



R1

03/11/2021

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa Teva Farmacêutica Ltda. solicitou registro do produto Austedo (deutetrabenazina), 6 mg, 9 mg e 12 mg, comprimido revestido de liberação prolongada na vigência da RDC nº 200/2017.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 6 mg de deutetrabenazina. Excipientes: Manitol, celulose microcristalina, povidona, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio, butil-hidroxianisol, butil-hidroxitolueno, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, corante azul indigotina, vermelho allura e tinta comestível.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 9 mg de deutetrabenazina. Excipientes: Manitol, celulose microcristalina, povidona, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio, butil-hidroxianisol, butil-hidroxitolueno, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, corante azul indigotina e tinta comestível.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 12 mg de deutetrabenazina. Excipientes: Manitol, celulose microcristalina, povidona, polissorbato, macrogol, estearato de magnésio, butil-hidroxianisol, butil-hidroxitolueno, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, corante azul indigotina, amarelo crepúsculo e tinta comestível.

Apresentações registradas:

- ✓ 6 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60;
- ✓ 9 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60;
- ✓ 12 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60.

1.2. Informações gerais do medicamento

O medicamento é de venda sob prescrição médica e com retenção de receita e uso adulto.



a) Indicações terapêuticas

É indicado para o tratamento de coreia associada à doença de Huntington em adultos.

b) Modo de administração e posologia

O medicamento deve ser administrado por via oral.

A dose de AUSTEDO® (deutetrabenazina) é determinada individualmente para cada paciente com base na redução da coreia. A dose inicial recomendada de AUSTEDO® é de 6 mg, administrada oralmente, uma vez ao dia. A dose de AUSTEDO® pode ser elevada em intervalos semanais em incrementos de 6 mg ao dia a uma dosagem diária recomendada máxima de 48 mg.

- No caso de administração de dosagens diárias totais de 12 mg ou acima, dividir em duas doses diárias.
- Administrar AUSTEDO® com alimentos.
- Engolir AUSTEDO® inteiro. Não mastigar, moer ou quebrar os comprimidos.
- Para pacientes em risco de prolongação de QT, avaliar o intervalo QT antes e após aumentar a dosagem total de AUSTEDO® acima de 24 mg por dia.

Ajuste de Dosagem com Fortes Inibidores de CYP2D6

Em pacientes recebendo inibidores de CYP2D6 fortes (por exemplo, quinidina, antidepressivos, como paroxetina, fluoxetina e bupropiona), a dosagem diária total de AUSTEDO® não deve exceder 36 mg (dose única máxima de 18 mg).

Ajuste de Dosagem em Metabolizadores de CYP2D6 Fracos

Em pacientes que são metabolizadores de CYP2D6 fracos, a dosagem diária total de AUSTEDO® não deve exceder 36 mg (dose única máxima de 18 mg).

Descontinuação e Interrupção do Tratamento

O tratamento com AUSTEDO® pode ser descontinuado sem diminuição gradativa. Após a interrupção do tratamento de mais de uma semana, a terapia com AUSTEDO® deve ser retitulada quando retomada. Para interrupção do tratamento de menos de uma semana, tratamento pode ser retomado na dose de manutenção prévia sem titulação.

1.3. Locais de fabricação do medicamento

Os locais envolvidos na fabricação do medicamento estão descritos a seguir.

Razão Social	Endereço	País	Responsabilidade
Anesta LLC	4745 WILEY POST WAY, SALT LAKE CITY, UTAH (UT) 94116	EUA	Fabricação do medicamento, embalagem primária e secundária
Teva Farmacêutica Ltda.	Avenida Guido Caloi, nº 1935, Prédio B, 1º Andar, São Paulo - SP	Brasil	Importação

O Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha/ forma farmacêutica do medicamento, emitido pela Anvisa, estava válido no momento da concessão do registro.



2. Dados de tecnologia farmacêutica

2.1. Caracterização, controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo (IFA)

Para verificação da estrutura e de outras características do IFA, o fabricante de fármaco realizou os testes de Ressonância Magnética Nuclear (NMR), Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Espectrometria Massa (MS), Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), Difração de pó de raios-X (XRPD), Análise Elementar, Análise Gravimétrica Térmica (TGA) e UV.

O controle de qualidade do IFA atende às especificações internas para os testes de descrição, identificação, conteúdo de água, resíduo de ignição, impurezas elementais, substâncias relacionadas, solventes residuais, teor, conteúdo de deutério, conteúdo de iodometano e tamanho de partícula.

Os testes, especificações e métodos analíticos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do IFA.

As validações dos métodos analíticos do IFA foram realizadas pelas empresas fabricantes do fármaco e do medicamento e consideradas satisfatórias, em linha com a norma vigente.

Em relação à isomeria, o fármaco apresenta isomeria espacial, porém trata-se de mistura racêmica. A impureza é controlada no IFA.

Em relação ao polimorfismo, dois polimorfos foram identificados para a deutetrabenazina como resultado do processo de triagem.

A substância ativa é estável por 60 meses quando armazenado de 15° até 25°C, conforme estudos de estabilidade apresentados.

Quanto à sensibilidade à luz, a empresa concluiu que houve pequenas alterações do ativo quando diretamente exposto, mas todas dentro do limite especificado. A embalagem comercial demonstrou ser capaz de proteger adequadamente o fármaco.

2.2. Processo de fabricação do medicamento e controles em processo

A empresa apresentou dados de produção e controle de qualidade dos lotes que demonstraram adequadamente a consistência do processo de fabricação.

2.3. Controle de qualidade do produto acabado

O controle de qualidade do medicamento atende às especificações internas para os testes de aparência, identificação, uniformidade de conteúdo, teor de deutetrabenazina, substâncias relacionadas, dissolução, teor para BHA e BHT e limites microbiológicos.



Os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do medicamento.

As validações dos métodos analíticos do medicamento foram realizadas e consideradas satisfatórias, em linha com a norma vigente.

Estabilidade e compatibilidade do medicamento

O produto é acondicionado em:

- Frasco Polietileno opaco branco de alta densidade, redondo, 75 cc (HDPE);
- Tampa de segurança branca de 33 mm resistente a crianças. O fechamento da resina de polipropileno é suportado com um sistema de vedação interno projetado para ser vedado em um recipiente por indução de calor;
- Dessecante: Embalagem de HDPE preenchido com 1 grama de sílica gel e impresso com tinta azul;

Os dados do estudo de estabilidade acelerado e de longa duração forneceram suporte ao prazo de validade provisório para o produto, de 24 meses à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Os dados do estudo de fotoestabilidade comprovam que o produto diretamente exposto e em sua embalagem primária é fotoestável.

3. Dados de segurança e eficácia

3.1. Mecanismo de ação

O mecanismo preciso pelo qual a deutetrabenazina exerce seus efeitos no tratamento da coreia em pacientes com doença de Huntington é desconhecido, mas acredita-se estar relacionado ao efeito como um depletor reversível de monoaminas (como dopamina, serotonina, norepinefrina e histamina) a partir dos terminais nervosos. Os principais metabólitos circulantes (α -dihidro-tetrabenazina [HTBZ] e β -HTBZ) de deutetrabenazina são inibidores reversíveis de VMAT2, resultando na captação diminuída de monoaminas nas vesículas sinápticas e depleção dos armazenamentos de monoaminas.

Tetrabenazina é um inibidor do transportador vesicular de monoamina, tipo 2 (VMAT2) no sistema nervoso central. Ao inibir o VMAT2 no sistema nervoso central, a tetrabenazina esgota as monoaminas pré-sinápticas, incluindo a dopamina, e diminui a coreia em pacientes com DH. Embora a tetrabenazina tenha demonstrado eficácia, o rápido metabolismo dos metabólitos ativos circulantes (α - e β -di-hidrotetrabenazina total [$(\alpha + \beta)$ -HTBZ]) resulta em grandes flutuações plasmáticas e na necessidade de doses frequentes. Ou seja, tetrabenazina tem tolerabilidade ruim e um perfil de efeito colateral fraco devido a sua rápida absorção e metabolismo e meia-vida curta de metabólitos ativos alfa-dihidro-tetrabenazina (α -HTBZ) e beta-dihidrotetrabenazina (β -HTBZ). Todos os 22 metabólitos do TEV-50717 estão entre os 24 metabólitos de tetrabenazina.

Com intuito de suprir as limitações da tetrabenazina, foi desenvolvido SD-809 (deutetrabenazina; d6-tetrabenazina), um inibidor do VMAT2 estruturalmente relacionado à tetrabenazina. Dois grupos trideuterometoxi (-OCD3) são instalados nas posições 9 e 10 durante a síntese do SD-809 em vez dos dois



grupos metoxi (-OCH₃) nas posições correspondentes na tetrabenazina. O deutério nessas posições confere vantagens metabólicas importantes, sem alterar a farmacologia.

3.2. Estudos não clínicos

3.2.1 – Introdução

A maioria dos estudos não clínicos descritos foi realizado para estabelecer uma ponte com o medicamento Xenazine® (tetrabenazina) demonstrando similaridade nos perfis não clínicos de SD-809, α -HTBZ e β -HTBZ deuterados com aqueles da tetrabenazina e dos α -HTBZ e β -HTBZ não deuterados correspondentes. Estudos ponte incluíram estudos de farmacologia, gerais, de toxicologia genética, embriofetal in vivo, comparativos e estudos farmacocinéticos/ADME nos quais tetrabenazina ou os metabólitos de HTBZ não deuterados adequados foram comparadores de referência.

3.2.2 Farmacologia

Farmacodinâmica primária

Ensaio de ligação competitivos foram conduzidos para determinar as afinidades de ligação de α -HTBZ e β -HTBZ deuterados com relação ao alvo farmacológico primário, VMAT2, e para comparar estes com o metabólito não deuterado correspondente.

α -HTBZ e β -HTBZ deuterados inibiram a ligação ao VMAT2 com valores de K_i de 3,8 nM e 22 nM, respectivamente. α -HTBZ e β -HTBZ não deuterados inibiram a ligação ao VMAT2 com valores de K_i de 3,1 e 20 nM, respectivamente. As diferenças nos valores de ligação log-transformados comparando α -HTBZ deuterado e não deuterado e comparando β -HTBZ deuterado e não deuterado foram menores do que 0,1 vez, indicando ligação indistinguível.

Esses estudos apoiam a hipótese de que em concentrações intratecduais equivalentes, α -HTBZ e β -HTBZ deuterados e não deuterados produzirão efeitos farmacodinâmicos indistinguíveis.

