭКГ регистрируют с тремя повторами до введения и через 1-2 ч после введения дневной дозы,

^g - ЭКГ на 56 день является необязательной, ее регистрируют по усмотрению исследователя, если существуют клинические обстоятельства, которые оправдывают дополнительную ЭКГ, например существующий ранее эпизод гипокалиемии у пациента при отсутствии удлинения QT,

^h - на 182 день, перед последней в исследовании (утренней) дозой, проводят ЭКГ с тройными повторами и собирают образцы для анализа РК,

ⁱ - ЭКГ не обязательно регистрировать во время визита последующего наблюдения, однако ее измеряют для всех пациентов с существующей проблемой сердечной деятельности и/или с изменением QTc по сравнению с исходным уровнем,

^j - в том числе анализ CAG, статус по цитохрому P450 2D6, генетического синдрома длительного интервала QT (определяют только для пациентов, у которых после введения исследуемого препарата наблюдается увеличение длительности QT, приводящее к прекращению участия в исследовании), или любые другие генетические анализы, связанные с ответом на придопидин, или с болезнью Хантингтона,

^k - анализируют в первую очередь,

^l - включающие в себя оценки дигитомотографии (ускоренное постукивание указательным пальцем), дисдиадохомотографии (удары кистью в положении пронации/супинации), манумотографии и хореомотографии (усилие захватывания и анализ хореи) и педомотографии (ускоренное постукивание ногой),

^m - включает в себя тест на сопоставление символов и цифр, тест Струпа на чтение слов, краткую Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций и тест с построением маршрута В,

ⁿ - на 14, 84 и 140 дни собирают образцы для анализа РК через 1-2 ч после введения утренней дозы. Если сбор образцов проводят в тот же день, что и ЭКГ, образцы для анализа РК собирают после записи ЭКГ,

^o - на 28, 42 и 112 дни образцы для анализа РК собирают до введения утренней дозы и через 1-2 ч после. Если сбор образцов проводят в тот же день, что и ЭКГ, образцы для анализа РК собирают после записи ЭКГ,

^p - при визите последующего наблюдения собирают 1 образец для РК. При появлении SAE в ближайшее время проводят дополнительный сбор образцов для РК. Если сбор указанных образцов и регистрацию ЭКГ проводят в один день, образцы для РК собирают после записи ЭКГ,

^q - только сбор,

^r - каждый пациент получает 3 капсулы два раза в день (bid), т.е. 3 капсулы утром и 3 капсулы после полудня (через 7-10 ч после утренней дозы), на протяжении всего периода исследования. Исследуемый препарат не принимают во время визита досрочного прекращения. При визитах в исследовательский центр утреннюю дозу принимают в указанном центре.

Процедуры скрининга и включения в исследование (визит 0) проводят, как в примере 1, за исключением того, что вместо процедуры "сбор образца крови для потенциальных генетических анализов" проводят процедуру "сбор образца крови для анализа CAG, статуса метаболитатора CYP2D6, генетического анализа на наличие синдрома удлиненного интервала QT (для пациентов, у которых наблюдается удлинение QT после введения исследуемого препарата), или любые другие потенциальные генетические анализы, связанные с ответом на придопидин или с HD".

Во время исходного визита (визит 1) проводят такие же процедуры, как и в примере 1, за исключением того, что до введения дозы в исследовательском центре проводят дополнительные процедуры, а оценки UHDRS-TMS и PPT следует определять перед оцениванием по другим шкалам:

ЭКГ в 12 отведениях с тремя повторами (записывают после отдыха лежа на спине в течение по меньшей мере 5 мин); QTcF перед введением дозы определяют как среднее от 3 ЭКГ (записанных с интервалами от 10 до 20 мин), каждую из которых регистрируют с тремя повторами (в общей сложности 9 показаний), и

CIBIS, UHDRS-TMS, UHDRS TFC и PDS оценивают перед определением оценок по другим шкалам.

Кроме того, пациент, который не удовлетворяет критериям включения в исследование по результатам исходных оценок тестирования и не допускается для участия в исследовании, не подвергается повторному скринингу. Пациенты, которые считаются пригодными для участия в исследовании по результатам UHDRS TMS и UHDRS-IS, полученным в период скрининга, не исключаются из исследования на основе результатов UHDRS TMS и UHDRS-IS в исходный момент.

Во время исходного визита (визит 1) после введения первой дозы в исследовательском центре проводят такие же процедуры, как и в примере 1, за исключением ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами (через 1-2 ч после введения дозы) (регистрацию после отдыха лежа на спине в течение по меньшей мере 5 мин).

Процедуры в период лечения исследуемым препаратом.

Период титрования (недели от 0 до 4).

Телефонный контакт на 1 и 3 неделе (6 и 20 дни).

С пациентами контактируют по телефону на 6 и 20 дни, чтобы оценить переносимость исследуемого препарата посредством оценки АЕ и применения сопутствующих препаратов, и чтобы разрешить еженедельное увеличение дозы в период титрования (см. выше) на следующий день (если это возможно).

2 Неделя -14 день (визит 2).

Во время посещения на 14 день (± 3 дня) 2 недели (визит 2) проводят следующие процедуры.

До введения дневной дозы:

опрос по поводу АЕ,

анализ применения сопутствующего лекарственного средства,

клинические лабораторные анализы (только на электролиты); результаты по электролитам должны быть получены до введения лекарственного средства,

полное физическое и неврологическое обследование (в том числе определение массы),

измерение показателей жизненно важных функций,

сбор/распределение исследуемого лекарственного средства,

проверка соблюдения правил исследования.

После введения дневной дозы:

ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами (через 1-2 ч после введения дозы) (регистрацию после отдыха лежа на спине в течение по меньшей мере 5 мин),

получение образца крови объемом 4 мл плазмы для анализа лекарственного средства в плазме через 1-2 ч после введения дозы; образцы для РК собирают после записи ЭКГ, но в максимально ближайший к ней момент времени.

Период введения полной дозы (недели от 4 до 26).

Недели 4, 6, 8, 12, 16 и 20-28, 42, 56, 84, 112 и 140 дни (визиты от 3 до 8).

На 28 (± 4 дня), 42 (± 5 дней), 56 (± 5 дней), 84 (± 7 дней), 112 (± 7 дней) и 140 (± 7 дней) дни, недели 4,

6, 8, 12, 16, и 20 (визиты от 3 до 8) проводят следующие процедуры/оценки.

Перед введением дозы:

опрос по поводу АЕ,

анализ применения сопутствующего лекарственного средства,

клинические лабораторные анализы (гематология, биохимия, в том числе анализ на электролиты, анализ мочи).

Только на 28, 56, 84, 112 и 140 дни:

анализ мочи на беременность только для женщин детородного возраста полное физическое и неврологическое обследование (в том числе определение массы),

ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами (регистрируют после отдыха лежа на спине в течение по меньшей мере 5 мин) (примечание: ЭКГ на 56 день является необязательной, ее регистрируют по усмотрению исследователя, если существуют клинические обстоятельства, которые оправдывают дополнительную ЭКГ, например существующий ранее эпизод гипокалиемии у пациента при отсутствии удлинения QT),

измерение показателей жизненно важных функций,

C-SSRS (версия от последнего визита).

Только на 28, 42 и 112 дни:

получение образца крови объемом 4 мл для анализа лекарственного средства в плазме (после записи ЭКГ, но в максимально ближайший к ней момент времени).

Только на 28, 56, 84, 112 и 140 дни:

сбор/распределение исследуемого лекарственного средства,

проверка соблюдения правил исследования.

После введения дневной дозы:

ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами (через 1-2 ч после введения дозы) (регистрируют после отдыха лежа на спине в течение по меньшей мере 5 мин) (примечание: ЭКГ на 56 день является необязательной, ее регистрируют по усмотрению исследователя, если существуют клинические обстоятельства, которые оправдывают дополнительную ЭКГ, например существующий ранее эпизод гипокалиемии у пациента при отсутствии удлинения QT).

Только на 28, 42, 84, 112 и 140 дни:

получение образца крови объемом 4 мл для анализа лекарственного средства в плазме через 1-2 ч после введения дозы; образцы для РК собирают после записи ЭКГ, но в максимально ближайший к ней момент времени.