As afinidades de ligação de SD-809 e de tetrabenazina no VMAT2 foram determinadas em ensaios de ligação competitivos. SD-809 e tetrabenazina inibiram a ligação ao VMAT2 com valores de K_i de 11,6 nM e 9,55 nM, respectivamente, e seus respectivos valores de IC₅₀ foram de 19,9 nM e 16,4 nM. Os valores de K_i e de IC₅₀ de SD-809 foram semelhantes àqueles de tetrabenazina.

Os metabólitos M1 e M4 deuterados e não deuterados também foram avaliados em ensaios de ligação competitivos no VMAT2. Ambas as formas de M1 deslocaram a ligação para VMAT2 em <10% em uma maneira não dependente da concentração. Ambas as formas de M4 deslocaram a ligação para VMAT2 com um efeito máximo em 3000 nM (31% para deuterado, 34% para não deuterado); valores de IC₅₀ ou K_i não puderam ser calculados. Em contraste, os valores de IC₅₀ de α -HTBZ e β -HTBZ deuterados e não deuterados para VMAT2 são de 0,047 μ M ou menos. Dessa forma, as afinidades de M1 e M4 para VMAT2, se calculáveis, são, no mínimo, 63 vezes menores do que aquelas dos metabólitos ativos.

Farmacodinâmica secundária

Os perfis de farmacologia secundária de α -HTBZ deuterado e β -HTBZ deuterado foram avaliados em uma série de ensaios de ligação competitivos, não-compatíveis com Boas Práticas de Laboratório (BPL), com os objetivos de i) avaliar a ligação fora do alvo e ii) contrastar suas atividades fora do alvo com aquelas dos metabólitos não deuterados correspondentes.

α -HTBZ e β -HTBZ deuterados e não deuterados em uma única concentração de 10 μ M foram avaliados com relação à inibição de ligação em 64 sítios não-alvo potenciais, compreendidos de 14 canais de íon, 3 transportadores, 2 receptores de esteroides, 6 enzimas e 39 receptores acoplados à proteína G (GPCRs), incluindo aqueles para neurotransmissores, hormônios e peptídeos intestinais.



A inibição de ligação excedeu 50% para, no mínimo, um dos artigos de teste para os seguintes alvos adrenérgico, α_1 , não-seletivo; adrenérgico, α_2 , não-seletivo; dopamina. D2s; opioide não seletivo; serotonina, não seletivo; sigma não seletivo .

Estudos de Ligação Fora do Alvo, α -HTBZ e β -HTBZ: Ensaios de ligação competitivos de múltiplas concentrações foram realizados para determinar os valores de IC50 de α -HTBZ e β -HTBZ deuterados e não deuterados em receptores que demonstraram ligação maior do que 60% no ensaio de triagem. Cada artigo de teste foi avaliado em duplicata em 8 concentrações, otimizado a uma variação de 0,01 a 30 μ M ou 0,03 a 100 μ M, para deslocamento de ligação de radioligante padrão a preparações teciduais ou celulares adequadas.

Os resultados das avaliações de IC50 não-alvo não foram substancialmente diferentes ao comparar os metabólitos deuterados e não deuterados. A ligação fora do alvo mais significativa observada foi no receptor sigma (não-seletivo) (β -HTBZ deuterado, IC50: 0,11 μ M; IC50 de não deuterado: 0,08 μ M). Valores de IC50 das interações de ligação fora do alvo adicionais foram maiores do que 0,5 μ M. Como valores de IC50 log-transformados da ligação de metabólitos deuterado e não deuterado às proteínas não-alvo diferiram em menos de 0,5 vez, variações na ligação entre formas não deuterada e deuterada do mesmo composto foram consideradas dentro da variação experimental e improváveis de serem de consequência fisiológica.

Ligação Fora do Alvo de M1 e M4: M1 deuterado e M4 deuterado (10 μ M) foram avaliados com relação à inibição da ligação de radioligante a um painel de 176 itens de sítios não-alvo potenciais (Eurofins Panlabs Taiwan, Ltd.). As concentrações testadas se equiparam a 3550 e 3390 ng/mL para M1 e M4 deuterados, respectivamente. Em comparação, os valores de $C_{m\acute{a}x}$ médios previstos mais altos de M1 e M4 na dose diária recomendada máxima (MRDD) de SD-809 em estado estacionário são, no mínimo, 100 vezes menores (28,7 e 25,5 ng/mL, respectivamente). M1 deuterado e não deuterado demonstraram deslocamento menor do que 50% a todos os alvos no painel enquanto M4 demonstrou deslocamento maior do que 50% em 4 alvos, com a distinção entre formas deuterada e não deuterada dos mesmos metabólitos.

Com base nos resultados fora do alvo acima, bem como ligação fora do alvo fraca prévia com metabólitos estruturalmente semelhantes, α -HTBZ e β -HTBZ deuterados ou tetrabenazina (Lundbeck 2015), M1 e M4 foram avaliados para ligação aos receptores de dopamina D1 humana, de dopamina D2s humana, adrenérgico α_1 de rato seletivo, adrenérgico α_2 de rato não-seletivo, adrenérgico α_2C humano e sigma de cobaia não-seletivo em concentrações de até 100 μ M. Houve ligação insuficiente para calcular os valores de IC50 de M1 em qualquer alvo. Houve ligação insuficiente para calcular os valores de IC50 de M4 nos receptores de dopamina D1 humana, de dopamina D2s humana e adrenérgico α_1 de rato não-seletivo. Ligação fraca (IC50 de 1,56 μ M ou maior) foi medida para ligação de M4 deuterado e não deuterado a receptores sigma não humano e adrenérgico α_2 de rato não-seletivo. Esses resultados foram considerados inconsequentes já que houve pouca evidência de ligação aos análogos humanos. M4 deuterado e não deuterado ligados aos receptores adrenérgicos α_2C (humanos) com valores de IC50 semelhantes (M4 deuterado: IC50 = 1,49 μ M, M4 não deuterado: IC50 = 2.23 μ M; Estudo DPR-2016-033).

Farmacologia de segurança

Sistema Nervoso Central: Ratos Sprague Dawley machos e fêmeas receberam doses de SD-809 orais de 5, 10 e 30 mg/kg/dia. A dose de tetrabenazina comparadora foi de 30 mg/kg/dia. Seis ratos machos do grupo principal foram avaliados em uma Bateria de Observação Funcional (FOB) após a randomização (semana-1) e durante a semana 12. Avaliações consistiram de observações de manuseio, de campo aberto, sensorial, neuromuscular e fisiológica. Ratos machos foram escolhidos para a FOB devido a sua exposição sistêmica maior aos metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ combinados e sua severidade elevada nas observações clínicas relatadas em um estudo de determinação de dose de 14 dias.



Doses iguais de 30 mg/kg/dia de SD-809 e tetrabenazina produziram catalepsia com incidência e severidade semelhantes. Nenhum outro achado no sistema nervoso central (SNC) foi registrado na FOB. Um nível sem efeito adverso observado (NOAEL) não foi identificado neste estudo devido ao maior tempo de catalepsia em todos os grupos.

Nenhum estudo de farmacologia de segurança cardiovascular in vivo foi realizado com SD-809. Os efeitos in vitro de α -HTBZ deuterado e β -HTBZ deuterado na corrente do canal de potássio do gene relacionado ao éter-a-go-go humano (hERG) foram avaliados em células de rim embrionário humano (HEK-293) com fixação de voltagem que estavelmente expressam hERG (DS-2018-00707).

Cada artigo de teste foi avaliado em triplicata em 4 concentrações, variando de 3 a 100 μ M para α -HTBZ deuterado e 1 a 30 μ M para β -HTBZ deuterado. α -HTBZ deuterado e β -HTBZ deuterado inibiram a corrente de canal de potássio de hERG com valores de IC₅₀ de 12,9 e 7,8 μ M, respectivamente, concentrações que são aproximadamente 150 vezes maiores do que a C_{máx} não vinculada estimada para cada metabólito na MRDD de SD-809. Ainda, como parte do ensaio de triagem de farmacologia secundária, os efeitos de 10 μ M de α -HTBZ deuterado e β -HTBZ deuterado nos canais de hERG expressados em células de ovário de hamster chinês (CHO) foram avaliados em um ensaio de ligação de [3H]-astemizol em comparação direta com seus metabólitos não deuterados correspondentes. A concentração de 10 μ m se equipara a concentrações de α -HTBZ e β -HTBZ de 3250 g/mL; 48 e 76 vezes em excesso dos valores de C_{máx} de α -HTBZ e β -HTBZ em estado estacionário na maior dose estudada em um estudo de Fase 1. Nenhum composto inibiu a ligação aos canais de hERG em mais do que 50% e não houve nenhuma diferença comparando as formas deuterada e não deuterada de α -HTBZ e β -HTBZ. Como a substituição do deutério não tem efeito mensurável na interação de medicamentos de molécula pequena com receptores e canais de íon.

Sistema Respiratório: Nenhum estudo de segurança respiratória foi realizado com SD-809. Com base na falta de metabólitos de SD-809 novos e exposição comparável em humanos aos metabólitos importantes de SD-809 e tetrabenazina.

Interações medicamentosas farmacodinâmicas

3.2.3 - Farmacocinética

Absorção

Absorção in vivo de SD-809 foi caracterizada nas avaliações toxicocinéticas como parte dos estudos de toxicologia de dose única e repetida. Durante todo o programa de Fase 1, a substituição do deutério em SD-809 resulta em um aumento consistente nas meias-vidas de α -HTBZ e β -HTBZ, com aumentos de aproximadamente 2 vezes nos valores de AUC e meias-vidas após doses orais únicas ou repetidas (Estudos Clínicos AUS-SD-809-CTP-06, AUS-SD-809-CTP-07 e SD-809-C-21). Em contraste, roedores não demonstraram o mesmo efeito consistente e robusto, provavelmente uma consequência das diferenças de espécies nas enzimas CYP. Nos estudos de toxicologia gerais, doses iguais de SD-809 e tetrabenazina resultaram em meias-vidas comparáveis e valores de AUC geralmente semelhantes (não maior do que 2 vezes) com relação aos metabólitos de HTBZ formados a partir de SD-809 conforme comparado com tetrabenazina.

Distribuição

A distribuição de [14C]-SD-809 ou radioatividade relacionada à [14C]-tetrabenazina após doses de mg iguais no rato não diferiu com respeito ao curso de tempo ou com respeito aos tecidos. As maiores concentrações de radioatividade foram no trato uveal e no trato gastrointestinal para ambos os compostos. A radioatividade foi distribuída rapidamente e estava presente na maioria dos órgãos 4 horas após a dose. Enquanto a maioria



da radioatividade foi eliminada por volta do dia 7, a radioatividade ainda estava presente no trato uveal e na pele pigmentada com relação a ambos os medicamentos nesse ponto no tempo, indicando afinidade semelhante de SD-809 e tetrabenazina ou seus metabólitos com relação a tecidos contendo melanina.

Metabolismo

Estudos In Vitro: O estudo de ADME e equilíbrio de massa em humanos, comparativo, SD-809-C-12, demonstrou que os metabólitos circulantes de SD-809 também são metabólitos circulantes de tetrabenazina. Estudos em sistemas de teste in vitro em humanos também demonstram um perfil altamente sobreposto de metabólitos de SD-809 e tetrabenazina. Além disso, uma sobreposição substancial nos perfis de metabólitos de SD-809 e tetrabenazina in vitro de rato apoia a confiança nos achados não clínicos prévios em estudos conduzidos com tetrabenazina.

Os metabólitos de α -HTBZ e β -HTBZ deuterados e não deuterados foram comparados nos microssomas de fígado humano (Estudo SD-809-NC-015). Todos os metabólitos de α -HTBZ e β -HTBZ deuterados também foram metabólitos do substrato de α -HTBZ e β -HTBZ não deuterados correspondentes. Os perfis de metabólito de SD-809 e tetrabenazina foram comparados dentro do estudo em frações de S9 de fígado de humanos e ratos, combinadas e nos microssomas de fígado humano (Estudo SD-809-NC-049). A incubação de SD-809 com S9 de fígado resultou em 20 metabólitos humanos e 19 metabólitos de ratos, incluindo α -HTBZ, β -HTBZ e os metabólitos de HTBZ 9- e 10-O-desmetil.

Com a exceção de um metabólito residual de SD-809 (C5), cada um dos 20 metabólitos humanos de SD-809 também foi um metabólito humano de tetrabenazina

As meias-vidas in vitro de α -HTBZ e β -HTBZ deuterados foram mais longas com relação às suas formas não deuteradas em 48,5% para α -HTBZ deuterado e 105% a 138% para β -HTBZ deuterado após a incubação com S9 humano e microssomas de fígado humanos. A incubação de α -HTBZ e β -HTBZ deuterados nos microssomas de fígado humano resultou em aproximadamente 75% menos formação de metabólito de HTBZ O-desmetil em comparação com o substrato de HTBZ não deuterado correspondente (Estudo SD-809-NC-041). Consistente com o papel predominante da CYP2D6 no metabolismo de HTBZ, o metabolismo in vitro dos α -HTBZ e β -HTBZ deuterados na presença de CYP2D6 foi significativamente atenuado (226% e 138%, respectivamente, com relação às formas não deuteradas), em comparação com atenuação insignificante (31% ou menos) na presença de CYP3A4 e CYP1A2. Inibidores de CYP seletivos confirmaram que a CYP2D6 foi responsável por 69% a 89% da formação de HTBZ 9- e 10-O-desmetil HTBZ a partir tanto de substrato deuterado quanto de substrato não deuterado, enquanto a CYP1A2 e CYP3A4/5 contribuíram com não mais do que 29%.

Excreção

A radioatividade excretada a partir de uma dose oral igual de [14C]-SD-809 e de [14C]-tetrabenazina no rato foi recuperada ao mesmo grau e em proporções iguais nos vários compartimentos da excreta, indicando que a deuteração não teve impacto nos mecanismos de excreção. A maioria da radioatividade foi recuperada nas fezes para ambos os medicamentos (60%), seguidas pela urina (27% a 30%), conforme avaliada 120 horas após a dose.

3.2.4 - Toxicologia

Toxicidade de dose única

Estudo	Animal (espécie, sexo e número)	Dose	Rota de administração	Principais achados



SD-809-NC-004	Rato, Crl:CD(SD)	2,5 ou mg/kg de SD-809 ou tetrabenazina 14 dias de observação	Oral única	Todos os ratos sobreviveram até o final do período de recuperação. Não houve achados relacionados ao artigo de teste no peso corporal, na bioquímica clínica, na hematologia, no tempo de coagulação, na patologia macroscópica ou nos pesos de órgão. Nos grupos de farmacocinética de rato macho (n = 3 por nível de dose), letargia variando de muito leve à moderada foi observada 1 ou 2 horas após a dose em 3 ratos (2,5 mg/kg de tetrabenazina) e 3 ratos (15 mg/kg de SD-809).
---------------	------------------	---	------------	---

Toxicidade de doses repetidas

Estudo	Animal (espécie, sexo e número)	Dose	Principais achados
Estudo SD-809-NC-006	Ratos machos/Sprague Dawley Crl:CD	SD-809: 7,5, 15 e 25 mg/kg/dose BID (15, 30 e 50 mg/kg/dia) Tetrabenazina: 25 mg/kg/dose BID (50 mg/kg/dia). Gavagem oral durante 14 dias.	Todos os ratos sobreviveram até a necropsia agendada no dia 14. Não houve alterações toxicologicamente significativas relacionadas ao fármaco em nenhum dos grupos de dose na hematologia, na bioquímica clínica, no tempo de coagulação ou no exame macroscópico post-mortem. Observações: hipoatividade, tremores (intermitentes e/ou contínuos), fechamento parcial dos olhos (esquerdo e/ou direito), postura corporal achatada e tônus muscular rígido. Tremores, fechamento parcial dos olhos e hipoatividade foram observados mais frequentemente na observação 1 hora após a dose quando comparada com a observação 4 horas após a dose. Não houve diferenças significativas na frequência de observação clínica comparando a primeira e a segunda semanas do período de administração de dose. Peso corporal médio menor. O ganho de peso corporal reduzido foi mais acentuado durante a semana 1 do que durante a semana 2. Dose de 30 mg/kg/dia: Contagem de hemácias (↑6,8%) e cloreto (↑3,0%) - desidratação leve. Níveis de creatinina (↑50%); níveis de glicose (↓13%). Níveis de alanina aminotransferase



			<p>(TGP) e de aspartato aminotransferase (TGO) (↑21% e ↑36%, respectivamente) e aumentaram em uma maneira dependente da dose. Níveis de sorbitol desidrogenase (SDH) (↑64%), Diferenças nas medições de patologia clínica do grupo de veículo foram pequenas e valores absolutos foram dentro da variação histórica do fornecedor, ou no caso de SDH, levemente acima da variação histórica, mas sem uma resposta à dose e, dessa forma, não considerados adversos. Dose 50 mg/kg/dia: Contagens de hemácias foram maiores em 5,3% e cloreto foi maior em 1,0%, em conjunto, índices potenciais de desidratação leve. Níveis de creatinina foram maiores em 50% em comparação com os valores de veículo. Níveis de glicose (↓12%) e contagens plaquetárias ↓28%). Níveis de TGP e de TGO (↑46% e 57%, respectivamente).</p>
<p>Estudo SD-809-NC-025 - Estudo de Dose Repetida, de 3 Meses no Rato</p>	<p>Ratos machos/Sprague Dawley Crl:CD</p>	<p>SD-809 foram 0 (controle de veículo), 2,5, 5 e 15 mg/kg/dose BID (5, 10 e 30 mg/kg/dia). Tetrabenazina - 15 mg/kg/dose BID (30 mg/kg/dia).</p> <p>Gavagem Oral Doses foram administradas em intervalos de aproximadamente 8 horas em todos os dias do estudo, exceto para os dias com amostragem toxicocinética quando a segunda dose diária foi administrada após a amostra sanguínea de 12 horas.</p>	<p>Observações clínicas relacionadas ao artigo de teste foram observadas primariamente nos grupos de SD-809-10, de SD-809-30 e de TBZ-30 em uma maneira relacionada à dose, com as fêmeas menos afetadas do que os machos. Nenhuma diferença notável ou clinicamente significativa foi observada entre os grupos de SD-809-30 e TBZ-30, machos ou fêmeas. No geral, achados adversos foram observados nas poucas horas após a dosagem e não houve nenhuma observação antes da dose da manhã com a exceção de uma observação clínica de atividade elevada e espasmo ocasional na orelha em níveis de dose maiores. Peso corporais absolutos – machos, grupos de SD-809-10, SD-809-30 e TB Z-30 no final da fase parcial e por todos os grupos de dose no final da fase principal, 8,1% (SD-809-5), 13,2% (SD-809-10), 25,5% (SD-809-30) e 24,8% (TBZ-30). Peso dos órgãos – glândulas adrenais normalizados por peso corporal/ machos: SD-809-5, 809-10, SD-809-30</p>



			<p>e TBZ-30 (↑27,3%, ↑36,4%, ↑90,9% e 81,8% respectivamente); útero normalizado por peso corporal nas fêmeas - SD-809-5, 809-10, SD-809-30 e TBZ-30 (↓41,0%, ↓49,8%, ↓42,9% e ↓49,8%, respectivamente);</p> <p>Alterações microscópicas: hiperplasia das glândulas mamárias (celularidade elevada dos alvéolos circundantes aos ductos mamários distais) foi detectada em 1, 8, 10, 13 e 13 fêmeas de 15 nos grupos de veículo, de SD-809-5, de SD-809-10, de SD-809-30 e de TBZ-30, respectivamente. e perturbações do ciclo estral.</p> <p>A determinação do estágio do ciclo estral (com base nas características vaginais, uterinas e ovarianas registradas como um comentário de texto com relação à vagina nos dados de animais individuais) revelou que a maioria das fêmeas nos seguintes grupos estava no pró-estro, o estágio pré-ovulatório do ciclo: fêmeas do grupo de SD-809-30 e de TBZ-30 na semana 3 do estudo; fêmeas do grupo de SD-809-5, de SD-809-10, de SD-809-30 e de TBZ-30 e na semana 12 do estudo. Na semana 12 do estudo, os dados de ciclo estral provavelmente correlacionaram-se com os pesos menores do útero.</p> <p>SD-809, 10 mg/kg/dia: machos - o peso corporal na semana 12 foi 13,2% menor do que no grupo de veículo; amplitudes de distribuição da hemoglobina absolutas e relativas (HDW) levemente menores e contagens plaquetárias menores (considerados não adversos); nitrogênio uréico médio, creatinina, sódio, fosfatase alcalina (ALP) minimamente elevados e colesterol reduzido; glândulas adrenais 36,4% maiores. Fêmeas: Pesos do útero menores 49,8%; dez de 15 fêmeas apresentaram hiperplasia mamária mínima; uma de 15 fêmeas estava na fase de estro do ciclo estral.</p>
--	--	--	---