Кроме того, только на 28, 56, 84, 112 и 140 дни выполняют нижеследующие процедуры/оценки для определения эффективности, которые проводят до или после введения дневной дозы (время оценки регистрируют в CRF), среди которых в первую очередь оценивают UHDRS-TMS и PPT: UHDRS-TMS, PPT, CIBIC-Plus, PDS,

UHDRS-FA, UHDRS-TFC, UHDRS-IS, CGI-C, тест TUG, HD-QoL, MSWS-12, оценки Q-Motor, краткие тесты CAB (SDMT, тест Струпа на чтение слов, сокращенная шкала MoCA и тест с построением маршрута B) и PBA-s.

Контакт по телефону на 5 неделе (35 день).

Контакт с пациентами по телефону осуществляют на 35 день (± 3 дня), чтобы определить переносимость исследуемого препарата путем оценки АЕ и применения сопутствующего лекарственного средства.

Неделя 26 - день 182 (визит 9) или визит досрочного прекращения.

На 182 день (± 7 дней), 26 неделя (визит 9), или во время визита досрочного завершения выполняют следующие процедуры/оценки.

Перед введением лекарственного средства:

опрос по поводу АЕ,

анализ применения сопутствующего лекарственного средства,

клинические лабораторные анализы (гематология, биохимия в том числе анализ на электролиты, анализ мочи),

анализ мочи на беременность только для женщин детородного возраста,

полное физическое и неврологическое обследование (в том числе определение массы),

ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами (регистрируют после отдыха лежа на спине в течение по меньшей мере 5 мин),

измерение показателей жизненно важных функций,

C-SSRS (версия от последнего визита),

получение образца крови объемом 4 мл для анализа лекарственного средства в плазме (после записи ЭКГ, но в максимально ближайший к ней момент времени),

проверка соблюдения правил исследования,

введение утренней дозы исследуемого лекарственного средства (скорректированной по уровню ка-

лия, соответствующему нормальному диапазону) (примечание: во время визита досрочного прекращения исследуемый препарат не вводят).

После введения лекарственного средства:

сбор оставшегося исследуемого препарата.

На 182 день (визит 9) выполняют нижеследующие процедуры/оценки для определения эффективности, до или после введения лекарственного средства, среди которых в первую очередь оценивают UHDRS-TMS и PPT: UHDRS-TMS, PPT, CIBIC-Plus, PDS, UHDRS-FA, UHDRS-TFC, UHDRS-IS, CGI-C, тест TUG, HD-QoL, MSWS-12, оценки Q-Motor, краткие тесты CAB (SDMT, тест Струпа на чтение слов, сокращенная шкала MoCA и тест с построением маршрута B) и PBA-s.

На 84 день/при визите досрочного прекращения дневную дозу не вводят.

Визит последующего наблюдения.

Существует визит последующего наблюдения через 2 недели после получения последней дозы исследуемого препарата (196 день, ± 7 дней). Во время данного визита выполняют следующие процедуры/оценки:

опрос по поводу АЕ,

анализ применения сопутствующего лекарственного средства,

клинические лабораторные анализы (гематология, биохимия, анализ мочи),

анализ мочи на беременность только для женщин детородного возраста,

полное физическое и неврологическое обследование (в том числе определение массы),

необязательно ЭКГ в 12 отведениях с тройными повторами (после отдыха лежа на спине в течение по меньшей мере 5 мин), которую нужно регистрировать для всех пациентов с существующей проблемой сердечной деятельности и/или с клинически значимым изменением QTc по сравнению с исходным уровнем,

измерение показателей жизненно важных функций,

UHDRS-TMS,

оценки Q-motor,

получение образца крови объемом 4 мл для анализа лекарственного средства в плазме после регистрации ЭКГ.

Процедуры, выполняемые после лечения исследуемым препаратом/прекращения участия.

Если пациенты участвуют в исследовании, соблюдая его протокол, на протяжении по меньшей мере 26 недель двойного слепого лечения, считается, что они завершили участие в исследовании.

Для пациентов, которые завершили или преждевременно прекратили участие в исследовании, проводят окончательные анализы на 26 неделе/во время визита досрочного завершения (визит 9). Для пациентов, которые не выполнили последний визит в течение 7 дней после введения последней дозы исследуемого препарата, оценку эффективности не проводят.

Разделы внеплановые визиты и исследуемая выборка в примере 2 аналогичны соответствующим разделам примера 1.

Отбор и удаление пациентов.

Критерии включения/исключения документально регистрируют в течение всего процесса отбора и, кроме того, перед рандомизацией исследователь документально регистрирует результаты анализа критериев включения/исключения. Пациентов продолжают проверять на удовлетворение критериям включения/исключения во время исходного визита. Если пациент больше не удовлетворяет критериям включения/исключения во время исходного визита, он не может участвовать в исследовании. Исходные значения лабораторных показателей не известны до завершения рандомизации; при выявлении исходных значений лабораторных показателей, свидетельствующих о том, что пациент не может участвовать в исследовании, представители центра обсуждают их с медицинским наблюдателем.

В примере 2 используются такие же критерии включения пациентов, критерии исключения пациентов, Критерии удаления пациентов и Процедуры, как и в примере 1.

Однако в примере 2 используется следующий дополнительный критерий.

"Пациентов с клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием при визите в период скрининга" определяют следующим образом: (i) наличие существенного сердечного приступа (например, инфаркта миокарда), стенокардии или эпизода сердечной недостаточности с симптомами >2 степени по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации в течение 12 недель до рандомизации, или наличие сердечного заболевания, которое по мнению исследователя повышает риск желудочковой аритмии, (ii) наличие истории аритмии (мультифокальные преждевременные желудочковые сокращения, бигеминия, тригеминия, желудочковая тахикардия), которая является симптоматической или требующей лечения (общие терминологические критерии для неблагоприятных явлений 3 степени), симптоматической или неконтролируемой фибрилляции предсердий, несмотря на лечение, или бессимптомной устойчивой желудочковой тахикардии, (iii) наличие блокады левой ножки пучка Гиса.

Уравнение Кокрофта-Голта описывается как $(140 - \text{возраст}) \times \text{масса (кг)} \times [0,85 \text{ если пациент женского пола}] / 72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/дл)}$.

Разделы Лечение пациентов/Введение исследуемых препаратов в примере 1 и в примере 2 являются идентичными.

Разделы (i) Принимаемые ранее и сопутствующие схемы лечения или лекарственные средства, (ii) Разрешенные лекарственные средства и (iii) Запрещенные лекарственные средства, или описанные в них процедуры, в примере 1 и в примере 2 являются идентичными. Однако, в дополнение к ним, если по мнению специалиста во время исследования требуется изменение применения или дозировки антипсихотического средства, это фиксируется в CRF и обсуждается с медицинским наблюдателем. Кроме того, бупропион представляет собой антидепрессант, который можно вводить пациентам, участвующим в исследовании. Хотя РК взаимодействия между бупропионом и придопидином предположительно отсутствуют, бупропион ассоциируется с судорожными припадками примерно у 0,4% (4/1000) пациентов в дозах до 450 мг/день. Такая встречаемость припадков может превышать соответствующую встречаемость, обусловленную другими имеющимися в продаже антидепрессантами, до 4 раз (этикетка веллбатрина). Ретроспективный анализ клинического опыта, накопленного в отношении бупропиона, позволяет предположить, что риск появления припадков можно свести к минимуму, если суммарная суточная доза бупропиона не будет превышать 450 мг при введении 3 раза в день (причем каждая разовая доза не должна превышать 150 мг, а скорость увеличения дозы должна быть очень плавной).

Общий объем крови.

Рассчитанные значения общего объема крови, который нужно получить от каждого пациента, приведены в табл. 6.

Таблица 6. Общий объем крови, полученный от каждого пациента

Тип анализа	Число собранных образцов	Объем одного образца	Общий объем для анализа
Фармакокинетика	13	4 мл	52 мл
Биохимия сыворотки	11	10,5 мл	115,5 мл
Гематология	9	3 мл	27 мл
Фармакогенетические анализы	1	10 мл	10 мл
Всего			204,5 мл

CAG=цитозин-гуанин-аденозин,

CYP2D6=цитохром P450 2D6.

Оценка эффективности.