			<p>SD-809, 30 mg/kg/dia - Machos - semana 12 foi 25,5% menor do que no grupo de veículo; contagens menores de plaquetas (-32,6%), de linfócitos (-29,1%), de eosinófilos (-58,3%) e de basófilos (-50,0%) e contagens maiores de neutrófilos (108,7%); proteína total maior (6,1%), nitrogênio uréico médio (51,0%), creatinina (66,7%), sódio (2,1%), fósforo (48,4%), TGP (91,7%), TGO (128,9%), ALP (42,0%) e sorbitol desidrogenase/gama glutamil transferase (100/300%), alguns dos quais são sugestivos de perfusão renal reduzida; pesos adrenais maiores com relação ao peso corporal final (90,9%).</p> <p>Fêmeas: pesos do útero menores com relação ao peso corporal final (-42,9%). Os pesos do útero menores provavelmente corresponderam a achados microscópicos indicativos do pró-estro no trato reprodutor. Treze de 15 fêmeas apresentaram hiperplasia mamária (8 leves, 5 mínimas). Pesos do útero menores, parada do pró-estro em todas as fêmeas e hiperplasia leve do epitélio da glândula mamária para a maioria dos animais observados com relação às fêmeas do grupo de SD-809-30 contribuíram com a determinação de NOAEL, mas são provavelmente um efeito farmacológico esperado.</p> <p>Tetrabenazina, 30 mg/kg/dia. Machos - peso corporal no final da fase parcial foi 25% menor; contagens menores de plaquetas (-27,8%), de linfócitos (-25,5%), de eosinófilos (-58,3%) e e contagens maiores de neutrófilos (93,7%); proteína total maior (6,1%), nitrogênio uréico médio (49,7%), creatinina (66,7%), sódio (2,1%), fósforo (35,9%), TGP (77,8%), TGO (102,4%), ALP (50,7%) e sorbitol desidrogenase/gama glutamil transferase (100/400%), alguns dos quais são sugestivos de perfusão renal reduzida; pesos adrenais maiores 81,8%. Fêmeas: pesos do útero menores (-49,8%); Treze de 15 fêmeas apresentaram hiperplasia mamária (6 leves, 7 mínimas). Nenhuma</p>
--	--	--	--



			<p>fêmea estava na fase de estro do ciclo estral. Pesos do útero menores, perturbação do ciclo estral com parada do pró-estro e hiperplasia leve do epitélio da glândula mamária para a maioria dos animais observados com relação ao grupo de TBZ-30 são provavelmente um efeito farmacológico esperado. Não houve diferenças na incidência e na severidade de hiperplasia mamária, de peso do órgão ou de alterações no ciclo estral entre os grupos de dose de 30 mg/kg/dia de SD-809 e de tetrabenazina.</p> <p>Macho - 5 mg/kg/dia. Fêmea - 10 mg/kg/dia.</p>
--	--	--	--

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos com SD-809.

Genotoxicidade

Foram realizados os seguintes estudos de genotoxicidade, mutação reversa bacteriana in vitro (α -HTBZ e β -HTBZ Deuterados e Não Deuterados); Sistema de Mamífero In Vitro (α -HTBZ e β -HTBZ Deuterados e Não Deuterados), ensaio de micronúcleo in vivo. α -HTBZ e β -HTBZ deuterados e não deuterados em concentrações de até 5000 μ g/placa foram negativos nos ensaios de mutação reversa, de acordo com as BPL em 5 cepas de bactérias com e sem ativação metabólica pelo S9 de fígado humano. Estudos de aberração cromossômica de acordo com as BPL de α -HTBZ e β -HTBZ deuterados e não deuterados em doses de até 325 μ g/mL (aproximadamente 1 mM) nos linfócitos do sangue periférico humanos com ativação de S9 humano foram similarmente negativos. S9 humano foi escolhido para ativação metabólica sobre S9 de rato para aumentar a exposição dos sistemas de teste aos metabólitos humanos, como 9-O-desmetil β -HTBZ. Em um estudo de micronúcleo in vivo, de acordo com as BPL de SD-809 e tetrabenazina nos camundongos machos e fêmeas, 3 doses diárias de 80 mg/kg de SD-809 não produziram sinais de genotoxicidade.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Estudo de determinação de dose oral, duas vezes ao dia dos efeitos de SD-809 no desenvolvimento embriofetal no rato: este estudo indicou toxicidades a 50 mg/kg/dia (observações maternas clínicas adversas, ganho de peso reduzido e perda de fetos pós-implantação), níveis de dose de 5, 10 e 30 mg/kg/dia foram selecionados para o estudo de desenvolvimento embriofetal definitivo de SD-809 e tetrabenazina em ratos Crl:CD(SD).

Em conformidade com a FDA, um estudo de toxicidade embriofetal foi realizado nos ratos. SD-809 (2,5, 5 e 15 mg/kg BID) e tetrabenazina (15 mg/kg BID) foram avaliados em um estudo de toxicologia embriofetal, de acordo com as BPL (Estudo SD-809-NC-052) com níveis de dose de SD-809 selecionados após um estudo de determinação de dose (Estudo SD-809-NC-051). Nenhuma toxicidade embriofetal relacionada ao artigo de teste foi observada nesse estudo após a administração de SD-809 ou tetrabenazina. Com base nos achados clínicos (lacrimação e material vermelho ao redor do nariz), perda de peso corporal materno média e pesos corporais médios, ganhos de peso corporal, peso corporal líquido, ganho de peso corporal líquido e consumo de alimentos menores a 30 mg/kg/dia de SD-809, um nível de dose de 10 mg/kg/dia de SD-809



foi considerado como sendo o NOAEL para a toxicidade materna. No GD 17, esse nível de dose correspondeu às concentrações de $C_{\text{máx}}$ materna de 21,7; 26,2 e 6,48 ng/mL para SD-809, α -HTBZ deuterado e β -HTBZ deuterado, respectivamente; valores de AUC_{última} correspondentes foram de 50,5, 155 e 12,9 ng•h/mL, respectivamente. Esses valores foram geralmente até 5 vezes maiores do que aqueles medidos no GD 6. Com base na ausência de toxicidade embriofetal em qualquer nível de dose, a dose de 30 mg/kg/dia de SD-809 foi considerada como sendo o NOAEL para desenvolvimento embriofetal quando SD-809 foi administrado oralmente por gavagem aos ratos Crl:CD (SD). No GD 17, concentrações plasmáticas na dose de 30 mg/kg/dia corresponderam às concentrações de $C_{\text{máx}}$ materna de 104, 107 e 21,7 ng/mL para SD-809, α -HTBZ deuterado e β -HTBZ deuterado, respectivamente; valores de AUC_{última} correspondentes foram de 274, 572 e 66,1 ng•h/mL, respectivamente.

Efeitos semelhantes nas alterações de peso corporal materno e consumo de alimentos foram observados após SD-809 e a tetrabenazina terem sido administrados a 30 mg/kg/dia. Não houve efeito no desenvolvimento embriofetal quando tetrabenazina foi administrada aos animais prenhes.

Tolerabilidade local e outros estudos de toxicidade

Nenhum estudo de tolerância local foi conduzido com SD-809 ou tetrabenazina

3.2.5 – Discussões e conclusões sobre os Estudos não clínicos

Para suportar os dados não clínicos da deutetabenazina (SD-809) foram apresentados estudos ponte incluíram estudos de farmacologia, gerais, de toxicologia genética, embriofetal in vivo, comparativos e estudos farmacocinéticos/ADME nos quais tetrabenazina ou os metabólitos de HTBZ não deuterados adequados foram comparadores de referência. SD-809 e metabólitos de HTBZ deuterados são indistinguíveis na farmacologia e possuem metabolismo in vitro, farmacocinética de roedor, toxicologia geral, toxicologia genética e desenvolvimento embriofetal semelhantes, em comparação com tetrabenazina e os metabólitos de HTBZ não deuterados correspondentes. Os estudos ponte confirmam perfis farmacológicos indistinguíveis e farmacocinéticos e toxicológicos, não clínicos semelhantes de SD-809 e tetrabenazina. A seleção de aspectos de farmacologia de segurança, ADME, farmacocinética, toxicologia reprodutiva e potencial de carcinogenicidade de SD-809 confiará na determinação prévia da segurança a partir do medicamento listado, Xenazine®. O programa não clínico de SD-809 também fornece avaliação de segurança de metabólitos e impurezas. O programa é considerado adequado com base nas exposições humanas previstas aos metabólitos de HTBZ circulantes de SD-809 e na falta de novos metabólitos.

3.3. Estudos clínicos

3.3.1 – Introdução

No programa de desenvolvimento clínico do TEV-50717, um total de 390 pacientes com discinesia tardia (DT) e um total de 23 pacientes com Síndrome de Tourette (ST) foram tratados com deutetabenazina (TEV-50717). Um total de 178 voluntários adultos saudáveis nos estudos de Fase 1 e um total de 136 indivíduos nos 3 estudos de biodisponibilidade/bioequivalência de Fase 1 recebeu doses únicas e/ou repetidas do TEV-50717. Um total de 121 pacientes com coreia associada com DH recebeu TEV-50717 nos estudos de Fase 3.

3.3.2 – Análise Biofarmacêutica

3.3.2.1 – Farmacocinética

Absorção

O $t_{\text{máx}}$ mediano de (α + β)-HTBZ total deuterado ocorreu em 3 a 4 horas após a administração de TEV-50717.



A farmacocinética de $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total é linear e proporcional à dose de TEV-50717 após doses únicas de 6 a 24 mg e após doses repetidas de 7,5 mg a 22,5 mg BID. Após administração de doses únicas de TEV-50717, AUC_{0-∞} média e C_{máx} média dos metabólitos individuais e $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total de TEV-50717 aumentaram em uma maneira proporcional à dose.

Após a dosagem com TEV-50717 ou tetrabenazina, concentrações plasmáticas de 10-ODM- β -HTBZ foram baixas e transitórias e concentrações plasmáticas de 10-ODM- α -HTBZ não puderam ser quantificadas em nenhum indivíduo. No geral, há menos exposição aos metabólitos de ODM detectáveis após a administração de TEV-50717 do que após a administração de tetrabenazina.

A administração de TEV-50717 após consumo de uma refeição com alto teor de gordura, alto teor de calorias resultou em valores de C_{máx} maiores e mais consistentes para os metabólitos de HTBZ, em comparação com dosagem no estado em jejum, embora exposição geral (AUC) tenha sido semelhante nos estados alimentado e em jejum. Um estudo separado demonstrou que os parâmetros farmacocinéticos para $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total não são sensíveis à composição de refeição.

Distribuição

O volume de distribuição médio (V_c/F) dos metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ de AUSTEDO® é de aproximadamente 500 L e 730 L, respectivamente.

A ligação proteica in vitro de tetrabenazina, α -HTBZ e β -HTBZ foi examinada no plasma humano para concentrações variando de 50 a 200 ng/mL. A ligação de tetrabenazina variou de 82% a 85%, a ligação de α -HTBZ variou de 60% a 68% e a ligação de β -HTBZ variou de 59% a 63%.

Metabolismo

Os metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ ativos circulantes tanto de TEV-50717 quanto de tetrabenazina são metabolizados principalmente pelo citocromo P450 (CYP) 2D6 para produzir os metabólitos O-desmetilados. Como consequência da colocação do deutério no TEV-50717, a taxa na qual CYP2D6 forma os metabólitos de O-desmetil (ODM) de TEV-50717 é reduzida com relação à taxa na qual CYP2D6 forma os metabólitos de ODM não deuterados de tetrabenazina. Isso resulta nas meias-vidas circulantes mais longas (t_{1/2}) de α -HTBZ e β -HTBZ após a administração de TEV-50717 em comparação com tetrabenazina. A t_{1/2} mais longa dos metabólitos de HTBZ permite que o TEV-50717 seja administrado em dose diária total menor e menos frequentemente com relação à tetrabenazina para atingir exposição sistêmica comparável e concentração máxima observada menor (C_{máx}).

A deuteração não altera qualitativamente a via metabólica de TEV-50717 com relação àquela de tetrabenazina. Os 22 metabólitos identificados do TEV-50717 também estão entre os 24 metabólitos identificados de tetrabenazina.

Concentrações plasmáticas tanto de TEV-50717 quanto de tetrabenazina foram baixas e transitórias, indicando conversão rápida e extensiva do medicamento original aos metabólitos.

Eliminação

Recuperação de radioatividade total foi semelhante para [14C]-TEV-50717 a 25 mg (média de 92,2%) e [14C]-tetrabenazina a 25 mg (média de 91,4%). A maioria (> 80%) da radioatividade foi recuperada na urina, indicando que a depuração renal é a principal via de eliminação tanto para TEV-50717 quanto para tetrabenazina.



A maioria da radioatividade na urina foi recuperada dentro de 48 horas após a dosagem. Após administração de doses únicas de TEV-50717 a 7,5 mg, TEV-50717 a 15 mg ou TEV-50717 a 22,5 mg, a $t_{1/2}$ de eliminação terminal média dos metabólitos ($\alpha+\beta$)-HTBZ total de TEV-50717 foi elevada em 29% a 50% com relação àquele de tetrabenazina a 25 mg. No estado estacionário após administração de doses únicas de TEV-50717 a 7,5 mg, TEV-50717 a 15 mg ou TEV-50717 a 22,5 mg, a $t_{1/2}$ de eliminação terminal média dos metabólitos ($\alpha+\beta$)-HTBZ total de TEV-50717 foi elevada em 39% a 51% com relação àquele de tetrabenazina a 25 mg.

A $t_{1/2}$ de eliminação terminal média dos metabólitos ($\alpha+\beta$)-HTBZ total de TEV-50717 foi aproximadamente 30% a 50% mais longa com relação aos metabólitos ($\alpha+\beta$)-HTBZ total de tetrabenazina (7,2 a 8,4 horas versus 5,6 horas).

Proporcionalidade de dose e tempo-dependência

Populações especiais

Peso corporal: Com relação ao peso corporal, os valores típicos de CL/F e volume de distribuição central aparente (V_c/F) de α -HTBZ em indivíduos com um peso corporal mediano de 80,4 kg (isto é, em pacientes com DT) foram 11% e 15% maiores, respectivamente, do que os valores típicos em indivíduos com um peso corporal 90o de 70 kg.

Aumentos nos valores típicos de CL/F e V_c/F de β -HTBZ em indivíduos com um peso corporal mediano de 80,4 kg foram semelhantes (isto é, 12% e 20%, respectivamente) àqueles observados com o metabólito α -HTBZ e 39% e 73%, respectivamente, com base no 90o percentil de peso corporal em pacientes com DT (isto é, 105,92 kg).

Diferente do peso corporal e da função de CYP2D6, nenhuma tendência foi observada entre CL/F ou V_c/F e covariantes demográficas (isto é, idade, sexo, depuração de creatinina) ou medidas de segurança (isto é, bilirrubina, tempo de protrombina). O efeito da raça nos parâmetros farmacocinéticos não pôde ser avaliado devido à homogeneidade da população.

Nos indivíduos com a função comprometida de CYP2D6, a dose diária de tetrabenazina é restrita a 50 mg por dia ou 50% da dose diária máxima recomendada, para limitar o risco de superexpressão a ($\alpha+\beta$)-HTBZ total. Em contraste, em indivíduos com função comprometida de CYP2D6, prevê-se que TEV-50717 a 48 mg/dia (100% da dose diária máxima recomendada) produza valores de AUC₀₋₂₄ medianos que se enquadram na variação de exposição de tetrabenazina a 50 mg/dia em indivíduos com função comprometida de CYP2D6 (Relatório SD-809-CLN-076).

Interação farmacocinética

Inibidor de CYP2D6 (paroxetina): O estudo SD-809-C-08 avaliou a interação medicamentosa de SD-809 ER e doses repetidas de paroxetina (inibidor potente de CYP2D6). Este estudo incluiu pacientes com fenótipo de metabolizador extensivo (EM) ou metabolizador intermediário (IM) de CYP2D6. Observou-se que quando o TEV-50717 foi administrado na presença de paroxetina em estado estacionário (um forte inibidor de CYP2D6), exposição sistêmica (AUC) aos metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ ativos foi aproximadamente 1,85 vez e 6,5 vezes maior, respectivamente. O impacto da dosagem com paroxetina foi menor com TEV-50717 do que relatado para tetrabenazina em um estudo de interação medicamentosa (DDI) de paroxetina de desenho muito semelhante (3 vezes e 9 vezes maior). A $t_{1/2}$ prolongada tanto de α -HTBZ quanto β -HTBZ na presença de paroxetina em estado estacionário foi associada com exposição sistêmica média reduzida (área sob a curva de concentração plasmática-tempo do momento 0 ao momento da última concentração mensurável [AUC_{0-t}]) aos seus metabólitos de ODM correspondentes detectáveis (diminuições de 26% a 68%). Concentrações plasmáticas de α -HTBZ e β -HTBZ foram maiores após



administração concomitante do TEV-50717 e paroxetina em comparação com TEV-50717 isolado. Na presença de paroxetina, $C_{m\acute{a}x}$ de α -HTBZ e β -HTBZ foram 1,2 vez e 2,2 vezes maior, respectivamente.

Modelagem farmacocinética inicial previu que uma dose total máxima de TEV-50717 a 48 mg por dia, exposições a $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total em indivíduos com um fenótipo de EM ou IM de CYP2D6 permaneceriam dentro da variação fornecida por uma dose total máxima de tetrabenazina a 100 mg por dia. A modelagem farmacocinética também previu que uma dose total de TEV-50717 a 36 mg por dia (75% da dose clínica máxima proposta) em indivíduos com um fenótipo de PM de CYP2D6 ou que estavam tomando um forte inibidor de CYP2D6 concomitante resultaria na exposição a $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total comparável com aquela fornecida por uma dose diária total de tetrabenazina a 50 mg por dia em indivíduos com um fenótipo de PM de CYP2D6.

3.3.3 - Análise de Farmacologia Clínica

3.3.3.1 - Farmacodinâmica

Farmacologia primária

A deutetabenazina sofre metabolismo hepático extensivo pela carbonil reductase. Os metabólitos de dihidro resultantes (alfa-dihidro-tetrabenazina [α -HTBZ] e beta-dihidotetrabenazina [β -HTBZ] deuterados e não deuterados) potencialmente inibem o VMAT2 no sistema nervoso central. Essa inibição resulta na depleção de dopamina nos neurônios pré-sinápticos e, dessa forma, medeia a atividade in vivo de TEV-50717 para o tratamento de coreia associada com DH. Estudos in vitro de VMAT2, que são os alvos farmacológicos primários do TEV-50717 e tetrabenazina com relação a sua atividade terapêutica, indicaram que os metabólitos de HTBZ de ambos os compostos inibiram a ligação de VMAT2 com potência semelhante.

Farmacologia secundária

Os efeitos do TEV-50717 no intervalo QT foram avaliados em um estudo de QT usando doses de 12 mg e de 24 mg (Estudo SD-809-C-21). Para comparação, o efeito de uma dose de 50 mg de tetrabenazina, a dose mais alta avaliada no estudo de QT de tetrabenazina (Informações de Prescrição dos EUA de XENAZINE® de 2018), também foi avaliado no Estudo SD-809-C-21. Previu-se que a dose de 24 mg do TEV-50717 fornece uma exposição sistêmica comparável (AUC) com uma dose de 50 mg de tetrabenazina, mas com valores de $C_{m\acute{a}x}$ menores.

Neste estudo que também incluiu um grupo de tratamento com tetrabenazina e moxifloxacina como controle ativo, demonstrou que a dose de TEV-50717 máxima proposta de 24 mg não teve efeito clinicamente significativo na repolarização cardíaca (alteração ajustada por placebo, equiparada por tempo máximo média [intervalo de confiança de 90% (IC)] da avaliação basal de 4,5 [2,4, 6,5] ms) enquanto que uma dose de 50 mg equiparada por área sob a curva de concentração plasmática-tempo do momento 0 ao infinito ($AUC_{0-\infty}$) de tetrabenazina teve um efeito no intervalo QT corrigido com relação à frequência cardíaca (correção de Fridericia) (QTcF).

Embora não tenha havido nenhuma prolongação de QTc clinicamente significativa observada nos estudos de Fase 3 em doses maiores, os efeitos no QTc foram apenas estudados até 24 mg no estudo de Fase 1 bem controlado. Uma prolongação de QT clinicamente relevante pode ocorrer em alguns pacientes tratados com TEV-50717 que são metabolizadores fracos de CYP2D6 ou recebem a coadministração de um forte inibidor de CYP2D6.

Conclusões sobre Farmacologia Clínica

Os resultados combinados da farmacologia clínica e dos programas de desenvolvimento de biofarmacêutica do TEV-50717 estabelecem que a colocação do deutério no TEV-50717 resulta em um perfil farmacocinético melhorado, com concentrações de pico e flutuações de pico a nadir reduzidas, bem como uma $t_{1/2}$ mais longa para os metabólitos ativos α -HTBZ e β -HTBZ.