За исключением специально указанных случаев, оценки эффективности, описанные в нижеследующих разделах, проводят на 0 день (визит 0, исходный), 28 день (визит 3), 56 день (визит 5), 84 день (визит 6), 112 день (визит 7), 140 день (визит 8) и 182 день (визит 9). За исключением 0 дня, оценки эффективности можно проводить до или после введения дневной дозы с регистрацией времени оценки в CRF. Оценки UHDRS-TMS и Q-Motor также проводят во время визита последующего наблюдения.

В примере 2 используют такие же первичные переменные показатели и конечные критерии эффективности, как и в примере 1.

Вторичные переменные показатели и конечные критерии эффективности.

Тест на физическую работоспособность.

Тест PPT описан в примере 1. Вторичным переменным показателем эффективности в данном исследовании является изменение PPT на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Другие переменные показатели и конечные критерии эффективности.

Другие переменные показатели и конечные критерии эффективности описаны в нижеследующих разделах.

Шкала оценки состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц.

Общее изменение HD на 26 неделе измеряют, как описано в примере 1.

При каждом последующем визите (визиты 3, 5, 6, 7, 8 и 9) проводят оценку CIBIC-Plus, как описано в примере 1. Однако в целях данного исследования ухаживающему лицу рекомендуют посещать пациента по меньшей мере 2-3 раза в неделю, причем каждый раз посещение должно длиться не менее 3 ч, а пригодность ухаживающего лица определяет исследователь. Если это возможно, на протяжении всего исследования ухаживающим за пациентом лицом является один и тот же человек. Если это невозможно, на протяжении всего исследования за пациентом ухаживает не более 2 человек.

Шкала оценки физической нетрудоспособности.

PDS используют во время исследования, как описано в примере 1.

Функциональные оценки в соответствии с UHDRS.

С помощью шкалы FA UHDRS функциональность оценивают, как в примере 1.

Оценка тяжести заболевания и ее изменения по шкале общего клинического впечатления.

CGI-S оценивают в исходный момент времени (0 день), а CGI-C - во все последующие моменты времени (визиты 3, 5, 6, 7, 8 и 9), чтобы оценить изменения по сравнению с исходным уровнем. Проведение оценок CGI-S и CGI-C описано в примере 1.

Оценка общей способности к функционированию в соответствии с UHDRS.

Шкала TFC UHDRS охватывает 5 областей функционирования, связанных с потерей трудоспособности (занятость, финансы, домашние дела, повседневная деятельность и уровень требуемого ухода).

Шкала независимости UHDRS.

Шкала независимости UHDRS описана в примере 1.

Общие/функциональные шкалы.

Качество жизни при болезни Хантингтона.

Оценка HD-QoL описана в примере 1.

Шкала оценки ходьбы при рассеянном склерозе.

Оценка MSWS-12 описана в примере 1.

Подшкалы общей оценки двигательной способности:

оценка двигательной способности рук в соответствии с UHDRS,

оценка двигательной способности рук описана в примере 1.

Оценка походки и равновесия в соответствии с UHDRS.

Оценка походки и равновесия описана в примере 1.

Модифицированная оценка двигательной способности в соответствии с UHDRS.

UHDRS-mMS определяют как сумму оценок нижеследующих разделов UHDRS-TMS: дизартрия, высовывание языка, постукивание пальцев, пронация-супинация кистей, методика Лурии, ригидность, брадикинезия, походка, тандемная ходьба и тест на устойчивость при ретропульсии.

Оценка UHDRS-хорея.

При UHDRS максимальную оценку хореи определяют по шкале от 0 (отсутствует) до 4 (значительная/продолжительная) для каждой из следующих частей тела: лицо, рот, туловище, правая верхняя конечность, левая верхняя конечность, правая нижняя конечность и левая нижняя конечность. Максимальная оценка хореи представляет собой сумму всех баллов.

Оценка UHDRS-дистония.

При UHDRS максимальную оценку дистонии определяют по шкале от 0 (отсутствует) до 4 (значительная/продолжительная) для каждой из следующих частей тела: туловище, правая верхняя конечность, левая верхняя конечность, правая нижняя конечность и левая нижняя конечность. Максимальная оценка дистонии представляет собой сумму всех баллов.

Доля TMS-респондентов.

Процент респондентов, определяемых как пациенты с изменением UHDRS-TMS по сравнению с исходным уровнем, ≤ 0 на 26 неделе.

Другие оценки двигательной способности.

Количественные оценки двигательной способности,

Оценки Q-motor описаны в примере 1.

Дигитомотография (ускоренное постукивание указательным пальцем).

Дигитомотографию (ускоренное постукивание указательным пальцем) проводят, как в примере 1.

Дисдиадохомотография (постукивание кистью в положении пронации/супинации).

Дисдиадохомотографию (постукивание кистью в положении пронации/супинации) проводят, как в примере 1.

Манумотография и хореомотография (усилие захватывания и анализ хореи).

Данный тест описан в примере 1.

Педомотография (ускоренное постукивание ногой).

Данный тест описан в примере 1.

Тест "Встать и идти".

Тест TUG проводят, как описано в примере 1.

Анализ батарей когнитивных способностей.

В следующих разделах описаны тесты, которые являются частью CAV.

Тест на сопоставление символов и цифр.

SDMT представляет собой тест, проводимый с использованием бумаги и карандаша для анализа скорости психомоторных функций и рабочей памяти. Участникам нужно посмотреть на ключ в верхней части страницы, который содержит пары символов и цифр. На оставшейся части страницы изображены ряды символов и участник в течение 90 с должен написать цифры, соответствующие каждому символу.

Распознавание эмоций.

Распознавание эмоций по выражению лица проводят с использованием представленных с помощью компьютера фотографий, изображающих 6 основных эмоций или нейтральное выражение лица. Участников просят указать эмоцию, выраженную на каждой фотографии, выбрав одно из слов: страх, отвращение, счастье, печаль, удивление, гнев и нейтральное выражение лица (10 стимулов на эмоцию).

Тесты с составлением маршрутов A и B.

Часть А теста с составлением маршрута описана в примере 1. Маршрут А используется только как часть тренировки.

Тест вербального научения Хопкинса, модифицированный.

С помощью HVLT-R можно провести краткий анализ вербального научения и памяти (узнавание и вспоминание). Данный тест легко проводить и оценивать, кроме того, он хорошо переносится даже пациентами со значительными нарушениями. Его применение для измерения вербального научения и памяти подтверждено на популяциях с нарушением мозговой деятельности (например, обусловленным болезнью Альцгеймера, HD, амнестическим расстройством). Каждая форма содержит список из 12 существенных (цели), по 4 слова, взятых из каждой из 3 семантических категорий. Семантические категории различаются среди 6 форм, однако формы весьма сходны по психометрическим свойствам. Предварительные оценки получают для способности вспоминать все, отсроченного припоминания, ретенции (процент удерживаемой в памяти информации) и индекса дискриминации распознавания. HVLT-R характеризуется высокой стабильностью результатов при повторном тестировании, а его конструктивная, текущая и дискриминантная валидность являются надежно установленными.

Тест постукивания с заданным темпом.

Психомоторную функцию оценивают с помощью Теста постукивания с заданным темпом. Участники нажимают на левую и правую кнопки мыши, чередуя большие пальцы, при 3,0 Гц. Вначале они слушают звуковой сигнал, соответствующий желательной скорости постукивания, а затем начинают нажимать кнопки в такт звуковому сигналу. После 11 нажатий в такт звуковому сигналу, повторение сигнала прекращают и участники пытаются продолжать нажимать кнопки с той же скоростью до конца испытания (еще 31 нажатие).

Кембриджский тест "Чулки в одно касание" (OTS).

OTS представляет собой задачу на пространственное планирование, с помощью которой измеряют функцию передней доли мозга. OTS является вариантом задачи "Кембриджские чулки", который делает акцент на рабочую память, так как участник должен визуализировать решение. Как и в тесте "Кембриджские чулки", участнику демонстрируют 2 табло с изображением 3 разноцветных шаров. Табло расположены таким образом, что их можно легко представить в виде подвешенных к перекладине чулок или носков, в которые сложены шары. Такое расположение делает трехмерные концепции очевидными для участника и соответствует словесным инструкциям.