Nenhuma prolongação do intervalo QT clinicamente significativa ou outras preocupações de segurança relacionadas à farmacocinética aparentes foi observada. Previu-se também que concentrações plasmáticas de pico médias derivadas da análise farmacocinética da população para pacientes com DH com função comprometida de CYP2D6 produzam alterações de QTcF menores do que 10 ms. Exposição sistêmica aos metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ ativos de TEV-50717 aumenta na presença de paroxetina em estado estacionário (um forte inibidor de CYP2D6) com relação ao tratamento com TEV-50717 isolado, mas a uma extensão menor do que quando tetrabenazina é administrada na presença de paroxetina em estado estacionário. A deuturação, dessa forma, reduz o impacto da função comprometida de CYP2D6, se o comprometimento resultar de fenótipo ou do uso de um forte inibidor de CYP2D6 concomitante, eliminando a necessidade de genotipagem de CYP2D6 antes do tratamento com TEV-50717.

3.3.4 – Análise de Eficácia Clínica

3.3.4.1 – Introdução

A evidência primária para suportar o benefício clínico do TEV-50717 é fornecida pelos resultados de 2 estudos de Fase 3:

O Estudo SD-809-C-15 (posteriormente referido como Estudo C-15 [Primeiro-DH]), um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de Fase 3 em pacientes adultos com coreia associada com DH e o Estudo SD-809-C-16 (posteriormente referido como Estudo C-16 [ARC-DH]), um estudo aberto, de 2 coortes, de segurança de longo prazo, de Fase 3 em pacientes adultos com coreia associada com DH.

Estudos de dose-resposta

Com base no programa de desenvolvimento clínico geral, incluindo segurança do paciente e farmacocinética, as recomendações de dose são conforme segue:

- A dose inicial é de 6 mg, uma vez ao dia e pode ser titulada ascendentemente semanalmente em incrementos de 6 mg por dia a uma dose diária máxima de 48 mg. A dose única máxima recomendada é de 24 mg.
- Doses diárias de 12 mg e maiores devem ser administradas em 2 doses divididas.
- TEV-50717 deve ser administrado com alimentos.
- A dose diária máxima de 48 mg de TEV-50717 é adequada para aqueles com CYP2D6 funcional, bem como aqueles com função comprometida de CYP2D6, com base no impacto limitado da inibição de CYP2D6.
- Estima-se que a concentração de pico mediana nos indivíduos com CYP2D6 comprometido recebendo TEV-50717 a 48 mg por dia produza um efeito no QTc que é abaixo de 10 ms.
- Prolongamento de QT clinicamente relevante pode ocorrer em alguns pacientes tratados com TEV-50717 que são metabolizadores fracos de CYP2D6 ou recebem a coadministração de um forte inibidor de CYP2D6.

Os estudos de dose única e de dose repetida no programa de farmacologia clínica de TEV-50717 demonstram que exposição equiparada por AUC a $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total pode ser atingida com uma dose diária total de TEV-50717 que é aproximadamente metade da dose diária total de tetrabenazina. Dessa forma, uma dose de 12 mg de TEV-50717 fornece exposição $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total que é comparável com aquela fornecida por tetrabenazina a 25 mg, conforme determinado a partir de modelos de regressão de valores de AUC de dose única e em estado estacionário. Com base nos dados combinados, a variação de dose proposta de TEV-50717 para tratamento da coreia associada com DH é de 6 mg a 48 mg por dia, administrados em até 2 doses divididas (máximo de 24 mg por dose) por dia.



Modelagem farmacocinética prevê adicionalmente que a exposição sistêmica a $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total após doses de TEV-50717 de < 48 mg por dia em indivíduos com um fenótipo de EM ou IM de CYP2D6 permanecerá dentro da variação de exposições aos metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ correspondentes, fornecidos por tetrabenazina a 100 mg por dia. Devido ao efeito limitado de fenótipo comprometido de CYP2D6 no metabolismo de TEV-50717, com relação à tetrabenazina, a exposição aos metabólitos $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total de TEV-50717 na dose diária de 48 mg também se enquadrará na variação de exposições de indivíduos com CYP2D6 comprometido, recebendo 100 mg de tetrabenazina por dia.

Estudo principal

SD-809-C-15 (First-HD): Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Controlado com Placebo, de SD-809 de Liberação Prolongada, para o Tratamento de Coreia Associada à Doença de Huntington.

Metodologia: Estudo de fase III randomizado, duplo cego, controlado com placebo, com grupos paralelos para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de SD-809 em pacientes adultos com Coreia Associada à Doença de Huntington. Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para receber SD-908 ou placebo. A randomização foi estratificada pela exposição prévia à tetrabenazina (anteriormente exposto versus não exposto anteriormente à tetrabenazina). Os pacientes foram titulados para uma dose ideal do medicamento do estudo durante uma fase de titulação de 8 semanas (durante a qual os ajustes de dose podem ser feitos até e incluindo a Semana 7) seguida por uma fase de manutenção de 4 semanas.

- Fase de Titulação (8 semanas): dose do medicamento do estudo ajustada semanalmente com incrementos de 6 mg/dia, com base no controle da coreia e na tolerabilidade; dose diária máxima total de 48 mg/dia (24 mg duas vezes por dia) em pacientes não administrados com um inibidor potente do CYP2D6, 36 mg/dia (18 mg duas vezes ao dia) em pacientes administrados com um inibidor potente do CYP2D6.
- Fase de Manutenção (4 semanas): continuação da dose de manutenção do medicamento do estudo; reduções de dose permitidas para eventos adversos.

Todos os pacientes e cuidadores interagiram semanalmente com o local clínico durante a fase de titulação, a fim de avaliar a segurança e estabelecer uma dose do medicamento do estudo que controlasse adequadamente a coreia e que fosse bem tolerada. O investigador, em consulta com o paciente e com o cuidador, determinava quando um nível adequado de controle da coreia era obtido e a dose de TEV-50717 pode ser aumentada semanalmente até que houvesse controle da coreia, até que o paciente apresentasse um evento adverso “clínicamente significativo” definido pelo protocolo ou até que a dose máxima permitida fosse obtida. Os pacientes continuaram recebendo esta dose ótima durante a fase de manutenção, com reduções de dose permitidas em caso de eventos adversos.

Os regimes de tratamento foram administrados uma vez ou duas vezes por dia, durante as refeições, com intervalos de aproximadamente 10 horas. A dose inicial foi TEV-50717 6 mg ou placebo. A dose diária máxima total de TEV-50717 foi de 48 mg por dia (24 mg duas vezes ao dia), exceto se o paciente estivesse recebendo um inibidor potente do CYP2D6 (por exemplo, paroxetina), caso em que a dose diária máxima total foi de 36 mg (18 mg duas vezes por dia). A dose do medicamento do estudo teria de ser ajustada semanalmente em incrementos de 6 mg por dia (TEV-50717 ou placebo) durante a fase de titulação e níveis de dose diária total de 12 mg e superiores foram administrados em duas doses divididas. O período de



tratamento geral foi de 12 semanas. O período de tratamento foi seguido por uma suspensão de 1 semana antes de uma visita de acompanhamento de segurança na semana 13.

País(es) onde o estudo foi conduzido: O estudo foi conduzido em 34 centros localizados nos Estados Unidos e no Canadá.

Data do primeiro paciente inscrito: 05 de agosto de 2013

Data do último paciente: 05 de dezembro de 2014

Objetivos:

- Avaliar a eficácia de TEV-50717 para reduzir a coreia associada à DH.
- Avaliar a segurança e a tolerabilidade da terapia de titulação e de manutenção com TEV- 50717.

Critérios principais de inclusão:

- ✓ Paciente diagnosticado com DH, conforme indicado por características básicas de exame motor e com repetição de citocina, guanina e adenina (CAG) expandida documentada (≥ 37) durante ou antes da triagem.
- ✓ Paciente com escore TMC ≥ 8 na triagem e na avaliação basal.
- ✓ Paciente com escore de Capacidade Funcional Total (TFC) ≥ 5 na triagem.
- ✓ Paciente capaz de andar sem assistência por pelo menos 20 jardas (Nota: O uso de dispositivos de assistência [isto é, andador, bengala] foi permitido durante a deambulação).

Critérios principais de exclusão:

- ✓ Paciente com doenças psiquiátricas graves não tratadas ou tratadas inadequadamente, como depressão, na triagem ou avaliação basal.
- ✓ Paciente com ideação suicida ativa ou história de pensamentos ou comportamentos suicidas especificados no protocolo na triagem ou avaliação basal.
- ✓ Paciente que recebeu concomitantemente antagonistas do receptor da dopamina, agonistas da dopamina, levodopa, reserpina, antagonistas de receptor de N-metil-D-aspartato ou inibidores da oxidase de monoamina no período de 30 dias da triagem ou avaliação basal.
- ✓ Paciente que recebeu tetrabenazina no período de 6 meses antes da triagem.
- ✓ Pacientes que necessitam de tratamento com medicamento conhecido por prolongar o intervalo QT.
- ✓ Paciente com dificuldade significativa de deglutição, conforme indicado por um escore ≥ 11 no SQD na triagem.

Dosagem e via de administração do produto investigacional: Todos os regimes de tratamento foram administrados oralmente com alimentos. Uma dose diária de 6 mg de SD-809 foi administrada uma vez por dia pela manhã e doses diárias de SD-809 12 mg e superiores foram administradas duas vezes ao dia, com aproximadamente 10 horas de intervalo durante o dia.

Resultados

Disposição dos Pacientes:

Ao todo, foram randomizados 90 pacientes entre os grupos de tratamento com TEV-50717 (N=45) ou placebo (N=45). A taxa de conclusão foi muito alta, sendo que 44 (97,8%) pacientes do grupo sob TEV-50717 e 43 (95,6%) pacientes do grupo tratado com placebo completaram a participação no estudo. Um paciente do grupo tratado com TEV-50717 foi retirado do estudo devido a um evento adverso. No grupo



sob placebo, um paciente foi retirado do estudo devido a um evento adverso e um paciente foi retirado por decisão do Investigador (falta de eficácia).

Desfecho Primário: Mudança no Escore de Coreia Máxima Total (TMC) da Avaliação Basal até a Terapia de Manutenção

O desfecho primário de eficácia foi a mudança média no escore TMC da avaliação basal (média dos valores da triagem e dia 0) até a terapia de manutenção (média dos valores da semana 9 e semana 12). O escore de Coreia Máxima Total (TMC) é determinado a partir do Item 12 do Escore Motor Total da UHDRS (TMS) (a ser referido como TMS) e quantifica a coreia com base nas avaliações da face, área buco-oral-lingual, tronco e as 4 extremidades. O escore TMC é a soma dos escores de coreia nas sete regiões do corpo. O escore TMC é uma avaliação quantitativa da coreia, avaliada pelo médico, em que escores mais altos representam mais coreia.

O tratamento com TEV-50717 resultou em maior melhora estatisticamente significativa no escore TMC em comparação com placebo. Na análise de eficácia primária, a mudança média (DP) no escore TMC da avaliação basal até a terapia de manutenção foi de -4,42 (2,953) no grupo sob TEV-50717 comparado a -1,93 (2,666) no grupo sob placebo ($p < 0,0001$), uma diferença nas médias de -2,49 (intervalo de confiança [IC] 95%: -3,69, -1,29). Uma análise de apoio, com base na abordagem MMRM, também demonstrou significância estatística ($p < 0,0001$). Aproximadamente 33% dos pacientes do grupo sob TEV-50717 apresentaram uma melhora no escore TMC de 6 unidades ou mais da avaliação basal até a terapia de manutenção, em comparação com 2% dos pacientes do grupo sob placebo.

A mudança para a esquerda da curva (em direção a uma melhora maior) para os indivíduos no grupo SD-809 indica maior grau de melhora na pontuação da coreia nesses indivíduos em comparação com os indivíduos que receberam placebo.

A eficácia demonstrada no desfecho primário foi apoiada pela eficácia dos três desfechos motores pré-especificados (análise exploratória):

- TEV-50717 demonstrou melhora significativa no TMS, com uma melhora de 4,0 unidades em comparação com placebo (valor p nominal = 0,0023).
- TEV-50717 demonstrou uma redução absoluta no TMC de 21 pontos percentuais com relação a placebo (valor p nominal $< 0,0001$).
- TEV-50717 demonstrou melhora significativa no TMC em uma avaliação da coreia por vídeo, avaliada de maneira independente, com uma melhora no TMC de 1,9 unidades em comparação com placebo (valor p nominal = 0,0005), apresentado no Estudo C-15 (First-HD).

Mudança no Escore de Coreia Máxima Total ao Longo do Tempo: A separação dos grupos começou na semana 4 e a diferença entre os grupos na mudança média a partir da avaliação basal foi significativa na semana 9 (valor p nominal = 0,0001) e na semana 12 (valor p nominal = 0,0041). O escore TMC retornou aos valores basais após a descontinuação do medicamento do estudo na semana 12. Não houve evidência de efeito rebote na coreia.

Mudança Percentual no Escore de Coreia Máxima Total: Os resultados desta análise de eficácia exploratória pré-especificada adicional são consistentes com os resultados da análise primária, uma vez que o grupo sob TEV-50717 teve uma melhora percentual significativamente maior no escore TMC em comparação com o grupo sob placebo. A mudança percentual média (DP) no escore TMC da avaliação basal até a terapia de manutenção foi de -36,97% (25,704) no grupo sob TEV-50717 comparado a -16,17% (19,646) no grupo sob placebo, uma diferença nas médias de -20,80 (IC 95%: [-30,47, -11,13], valor p nominal $< 0,0001$).

Desfechos Secundários:



Os desfechos secundários de eficácia foram analisados utilizando um procedimento de teste hierárquico. Se a análise primária fosse estatisticamente significativa ($p < 0,05$), então o primeiro desfecho secundário chave teria de ser analisado, também ao nível de 5% de significância (bilateral). Se o primeiro desfecho secundário chave fosse estatisticamente significativo, então o segundo desfecho secundário chave teria de ser analisado da mesma maneira e assim por diante. Para qualquer análise que não fosse estatisticamente significativa, todas as análises subsequentes dos desfechos secundários chave eram exploratórios em vez de confirmatórios e os valores p eram nominais.

Proporção de Pacientes com Sucesso no Tratamento ao Final da Terapia conforme Avaliado pela Impressão Global de Mudança do Paciente

O PGIC é um questionário com um único item que pede ao paciente para avaliar os seus sintomas gerais da DH em visitas específicas após o início da terapia, utilizando uma Escala de Likert de 7 pontos, com respostas que variam de muitíssimo pior (-3) a muitíssimo melhor (+3), a fim de avaliar a resposta geral à terapia. Os pacientes foram perguntados, “Com relação aos seus sintomas gerais da doença de Huntington, como você se descreveria em comparação a imediatamente antes de iniciar o medicamento do estudo?” O sucesso do tratamento, de acordo com essa escala, foi definido como uma classificação de muito melhor ou muitíssimo melhor na semana 12. Os pacientes que tiveram resposta na semana 12 foram considerados como falhas no tratamento.

Um percentual maior estatística e clinicamente significativo de pacientes reportou sucesso no tratamento com TEV-50717 do que com placebo de acordo com o PGIC. O total de 23 (51,1%) pacientes do grupo sob TEV-50717 reportou sucesso no tratamento em comparação com 9 (20,0%) pacientes do grupo sob placebo ($p = 0,0020$).

A separação entre os grupos de tratamento começou na semana 4 e obteve valor p nominal $< 0,05$ na semana 9 ($p = 0,0008$) que persistiu na semana 12 ($p = 0,0002$).

Proporção de Pacientes com Sucesso no Tratamento ao Final da Terapia conforme avaliado pela Impressão Clínica Global de Mudança

O CGIC é um questionário com um único item que pede ao Investigador para avaliar os sintomas gerais da DH de um paciente em visitas específicas após o início da terapia, utilizando uma Escala de Likert de 7 pontos, com respostas que variam de muitíssimo pior (-3) a muitíssimo melhor (+3), a fim de avaliar a resposta geral à terapia. Os médicos foram perguntados, “Com relação aos sintomas gerais da doença de Huntington do paciente, como você descreveria o paciente em comparação a imediatamente antes de iniciar o medicamento do estudo?” O sucesso do tratamento, de acordo com essa escala, foi definido como uma classificação de muito melhor ou muitíssimo melhor na semana 12. Os pacientes para os quais não havia resposta CGIC na semana 12 foram considerados como falhas no tratamento.

Assim como para o PGIC, um percentual maior estatística e clinicamente significativo de pacientes reportou sucesso no tratamento com TEV-50717 do que com placebo de acordo com o CGIC. Os Investigadores avaliaram 19 (42,2%) pacientes do grupo sob TEV-50717 como tendo obtido sucesso no tratamento em comparação com 6 (13,3%) pacientes do grupo sob placebo ($p = 0,0022$).

Mudança no Teste de Equilíbrio de Berg

Escores BBT mais altos indicam melhor equilíbrio. O BBT melhorou numericamente com TEV-50717 em comparação com placebo, embora a diferença não tenha sido clinicamente significativa (diferença nas médias 1,0, $p = 0,1415$). Uma análise do BBT com base no escore TMC basal revelou que pacientes com coreia mais grave na avaliação basal tiveram uma melhora numericamente maior no BBT, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa (diferença nas médias 1,9, valor p nominal = 0,0789, Estudo C-15 [First-HD]).



Escore Motor Total: Eficácia Exploratória: O desfecho primário de eficácia, a mudança na coreia máxima, é um desfecho motor e os desfechos secundários de eficácia foram selecionados a fim de confirmar a relevância clínica da mudança na coreia. Três pontos finais motores adicionais também foram pré-especificados. O TMS é o mais importante desses desfechos de eficácia adicionais porque os sintomas motores são uma característica central da DH e o comprometimento motor pode afetar adversamente a função. O TMS tem 31 itens que avaliam todos os domínios da disfunção motora em HD, incluindo coreia, distonia, início do movimento voluntário, marcha e equilíbrio. Os outros dois pontos finais de eficácia adicionais são baseados em coreia e incluem a mudança percentual da linha de base na coreia e a mudança absoluta na coreia com base em uma classificação de vídeo independente. O último foi feito para avaliar a coreia independente do viés potencial no local clínico, como o conhecimento dos eventos adversos ou eficácia de um sujeito.

Mudança no Escore Motor Total da Avaliação Basal até a Terapia de Manutenção: O TMS diminuiu em ambos os grupos, com uma melhora significativamente maior com TEV-50717 em comparação com placebo. A mudança média (DP) no TMS da avaliação basal (média [DP] TEV- 50717: 34,06 [13,174]; placebo: 38,82 [15,162]) até a terapia de manutenção na População ITT foi de -7,35 (6,344) no grupo sob TEV-50717 em comparação com -3,36 (5,469) no grupo sob placebo (diferença nas médias de -3,99, valor p nominal = 0,0023). Em uma análise de apoio, com base na abordagem MMRM, o valor p nominal foi de 0,0014.

Mudança nos Componentes Individuais do Escore Motor Total: O escore TMC é um subcomponente do TMS. A melhora no TMS (aproximadamente 4,0 unidades foi maior em magnitude do que a melhora de 2,5 unidades no escore de coreia. Para entender melhor a eficácia de TEV-50717 sobre esses sintomas motores, foi conduzida uma análise dos componentes individuais do TMS. Valores negativos indicam melhores resultados com TEV-50717.

Título e código: Estudo SD-809-C-16, Estudo de Fase 3, Aberto, de Segurança em Longo Prazo, em Pacientes com Coreia Associada à Doença de Huntington

Metodologia: O Estudo C-16 (ARC-HD) foi um estudo de fase III, aberto, de braço único, concebido para avaliar a segurança e tolerabilidade em longo prazo de TEV-50717 em pacientes com coreia associada à DH.

Foram incluídas duas coortes no estudo: Rollover e Switch.

Coorte Rollover:

Na Coorte Rollover os pacientes que completaram com sucesso o Estudo C-15 (First-HD), em que metade recebeu placebo e metade recebeu TEV-50717, e permaneceram para o tratamento aberto com TEV-50717 no Estudo C-16. Foi realizado um período de suspensão de uma semana do medicamento do estudo, com isso foi observado um retorno ao controle da coreia basal no Estudo C-15 (First-HD) após um período de suspensão de uma semana da terapia (semana 13). Dessa forma, os pacientes foram titulados de maneira orientada por resposta para uma dose ótima de TEV- 50717, começando com uma dose inicial de TEV-50717 de 6 mg administrada de manhã. A titulação da dose foi permitida até a semana 8 para obter a otimização da dose. Foram conduzidos ajustes adicionais da dose após a semana 8, se indicado clinicamente.

Coorte Switch/Coorte de Transferência: Nesta coorte os pacientes estavam recebendo anteriormente doses estáveis de XENAZINE® e foram transferidos durante a noite para um regime de administração de TEV-50717 no Estudo C-16.