Внизу экрана расположен ряд пронумерованных квадратов. Вначале сотрудник, проводящий тестирование, демонстрирует участнику, как использовать шары на нижнем табло, чтобы скопировать их расположение на верхнем табло, и решает 1 демонстрационную задачу, в которой необходимо совершить 1 действие. Затем участник должен решить еще 3 задачи, в 2, 3 и 4 действия. После этого участнику показывают еще несколько задач, и он должен определить в уме, сколько действий требуется для их решения, а затем коснуться квадрата с соответствующей цифрой внизу экрана.

Анализ проблемного поведения - краткая форма.

Визуальное внимание и способность решать задачи на переключение оценивают с помощью теста с построением маршрута, который проводят с использованием стандартного листа бумаги, содержащего изображение 25 кружков. В части А теста с построением маршрута участникам нужно как можно быстрее соединить кружки, содержащие числа, в порядке их возрастания. В части В теста с построением маршрута участникам нужно как можно быстрее соединить кружки, содержащие числа и буквы, в порядке возрастания, с чередованием букв и цифр (например, 1, А, 2, В, 3, С и т.д.). Тест А используют только как часть тренировки.

Оценка безопасности.

В данном примере (пример 2) безопасность оценивается квалифицированным персоналом исследования с учетом следующих показаний: зарегистрированные АЕ, результаты клинических лабораторных анализов, результаты измерений показателей жизненно важных функций, результаты ЭКГ, результаты физических и неврологических обследований (включающих в себя определение массы тела) и сведения о применении сопутствующих лекарственных средств.

В ходе исследования независимый Комитет по безопасности анализирует накопленные данные по безопасности в 2 случаях:

первый анализ проводят через 6 недель после зачисления 10 пациентов в каждую группу лечения (т.е. в общей сложности 50 пациентов). Второй анализ проводят через 6 недель после зачисления примерно 20 пациентов в каждую группу лечения (т.е. в общей сложности 100 пациентов);

Комитет по безопасности состоит из независимых врачей, имеющих опыт работы в соответствующей области терапии (т.е., по меньшей мере, кардиолога и невролога), и других соответствующих экспертов, таких как специалисты по статистике и РК. Они имеют право рекомендовать прекращение участия в исследовании 1 или нескольких групп лечения по соображениям безопасности.

Неблагоприятные явления и удаление вследствие неблагоприятных явлений.

См. раздел Неблагоприятные явления и удаление вследствие неблагоприятных явлений в примере 1.

Клинические лабораторные анализы.

Все клинические лабораторные анализы проводят, как описано в разделе Клинические лабораторные анализы примера 1, за исключением приведенного ниже временного графика.

Клинические лабораторные анализы (биохимический анализ сыворотки, в том числе анализ на электролиты, гематология и анализ мочи) выполняют во время скрининга (визит 0), исходного визита (визит 1), на 14 день (визит 2; только электролиты), 28 день (визит 3), 42 день (визит 4), 56 день (визит 5), 84 день (визит 6), 112 день (визит 7), 140 день (визит 8), 182 день (визит 9), или во время визита досрочного прекращения, а также во время визита последующего наблюдения.

Анализ на беременность.

Анализ сыворотки на хорионический гонадотропин человека (HCG) проводят для всех женщин детородного возраста во время скрининга (визит 0). Анализы мочи на HCG проводят для всех женщин детородного возраста на 28 день (визит 3), 56 день (визит 5), 84 день (визит 6), 112 день (визит 7), 140 день (визит 8), 182 день (визит 9), или во время визита досрочного прекращения, во время визита последующего наблюдения и, в случае наличия клинических показаний, в любое другое время. Сомнительные результаты анализа сыворотки на беременность проверяют дважды и при необходимости пациента отправляют на консультацию к гинекологу. Любой пациент, забеременевший во время исследования, удаляется.

Показатели жизненно важных функций.

Показатели жизненно важных функций измеряют во время скрининга (визит 0), исходного посещения (визит 1), на 14 день (визит 2), 28 день (визит 3), 42 день (визит 4), 56 день (визит 5), 84 день (визит 6), 112 день (визит 7), 140 день (визит 8), 182 день (визит 9), или во время визита досрочного прекращения, а также во время визита последующего наблюдения. Показатели жизненно важных функций включают в себя: пульс, кровяное давление, температуру тела и нижеследующие процедуры, описанные в примере 1.

Электрокардиография.

Одну ЭКГ покоя в 12 отведениях проводят после отдыха в положении лежа на спине в течение по меньшей мере 5 мин, в период скрининга (визит 0). Если в период скрининга получают данные, свидетельствующие о длительном интервале QTcF (определяемом как интервал QTcF > 450 мс), то ЭКГ повторяют дважды и среднее от 3 измерений в период скрининга используют для определения, подходит ли пациент для участия в исследовании.

Во время исходного визита определяют QTcF перед введением дозы как среднее значение от 3 ЭКГ (интервалы между которыми составляют от 10 до 20 мин), причем каждую ЭКГ регистрируют с тремя повторами (всего 9 записей). ЭКГ с тремя повторами также регистрируют через 1-2 ч после первого введения лекарственного средства.

ЭКГ регистрируют с тремя повторами перед введением лекарственного средства в исследовательском центре и через 1-2 ч после введения дозы в исследовательском центре на 14 день (визит 2), 28 день (визит 3), 42 день (визит 4), 84 день (визит 6), 112 день (визит 7), 140 день (визит 8). На 182 день (визит 9), или во время визита досрочного прекращения, ЭКГ с тройными повторами регистрируют до введения утренней дозы. По усмотрению исследователя, ЭКГ в 12 отведениях также регистрируют на 56 день (визит 5), если существуют клинические обстоятельства, которые оправдывают проведение дополнительной ЭКГ, например существующий ранее эпизод гипокалиемии у пациента при отсутствии удлинения QT.

ЭКГ с тремя повторами регистрируют во время визита последующего наблюдения только для пациентов с ранее существовавшей проблемой сердечной деятельности и/или с изменением QTc по сравнению с исходным уровнем.

Перед каждым измерением ЭКГ пациент отдыхает в положении лежа на спине в течение по меньшей мере 5 мин. По возможности регистрацию ЭКГ проводят до измерения показателей жизненно важных функций и сбора крови для клинических лабораторных анализов или анализов РК.

За интерпретацию ЭКГ отвечает квалифицированный врач центрального поставщика ЭКГ. Тем не менее, каждую ЭКГ следует анализировать сразу в исследовательском центре, чтобы обнаружить какое-либо удлинение QTcF, свидетельствующее о потенциальной клинической проблеме, и разрешить введение лекарственного средства. Анализ полученной в период скрининга ЭКГ с целью включения пациента в исследование можно проводить на месте, т.е. для включения интерпретация центрального поставщика ЭКГ не требуется. Любые результаты ЭКГ, которые оцениваются исследователем или врачом центрального поставщика ЭКГ как клинически значимое изменение (ухудшение) по сравнению с исходным значением, считаются АЕ, регистрируются в первичной документации, переписываются в CRF, и подвергаются мониторингу.

Физические и неврологические обследования.

Физические и неврологические обследования, включающие в себя взвешивание, проводят во время скрининга (визит 0), исходного посещения (визит 1), на 14 день (визит 2), 28 день (визит 3), 42 день (визит 4), 56 день (визит 5), 84 день, 112 день (визит 7), 140 день (визит 8), 182 день (визит 9), или во время визита досрочного прекращения, а также при визите последующего наблюдения. Любые результаты физического или неврологического обследования, которые оцениваются исследователем как клинически значимое изменение (ухудшение) по сравнению с исходным значением, считаются АЕ, регистрируются в

CRF и подвергаются мониторингу.

Рост измеряют только при визите в период скрининга.

Другие критерии и переменные показатели безопасности.

Применение сопутствующей терапии или сопутствующего лекарства отслеживают на протяжении всего исследования.

Шкала Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений.

C-SSRS используют для оценки степени суицидального мышления пациента по шкале, варьирующей от "отсутствия суицидальных мыслей" до "активных суицидальных мыслей с конкретным планом и намерением" (Posner 2011). C-SSRS проводят во время скрининга (визит 0), исходного посещения (визит 1), на 28 день (визит 3), 42 день (визит 4), 56 день (визит 5), 84 день, 112 день (визит 7), 140 день (визит 8), 182 день (визит 9), или во время визита досрочного прекращения. Пациенты, у которых при визите в период скрининга присутствует активная суицидальная идея, соответствующая оценке 4 или 5 по шкале C-SSRS, не подходят для участия в исследовании.

Анализ фармакокинетики и фармакогеномики.

Фармакокинетические переменные показатели описаны в примере 1.

Получение и обработка образцов крови.

Образцы крови (каждый объемом 4 мл) собирают для определения концентрации в плазме путем венопункции или через постоянный катетер утром до введения исследуемого препарата во время следующих посещений.

Период титрования:

день 0 (исходный) - до введения первой дозы и через 1-2 ч после ее введения,

День 14 - через 1-2 ч после введения дневной дозы.

Период введения полной дозы:

день 28 - до введения дневной дозы и через 1-2 ч после введения дневной дозы,

день 42 - до введения дневной дозы и через 1-2 ч после введения дневной дозы,

день 84 - через 1-2 ч после введения дневной дозы,

день 112 - до введения дневной дозы и через 1-2 ч после введения дневной дозы,

день 140 - через 1-2 ч после введения дневной дозы,

день 182 - до введения утренней дозы.

Визит последующего наблюдения.

В общей сложности у каждого пациента берут 13 образцов для анализа РК.

В случае SAE в ближайшее после его появления время берут дополнительный образец для РК.

Дату и время получения каждого образца РК, а также дату и время последнего введения лекарственного средства перед сбором образца для РК регистрируют в исходной документации и переписывают в CRF. Только значительные отклонения (>5%) от планового времени сбора крови комментируются на соответствующей странице CRF.

Если ЭКГ запланирована на тот же день, что и сбор крови, ЭКГ проводят перед сбором крови.

Образцы собирают в пробирки, содержащие этилендиаминтетраацетат калия. Сразу после сбора образцы охлаждают и центрифугируют в течение 45 мин при температуре примерно 4°C при 1500×g в течение 15 мин. Затем плазму переносят в 2 полипропиленовые пробирки (первая аликвота [набор А] и резервная аликвота [набор В]) и хранят при температуре ниже -20°C до биологического анализа.

Анализ образцов.

Образцы анализируют, как описано в примере 1.

Фармакогенетические переменные показатели.

При визите в период скрининга собирают образец крови (10 мл) в 2 пластиковые пробирки, содержащие этилендиаминтетраацетат калия (K2EDTA) для генетических анализов. Такие анализы включают в себя определение повторов CAG, статуса CYP2D6 и генетического синдрома удлиненного интервала QT (определяют только для пациентов, у которых после введения исследуемого препарата наблюдается увеличение длительности QT, приводящее к прекращению участия в исследовании), или любые другие генетические анализы, связанные с ответом на тридопидин, или с HD. Анализы повторов CAG в образце, полученном в период скрининга, не используют для оценки пригодности пациента для участия в исследовании; ее оценивают, используя данные за прошедший период.

Фармакогенетические образцы отправляют в лабораторию в течение 72 ч после сбора в условиях окружающей среды. Если в лаборатории в течение 24 ч не проводят экстракцию ДНК, образцы нужно хранить до выделения ДНК при -70°C. После экстракции ДНК образцы хранят при -20°C, или при -70°C.

Краткое описание анализа эффективности.

Первичный переменный показатель эффективности.

Первичным переменным показателем эффективности в данном исследовании является изменение значения UHDRS-TMS на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Вторичный переменный показатель эффективности.

Вторичным переменным показателем эффективности в данном исследовании является изменение значения PPT на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Другие переменные показатели эффективности.

Общие функциональные шкалы:

общая оценка CIBIC-Plus на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем (определяемая независимым исследователем),

изменение оценки PDS на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение UHDRS FA на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

оценка CGI-C на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем (определяемая участвующим в исследовании специалистом и пациентом),

изменение UHDRS-TFC на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение UHDRS-IS на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Общие/функциональные шкалы:

изменение HD-QoL на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение MSWS-12 на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Подшкалы TMS:

изменение оценки двигательной способности рук на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение оценки походки и равновесия на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение оценки UHDRS-mMS на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение оценки UHDRS-хореи на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение оценки UHDRS-дистонии на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

процент респондентов, определяемых как пациенты с изменением UHDRS TMS по сравнению с исходным уровнем, ≤ 0 на 26 неделе.

Другие оценки двигательных функций:

изменение оценок Q-Motor на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение результата теста TUG на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Оценки когнитивных/психиатрических показателей:

изменение в кратком CAB на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение PBA-s на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Первичный анализ эффективности.

Группа, получающая дозу придопидина 45 мг bid в сравнении с плацебо, используется для дополнительного сравнения с предыдущими исследованиями придопидина (ACR16C008 [MermaiHD] и ACR16C009 [HART]), в которых доза придопидина 45 мг bid использовалась в качестве максимальной дозы.

Кроме того, любую группу лечения, участие которой в исследовании прекращают по соображениям безопасности, официально не подвергают тестированию на эффективность и, следовательно, не проверяют на ошибку типа I.

Изменение UHDRS-TMS по сравнению с исходным уровнем анализируют, используя модель повторяющихся измерений (процедура SAS® MIXED с подкомандой REPEATED). Модель включает в себя следующие фиксированные параметры: категория недели исследования в зависимости от лечения, центр, использование или не использование нейролептиков и исходная оценка UHDRS-TMS. При повторных обследованиях пациентов используют неструктурированную ковариационную матрицу. В случае если модель не сходится, используют метод оценивания по максимуму правдоподобия (ML) вместо используемого по умолчанию ограниченного ML (REML). Если модель по-прежнему не сходится, используют более простые ковариационные структуры с меньшим числом параметров, в соответствии со следующим порядком: Гетерогенная авторегрессивная (1) (ARH(1)), Гетерогенная с составной симметрией (CSH), Авторегрессивная (1) (AR(1)) и Система с составной симметрией (CS). Сравнивают величину изменения UHDRS-TMS на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем, наблюдаемую в группах, получающих активное лекарственное средство (в группах, получающих 67,5, 90 или 112,5 мг bid, которые не прекратили участие в исследовании по соображениям безопасности) и в группе, получающей плацебо.

Анализ чувствительности.

Анализ чувствительности проводят, как описано ниже, чтобы оценить, зависит ли эффект, наблюдаемый по UHDRS-TMS, от подоценки хореи UHDRS-TMS, подоценки дистонии UHDRS-TMS, или подоценки непроизвольных движений (хорея+дистония) UHDRS-TMS.

Рассчитывают три переменных параметра:

изменение суммы оценок пунктов UHDRS-TMS за исключением пунктов, связанных с хореей, на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение суммы оценок пунктов UHDRS-TMS за исключением пунктов, связанных с дистонией, на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем,

изменение суммы оценок пунктов UHDRS-TMS за исключением пунктов, связанных с хореей и дистонией, на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Указанные переменные параметры анализируют таким же образом, как и первичные конечные критерии эффективности, за исключением того, что вместо исходного значения UHDRS-TMS в модели ис-

пользуют оценку переменного параметра, полученную во время исходного визита.

Анализ вторичных переменных параметров эффективности.

Любую дозу, оказывающую статистически значимый эффект, наблюдаемый при первичном анализе, продолжают тестировать с определением вторичных конечных критериев на альфа-уровне 5%.

Изменение PPT по сравнению с исходным уровнем анализируют, используя модель повторяющихся измерений (процедура SAS® MIXED с подкомандой REPEATED). Модель включает в себя следующие фиксированные параметры: категория недели исследования в зависимости от лечения, центр, использование или не использование нейролептиков и исходная оценка PPT. При повторных обследованиях пациентов используют неструктурированную ковариационную матрицу. В случае если модель не сходится, используют метод оценивания ML вместо используемого по умолчанию REML. Если модель по-прежнему не сходится, используют более простые ковариационные структуры с меньшим числом параметров, в соответствии со следующим порядком: ARH(1), CSH, AR(1) и CS. Сравнивают величину изменения значения PPT, определенного во время визита на 26 неделе, по сравнению с исходным уровнем, наблюдаемую в группах, получающих активное лекарственное средство, и в группе, получающей плацебо.

Анализы других переменных эффективности.

Различия между респондентами сравнивают среди групп, получающих активное средство, и группы, получающей плацебо, с использованием логистического регрессивного анализа (процедура SAS® LOGISTIC), стратифицированного по странам с помощью подкоманды STRATA, с учетом следующих факторов: группа лечения, использование или не использование нейролептиков и исходная оценка UHDRS-TMS.

Другие конечные критерии эффективности анализируются так же, как и первичный конечный критерий эффективности, за исключением того, что вместо исходного значения UHDRS-TMS в модели используют оценку конечного критерия эффективности, полученную во время исходного визита.

В случае CIBIC-Plus, вместо исходного значения UHDRS-TMS в модели используют оценку CIBIS, полученную во время исходного визита.

В случае CGI-C, вместо исходного значения UHDRS-TMS в модели используют оценку CGI-S, полученную во время исходного визита.

Анализы ответов на воздействие.

Определяют корреляцию между Cmax/AUC, эффективностью и безопасностью.

Объединение небольших центров.

Центры с низким числом пациентов объединяют. Переменные показатели, полученные в объединенном центре, используют во всех статистических моделях, которые содержат центр в качестве ковариаты.

Множественные сравнения и неоднозначность.

Метод Step-Up Хохберга для множественных сравнений среди групп лечения в сочетании с иерархическим методом среди первичных конечных критериев эффективности и вторичных конечных критериев эффективности используют для поддержания в данном эксперименте ошибки типа I на уровне 5%.

Группа, получающая дозу придопида 45 мг bid в сравнении с плацебо, используется для дополнительного сравнения с предыдущими исследованиями придопида (ACR16C008 [MermaiHD] и ACR16C009 [HART]), в которых доза придопида 45 мг bid использовалась в качестве максимальной дозы. Следовательно, проводят множественные сравнения с плацебо максимум 3 доз, с проверкой на ошибку типа I в данном исследовании: 67,5, 90 и 112,5 мг bid. Вначале метод Хохберга применяют для сравнения 3 (или менее) активных доз (67,5, 90 и 112,5 мг bid) с плацебо. Затем с использованием иерархического метода любую дозу, вызывающую статистически значимый эффект, продолжают тестировать по вторичному конечному критерию при альфа-уровне 5%.

Кроме того, любую группу лечения, участие которой в исследовании прекращают по соображениям безопасности, официально не подвергают тестированию на эффективность и, следовательно, не проверяют на ошибку типа I.

Переменные показатели и анализ безопасности.

Переменные показатели безопасности.

Общую безопасность и переносимость лечения придопином определяют на протяжении всего исследования путем оценки АЕ и следующих дополнительных переменных показателей безопасности:

результаты клинических лабораторных анализов,

показатели жизненно важных функций,

ЭКГ в 12 отведениях,

C-SSRS.

Анализ безопасности.

Все АЕ кодируют с использованием Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA). При анализе безопасности каждый пациент учитывается только один раз в каждом предпочтительном термине или категории SOC. Заключительные результаты приведены для всех АЕ (в целом и по степени

тяжести), АЕ, определяемых исследователем, как связанные с исследуемым препаратом (определяемых как связанные или не связанные) (в целом и по степени тяжести), серьезных АЕ, и АЕ, приводящих к удалению из исследования. Заключительные результаты приведены по экспериментальным группам и для всех пациентов. Представлены списки пациентов, у которых наблюдаются SAE и АЕ, требующие удаления.

Изменения результатов лабораторных анализов и показателей жизненно важных функций приведены в описательном порядке. Все значения сравнивают с предварительно установленными диапазонами для выявления потенциально клинически значимых изменений или значений, и такие значения регистрируют.

Применение сопутствующих лекарственных средств характеризуют с учетом терапевтического класса, используя описательную статистику. Сопутствующие лекарственные средства включают в себя все препараты, принимаемые пациентом во время лечения исследуемым лекарственным средством.

В случае непрерывных переменных для каждой временной точки приводят критерии описательной статистики (n, среднее значение, SD, стандартная ошибка, срединное значение, минимальное значение и максимальное значение) для фактических значений и значений изменения по сравнению с исходным уровнем. В случае категориальных переменных приводят число и процент пациентов. Также предоставляются описательные сведения о SAE, удалении пациентов по причине АЕ и потенциально клинически значимых аномальных значениях (результатов клинических лабораторных анализов или показателей жизненно важных функций), основанные на ранее определенных критериях.

Если какой-либо пациент умирает во время исследования, предоставляется список смертей и вся относящаяся к делу информация обсуждается в истории болезни пациента, включенной в Отчет о клиническом исследовании.

Фармакокинетический анализ.

Данные по концентрации в плазме придопидина и основного метаболита TV-45065 приведены с использованием описательной статистики в виде дозы придопидина, а также статуса метаболитора CYP2D6. Концентрации также используют для PK-модели в группе пациентов, получающих придопидин, и для расчета индивидуального воздействия на пациентов, участвующих в исследовании (C_{max} и AUC).

Результаты.

После введения придопидина в течение 26 недель в дозе 67,5, 90 и 112,5 мг bid наблюдают статистически значимые изменения UHDRS-TMS по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, статистически значимые изменения присутствуют в протоколе, содержащем субоценки ранее описанного раздела двигательных функций. Указанные изменения показывают, что введение придопидина в указанных дозах обеспечивает успешное лечение двигательных расстройств у пациентов, страдающих от HD. Кроме того наблюдается изменение описанных здесь вторичных переменных показателей и конечных критериев эффективности, а также других функциональных переменных и конечных критериев, по сравнению с исходным уровнем, свидетельствующее о том, что придопидин, вводимый в указанных дозах, обеспечивает лечение двигательных, психических, функциональных или когнитивных расстройств у пациентов, пораженных HD.

Пример 3: Фаза II. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах по подбору дозы, проводимое с целью определения безопасности и эффективности придопидина, вводимого в дозах 45, 67,5, 90 и 112,5 мг два раза в день для симптоматического лечения пациентов с болезнью Хантингтона, по сравнению с плацебо.

Пример 3 идентичен примеру 2, за исключением следующего. Если существуют какие-либо различия между процедурами, описанными в примере 2, и процедурами, описанными ниже, приведенные ниже процедуры предназначены для применения в примере 3.

Модифицированный тест на физическую работоспособность (mPPT) используют вместо Теста на физическую работоспособность (PPT). Шкалу Walk-12 используют вместо Шкалы оценки ходьбы при рассеянном склерозе (MSWS).

Оценку EQ5D или EQ5D-5L выполняют (по меньшей мере): во время исходного визита и визита 9 (182 день).

UHDRS-TMC и mPPT оценивают на 28, 56, 84, 112, 140 и 182 дни.

На 28, 84 и 182 дни, помимо оценки безопасности, UHDRS-TMS и mPPT, оценивают CIBIC-Plus, PDS, CGI-C, тест TUG, UHDRS-FA, UHDRS-TFC, UHDRS-IS и PBA-s. Предпочтительно оценивание UHDRS-TMS и mPPT проводят до определения оценок по другимшкалам. Пациент завершает Walk-12 и проводит оценивание Q-Motor. UHDRS-FA, UHDRS-TFC и UHDRS-IS также проводят на 140 день. SAB выполняют только на 84 и 182 дни. Шкалы HD-QoL и EQ5D оценивают только на 182 день.

Процедуры, описанные в табл. 5 и соответствующих разделах примера 2, и процедуры, используемые в примере 3, различаются следующим образом: PBA-s, CIBIC-Plus, PDS, CGI-C, MSWSWalk-12 и тест TUG проводят во время следующих визитов: исходный (V1); 4 неделя (V3), 12 неделя (V6) и 26 неделя/досрочное прекращение (V9). Шкалу HD-QoL оценивают во время исходного визита (V1) и на 26 неделе/при досрочном прекращении (V9). Шкалу EQ5D-5L оценивают во время исходного визита (V1) и

на 26 неделе/при досрочном прекращении (V9). Оценки Q-Motor проводят во время скрининга (V0), исходного визита (V1), на 4 неделе (V3), 12 неделе (V6), 26 неделе/при досрочном прекращении (V9), а также во время визита последующего наблюдения. Анализ батареи когнитивных способностей проводят во время следующих визитов: в период скрининга (V0); исходный (V1); на 12 неделе (V6) и на 26 неделе/при досрочном прекращении (V9).

На 28, 56, 84, 112 и 140 дни нижеследующие процедуры/оценки эффективности проводят в приоритетном порядке до или после введения дневной дозы (с регистрацией времени оценки): UHDRS-TMS и mPPT. На 28 и 84 дни, помимо UHDRS-TMS и mPPT, которые оценивают в первую очередь, проводят нижеследующие процедуры/оценки эффективности до или после введения дневной дозы (с регистрацией времени оценки): CIBIC-Plus, PDS, UHDRS-FA, UHDRS-TFC, UHDRS-IS (UHDRS-FA, UHDRS-TFC, UHDRS-IS также проводят на 140 день), CGI-C, тест TUG, Walk-12, оценки Q-Motor и PBA-s. Кроме того, только на 84 день проводят тесты SAB (SDMT, распознавание эмоций, составление маршрута, HVLT-R, постукивание с заданным темпом при 3 Гц, OTS).

Воздержание является приемлемым методом контрацепции, только когда оно относится к предпочтительному и обычному образу жизни субъекта. Периодическое воздержание (календарный, симптотермальный, постовульционный методы), выведение (прерывание полового акта) и метод лактационной аменореи (LAM) не являются приемлемыми методами контрацепции.

Первичные и вторичные оценки эффективности (UHDRS-TMS и mPPT) проводят на 0 день (визит 0, исходный), 28 день (визит 3), 56 день (визит 5), 84 день (визит 6), 112 день (визит 7), 140 день (визит 8) и 182 день (визит 9). Эксплораторные оценки эффективности выполняют только на 0 день (визит 0, исходный), 28 день (визит 3), 84 день (визит 6) и 182 день (визит 9); кроме SAB, которые проводят только на 0 день (визит 0, исходный), 84 день (визит 6) и 182 день (визит 9); и UHDRS FA, UHDRS TFC и UHDRS IS, которые также проводят на 140 день. За исключением 0 дня, оценки эффективности проводят до или после дневной дозы, регистрируя время оценки. UHDRS-TMS и mPPT оценивают прежде других эксплораторных конечных критериев эффективности. Оценки UHDRS-TMS и Q-Motor также проводят во время визита последующего наблюдения.

Вторичным переменным показателем анализа эффективности в данном исследовании является изменение mPPT на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем. (Brown 2000) mPPT позволяет количественно определять способность пациента выполнять физические задачи (Brown, 2000). Это стандартизированный тест из 9 пунктов, с помощью которого измеряют способность пациента выполнять функциональные задачи. При выполнении задач, которые требуют, чтобы пациент находился в положении стоя (пункты от 6 до 9), разрешается использовать вспомогательные устройства. При определении оценки учитывают как скорость, так и точность, с которой пациенты выполняют задачи соответствующих пунктов. Максимальный балл теста равен 36, причем более высокие оценки соответствуют повышенной способности.

Шкалу оценки ходьбы при рассеянном склерозе (MSWS-12) адаптируют, чтобы использовать ее в качестве общего показателя способности к ходьбе и двигательной способности, и обозначают Walk-12.

Версия EQ-5D 3 уровня (EQ-5D-3L) была введена в 1990 году (EuroQol Group 1990). Она в основном состоит из описательной системы EQ-5D и визуальной аналоговой шкалы EQ (EQ VAS). Описательная система EQ-5d-3L включает в себя 5 следующих параметров: двигательная способность, способность обслуживать себя, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и беспокойство/депрессия. При разработке 5L 5-параметрическая структура исходного EQ-5D-3L была сохранена, однако уровни по каждому параметру были увеличены до 5 уровней на основе качественных и количественных исследований, проведенных группой EuroQol. Каждый из параметров может иметь следующие отметки: проблемы отсутствуют, незначительные проблемы, умеренные проблемы, тяжелые проблемы и непереносимые/крайне тяжелые проблемы. EQ-VAS по-прежнему является составной частью EQ-5D-5L, однако в нее были внесены изменения, чтобы сделать ее более удобной для пользователей. Респондента просят указать его/ее состояние здоровья, для чего нужно отметить (или поставить крестик) в поле против наиболее подходящего определения в каждом из 5 параметров. EQ VAS регистрирует оценку собственного здоровья респондентом на вертикальной, визуальной аналоговой шкале, где конечные точки отмечаются как "наилучшее воображаемое состояние здоровья" и "наихудшее воображаемое состояние здоровья". Данную информацию можно использовать в качестве количественной меры клинического результата, оцениваемого отдельными респондентами. Следует отметить, что цифры 1-3 не связаны с арифметическими свойствами и не должны использоваться в качестве основной оценки. В случае необходимости пациенты могут пользоваться помощью ухаживающего лица/информатора при выполнении EQ5D.

Оценки SAB проводят в необязательном порядке.

Что касается HVLT-R, в тестах способности к научению 1-3 (т.е., способности запоминать все) и в тесте 4 (например, в тесте отсроченного припоминания) получают приблизительные оценки.

Новые симптомы HD или ухудшение существовавших ранее симптомов следует регистрировать как АЕ только в том случае, если демонстрация-описание и/или результат свидетельствуют о более серьезном состоянии, чем можно было бы ожидать при нормальном течении заболевания у конкретного больного.

При изменении UHDRS-TMS по сравнению с исходным уровнем в популяции FUAS проводят дополнительный анализ чувствительности, в котором используют данные по эффективности, полученные после прекращения приема исследуемого препарата.

Изменение оценок HD-QoL и EQ5D-5L по сравнению с исходным уровнем на 26 неделе/при досрочном прекращении анализируют с помощью модели ковариационного анализа (ANCOVA). В данной модели используются следующие фиксированные параметры: лечение, центр, применяется нейролептик или нет, и исходная оценка HD-QoL или EQ5D-5L. Для индивидуумов, досрочно завершивших исследование, указанные конечные критерии определяют с использованием последнего документированного значения (LOCF).

Результаты.

После приема доз придопидина 67,5 мг, 90 мг и 112,5 мг bid в течение 26 недель наблюдаются статистически значимые изменения UHDRS-TMS по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, статистически значимые изменения наблюдаются в протоколе субоценок описанного выше раздела, связанного с двигательными функциями. Эти изменения свидетельствуют о том, что введение придопидина в указанных дозах обеспечивает успешное лечение двигательных расстройств у пациентов, страдающих от HD. Изменение по сравнению с исходным уровнем наблюдается также для вторичных переменных параметров и конечных критериев эффективности, а также для других описанных здесь функциональных переменных параметров и конечных критериев, свидетельствуя о том, что введение придопидина в указанных дозах обеспечивает лечение двигательных, психических, функциональных или когнитивных расстройств у пациентов, пораженных HD.

Список использованной литературы.

Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S; Huntington Study Group. Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology*. 2003 Oct 28;61(8):1085-92.

Nieoullon A, Coquerel A. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr Opin Neurol*. 2003 Dec;16 Suppl 2:S3-9.

Zhan L, Kerr JR, Lafuente MJ, Maclean A, Chibalina MV, Liu B, Burke B, Bevan S, Nasir J. Altered expression and coregulation of dopamine signalling genes in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Feb;37(2):206-19.

Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Mar;64(3):327-37.

Kung VW, Hassam R, Morton AJ, Jones S. Dopamine-dependent long term potentiation in the dorsal striatum is reduced in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Neuroscience*. 2007 Jun 8;146(4):1571-80.

Huot P, Lévesque M, Parent A. The fate of striatal dopaminergic neurons in Parkinson's disease and Huntington's chorea. *Brain*. 2007 Jan;130(Pt 1):222-32.

Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD006455.

Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD006456.

Ponten H, Kullingsjö J, Lagerkvist S, Martin P, Pettersson F, Sonesson C, Waters S, Waters N. In vivo pharmacology of the dopaminergic stabilizer pridopidine. *Eur J Pharmacol*. 2010 Oct

10;644(1-3):88-95.

Dyhring T, Nielsen EØ, Sonesson C, Pettersson F, Karlsson J, Svensson P, Christophersen P, Waters N. The dopaminergic stabilizers pridopidine (ACR16) and (-)-OSU6162 display dopamine D(2) receptor antagonism and fast receptor dissociation properties. *Eur J Pharmacol.* 2010 Feb 25;628(1-3):19-26.

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. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 Aug;318(2):810-8.

Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1963;20:140-4.

Waters S, Pettersson F, Dyhring T, Sonesson C, Tedroff J, Waters N et al. Pharmacology of the dopaminergic stabilizer pridopidine (ACR16). *Clin Genet* 2009;76(S1):74 (Abstract D10).

Cepeda C, Cummings DM, André VM, Holley SM, Levine MS. Genetic mouse models of Huntington's disease: focus on electrophysiological mechanisms. *ASN Neuro.* 2010 Apr 7;2(2):e00033.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357-81.

Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2006 Feb 14;66(3):366-72.

Huntington Study Group. Dosage effects of riluzole in Huntington's disease: a multicenter placebo-controlled study. *Neurology.* 2003 Dec 9;61(11):1551-6.

Huntington Study Group TREND-HD Investigators. Randomized controlled trial of ethyleicosapentaenoic acid in Huntington

disease: the TREND-HD study. Arch Neurol. 2008 Dec;65(12):1582-9.

Exploratory Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations With Pridopidine (Report Number: CP-13-013). Pharsight Consulting Services, 10 July 2013.

Wellbutrin label

Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. Mov Disord. 1996 Mar;11(2):136-42.

Reuben DB, Siu AL. An objective measure of physical function of elderly outpatients. The Physical Performance Test. J Am Geriatr Soc. 1990 Oct;38(10):1105-12.

Joffres C, Graham J, Rockwood K. Qualitative analysis of the clinician interview-based impression of change (Plus): methodological issues and implications for clinical research. Int Psychogeriatr. 2000 Sep;12(3):403-13.

Myers RH, Sax DS, Koroshetz WJ, Mastromauro C, Cupples LA, Kiely DK, Pettengill FK, Bird ED. Factors associated with slow progression in Huntington's disease. Arch Neurol. 1991 Aug;48(8):800-4.

Guy W. Clinical Global Impression: ECDEU assessment manual for psychopharmacology. 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. Clin Genet. 2012 Feb;81(2):117-22.

Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). Neurology. 2003 Jan 14;60(1):31-6.

Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc. 1991 Feb;39(2):142-8.

Rao AK, Muratori L, Louis ED, Moskowitz CB, Marder KS. Clinical measurement of mobility and balance impairments in

Huntington's disease: validity and responsiveness. Gait Posture. 2009 Apr;29(3):433-6.

Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 1935;18:643-62.

Bezdicek O, Majerova V, Novak M, Nikolai T, Ruzicka E, Roth J. Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of cognitive dysfunction in Huntington's disease. Appl Neuropsychol Adult. 2013;20(1):33-40.

Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. Nat Protoc. 2006;1(5):2277-81.

Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 2001 Oct-Dec;14(4):219-26.

Kingma EM, van Duijn E, Timman R, van der Mast RC, Roos RA. Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. Gen Hosp Psychiatry. 2008 Mar-Apr;30(2):155-6

Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, Currier GW, Melvin GA, Greenhill L, Shen S, Mann JJ. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. Am J Psychiatry. 2011 Dec;168(12):1266-77.

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.

The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990;16:199-208.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль для уменьшения нарушений функциональной способности у пациента-человека, страдающего болезнью Хантингтона, где композиция вводится в суточной дозе 90, 135, 180 или 225 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли и, где уменьшение нарушения функциональной способности измеряется с помощью оценки общей способности к функционированию (TFC) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

2. Применение по п.1, где композиция вводится один или два раза в день.

3. Применение по п.1 или 2, где композиция вводится в течение по меньшей мере 26 недель.

4. Применение по любому из пп.1-3, где композицию вводят пациенту, у которого общая оценка двигательной способности (TMS) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS) составляет ≥ 25 перед началом лечения или пациенту, у которого оценка независимости (IS) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS) ниже 90% перед началом лечения.

5. Применение по любому из пп.1-3, где композицию вводят пациенту, который имеет ≥ 36 CAG-повторов в гене хантингтина.

6. Применение по любому из пп.1-5, где композицию вводят пациенту в суточной дозе 180 или 90 мг.

7. Применение по п.6, где композицию вводят пациенту в стандартной дозе 45, 67,5 или 90 мг и вводят два раза в сутки.

8. Применение по пп.1-7, где фармацевтически приемлемая соль указанного придопидина выбрана из гидрохлорида, гидробромида, нитрата, перхлората, фосфата, сульфата, формиата, ацетата, аконата,

аскорбата, бензолсульфоната, бензоата, циннамата, цитрата, эмбоната, энантата, fumarата, глутамата, гликолята, лактата, малеата, малоната, манделата, метансульфоната, нафталин-2-сульфоната, фталата, салицилата, сорбата, стеарата, сукцината, тартрата и толуол-п-сульфоната.

9. Способ уменьшения нарушений функциональной способности у пациента-человека, страдающего болезнью Хантингтона, где способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль указанному пациенту-человеку, где композиция вводится в суточной дозе 90, 135, 180 или 225 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли и где уменьшение нарушения функциональной способности измеряется с помощью оценки общей способности к функционированию (TFC) в соответствии с единой оценочной шкалой болезни Хантингтона (UHDRS).

10. Способ по п.9, где композиция вводится один или два раза в день.

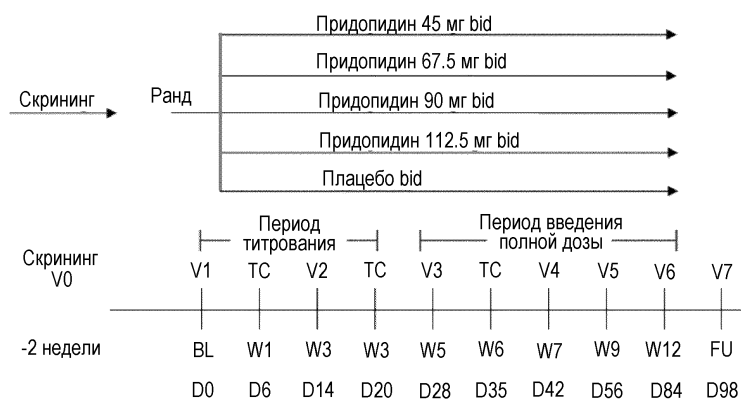
11. Способ по п.9 или 10, где композиция вводится в течение по меньшей мере 26 недель.

12. Способ по любому из пп.9-11, где композицию вводят пациенту, у которого оценка UHDRS-TMS составляет ≥ 25 перед началом лечения или пациенту, у которого UHDRS-IS ниже 90% перед началом лечения.

13. Способ по любому из пп.9-11, где композицию вводят пациенту, который имеет ≥ 36 CAG-повторов в гене хантингтина.

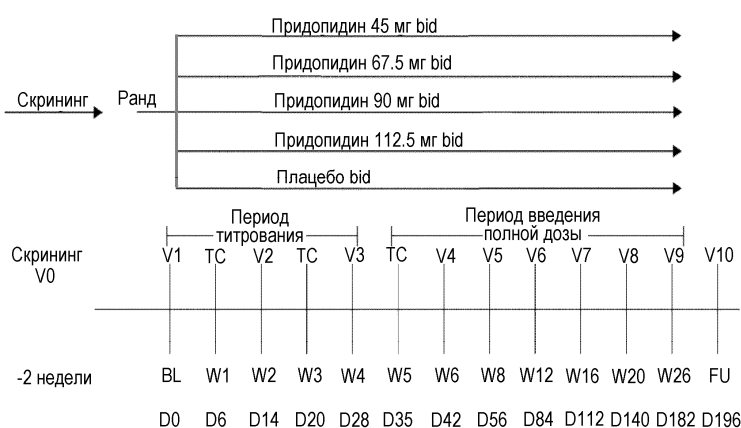
14. Способ по любому из пп.9-13, где композицию вводят пациенту в суточной дозе 180 или 90 мг.

15. Способ по п.14, где композицию вводят пациенту в стандартной дозе 45 или 90 мг два раза в сутки.



Ранд = рандомизация; V = визит; TC = телефонный звонок; W = неделя; D = день; FU = последующее наблюдение

Фиг. 1



Ранд = рандомизация; V = визит; TC = телефонный звонок; W = неделя; D = день; FU = последующее наблюдение

Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2