O objetivo da conversão da dose nos pacientes Switch foi avaliar a capacidade de TEV-50717 de manter o controle da coreia após a troca da terapia com XENAZINE®. No programa de desenvolvimento de XENAZINE®, a retirada de XENAZINE® levou ao reaparecimento da coreia, tipicamente dentro de 3 dias (Frank et al., 2008). Se o controle da coreia não fosse mantido após a retirada de XENAZINE® e a introdução de TEV-50717 no dia 1 simultaneamente, era esperado que os escores de coreia aumentassem até o dia 3. Os pacientes incluídos na Coorte Switch teriam de estar em um regime estável de XENAZINE® que fornecesse benefício terapêutico para controle da coreia por pelo menos 8 semanas antes da triagem. Os pacientes Switch elegíveis foram convertidos durante a noite de seus regimes existentes com XENAZINE® para um regime com TEV-50717, o qual se previa fornecer uma exposição diária comparável aos metabólitos ($\alpha+\beta$)-HTBZ totais em relação à dose anterior de XENAZINE®. Os pacientes teriam de continuar tomando o seu regime de XENAZINE® até a meia-noite do dia 0 e serem transferidos imediatamente na manhã seguinte (dia 1) para um regime de dose com AUC previsto como correspondente de TEV-50717, com base na dose diária total anterior de XENAZINE® do paciente. Os pacientes permaneceram na dose inicial de TEV-50717 até a semana 1. Após a visita da semana 1, que incluiu avaliações da segurança, tolerabilidade e controle da coreia basal, o Investigador pode ajustar a dose até a semana 4, a fim de otimizar o controle da coreia e a tolerabilidade; foram permitidos ajustes adicionais da dose após a semana 4, a critério do Investigador, e a maioria dos pacientes continuou com ajustes da dose até a semana 8.

País(es) onde o estudo foi conduzido: O estudo foi conduzido em 37 centros localizados nos Estados Unidos, Canadá e Austrália.

Data do primeiro paciente inscrito: 11 de novembro de 2013.

Data limite da visita: 07 de novembro de 2014.

Objetivos:

- Avaliar a segurança e tolerabilidade da titulação e manutenção terapia com SD-809.
- Avaliar a segurança e tolerabilidade da troca de assuntos de Xenazine® para SD-809.
- Avaliar a farmacocinética da Xenazine®, SD-809 e seus respectivos metabólitos α e β -HTBZ em indivíduos que mudam de Xenazine® para SD-809.

Número de pacientes: Esperava-se que aproximadamente 116 pacientes que estavam recebendo doses de tetrabenazina aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de coreia (aproximadamente 36 pacientes) ou que completaram com sucesso o Estudo SD-809-C-15 (aproximadamente 80 pacientes) fossem inscrito.

Critérios principais de inclusão:

- Paciente diagnosticado com DH manifesta, conforme indicado por características básicas de exame motor e com repetição CAG expandida documentada (≥ 37) durante ou antes da triagem.
 - Paciente concluiu com sucesso a participação no Estudo C-15 (First-HD) OU estava recebendo uma dose de XENAZINE® aprovada pela FDA que estivesse estável por ≥ 8 semanas antes da triagem e que está fornecendo benefício terapêutico para controle da coreia.
- Paciente com escore TFC ≥ 5 na triagem.
- Paciente capaz de deambular sem assistência por pelo menos 20 jardas (Nota: O uso de dispositivos de assistência [isto é, andador, bengala] foi permitido durante a deambulação).

Critérios principais de exclusão:



- Paciente com doenças psiquiátricas graves não tratadas ou tratadas inadequadamente, como depressão, na triagem ou avaliação basal.
- Paciente com ideação suicida ativa ou história de pensamentos ou comportamentos suicidas especificados no protocolo na triagem ou avaliação basal.
- Paciente que recebeu concomitantemente antagonistas do receptor da dopamina, agonistas da dopamina, levodopa, reserpina, antagonistas de receptor de N-metil-D-aspartato ou inibidores da oxidase de monoamina no período de 30 dias da triagem ou avaliação basal.
- Paciente com escore ≥ 11 na subescala de depressão do HADS, escore de ≥ 11 no SDQ ou escore de disartria do UPDRS de ≥ 3 na triagem ou avaliação basal.

Resultados:

Características da população estudada: Dos 87 pacientes que completaram o estudo C-15 (First-HD), 83 pacientes optaram por participar da triagem para elegibilidade para a Coorte Rollover. Na conclusão do estudo, 119 pacientes receberam TEV-50717 e foram incluídos na População de Segurança, com 82 pacientes na Coorte Rollover e 37 pacientes na Coorte Switch.

Dos 82 pacientes da Coorte Rollover, 26 (31,7%) descontinuaram o estudo. Os motivos mais comuns para retirada do estudo, de acordo com o Formulário do Relatório de Caso de Conclusão do Estudo, foram eventos adversos (11 pacientes) e retirada de consentimento do paciente (7 pacientes). Todos os outros motivos para retirada foram reportados por ≤ 2 pacientes. Todas as retiradas devido a eventos adversos ocorreram após pelo menos 100 dias de participação no estudo.

Dos 37 pacientes da Coorte Switch, 12 (32,4%) descontinuaram o estudo. Na Coorte Switch, 4 pacientes foram retirados devido à necessidade de tomar medicações, o que poderia interferir nas medidas do estudo. Dois pacientes foram retirados porque seus cuidadores não poderiam mais participar. Todos os outros motivos para retirada, de acordo com o Formulário de Relatório de Caso de Conclusão do Estudo, incluindo eventos adversos (após 149 dias do tratamento do estudo), foram reportados por 1 paciente.

Resultados de Eficácia na Coorte Rollover

Mudança na Coreia Máxima Total na Coorte Rollover: Foram observadas reduções a partir da avaliação basal no escore TMC logo na semana 2 de titulação de TEV-50717, que persistiram até a semana 171 da terapia. Esses resultados são semelhantes aos observados para TEV-50717 da semana 2 até a semana 12 no estudo randomizado controlado com placebo.

Mudança no Escore Motor Total na Coorte Rollover: Foram observadas reduções a partir da avaliação basal no escore TMC logo na semana 2 de titulação de TEV-50717, que persistiram até a semana 80 da terapia. Esses resultados são semelhantes aos observados para TEV-50717 da semana 2 até a semana 12 no estudo randomizado controlado com placebo C-15 (First-HD).

Resultados de Eficácia na Coorte Switch: Os pacientes da Coorte Switch tinham de estar recebendo doses estáveis de XENAZINE® para o tratamento de coreia e que tivessem uma resposta terapêutica antes da inclusão. Eles foram transferidos, durante a noite, de XENAZINE® para um regime de dosagem de TEV-50717 com AUC correspondente previsto (aproximadamente metade da dose de XENAZINE® em miligrama) e mantidos nessa dose inicial até a semana 1. Não houve ajuste de dose durante a semana 1, exceto se indicado pelo médico devido à falta de controle da coreia. Esperou-se que a conversão da dose inicialmente mantivesse e potencialmente melhorasse o controle da coreia nesses pacientes. A revisão da dosagem para pacientes individuais revelou que nenhum paciente teve ajuste da dose durante a primeira



semana da terapia com TEV-50717. Após a semana 1, foi permitido que os Investigadores ajustassem a dose de TEV-50717 para otimizar o controle da coreia.

Mudança no Escore de Coreia Máxima Total da Avaliação Basal até a Semana 1 em Pacientes Individuais da Coorte Switch: A Figura abaixo apresenta os escores TMC para pacientes individuais da Coorte Switch na avaliação basal (média dos valores disponíveis das visitas de triagem e do dia 0) e na semana 1, após a conversão inicial de XENAZINE® para um regime com TEV-50717, a qual se previa fornecer AUC comparável dos metabólitos ativos circulantes ($[\alpha+\beta]$ -HTBZ). A maioria dos pacientes apresentou mudança mínima ou diminuição do escore TMC após a conversão de XENAZINE® para TEV-50717. As mudanças observadas estão dentro da variação normal de avaliações únicas da coreia.

Mudança na Coreia Máxima Total na Coorte Switch: Na avaliação basal com XENAZINE® (dose média de 42,06 mg), o escore TMC era de 12,46. Na semana 1, após a troca noturna de XENAZINE® para um regime de dosagem com TEV-50717 que se previa fornecer exposição comparável (dose média de TEV-50717 de 20,3 mg) no dia 1, a maioria dos pacientes não apresentou piora do controle da coreia. Na semana 1, o escore TMC médio era de 11,76, com uma redução média (DP) a partir da avaliação basal no escore TMC de 0,72 (2,586) unidades.

Ajuste da dose de TEV-50717 foi permitido após a semana 1. Na semana 4, a dose média de TEV- 50717 foi de 29,7 mg e a mudança média (DP) a partir da avaliação basal no escore TMC foi de -0,64 (3,027) unidades. Na semana 8 (dose média de 36,5 mg), o controle da coreia melhorou em 36 pacientes que chegaram a esse ponto no tempo, uma vez que a mudança média (DP) no TMC a partir da avaliação basal foi de -2,06 (3,253) unidades. O controle da coreia foi mantido até a semana 158. Havia 2 pacientes na avaliação da semana 171.

Mudança no Escore Motor Total na Coorte Switch: Assim como para o escore TMC, o TMS foi mantido na semana 1, após a troca noturna de XENAZINE® para TEV-50717 no dia 1. O controle motor melhorou ou permaneceu por volta do valor basal até a semana 67 antes de piorar para além da avaliação basal.

Análises de Subgrupos

Para o escore TMC e o TMS, as estatísticas descritivas, em conjunto com um IC 95% para a média baseada na distribuição t, são apresentadas por ponto no tempo para os dados brutos e para as mudanças a partir da avaliação basal. Foram realizadas as seguintes análises de subgrupos para o TMC e TMS:

- ✓ Faixa etária (<65 anos, ≥65 anos).
- ✓ Gênero (masculino, feminino).
- ✓ Raça (caucasiana, não caucasiana), se houver pelo menos 10% não caucasianos;
- ✓ Fenótipo CYP2D6 (metabolizador fraco do CYP2D6, não metabolizador fraco do CYP2D6 [metabolizadores extenso, intermediário ou ultrarrápido do CYP2D6]).
- ✓ Valor de repetição CAG (<mediana, ≥mediana).
- ✓ Escore TMC na avaliação basal (<mediana, ≥mediana).
- ✓ Duração da doença no momento da primeira dose de TEV-50717 (<mediana, ≥mediana).
- ✓ Uso concomitante de inibidores potentes do CYP2D6 (ou seja, bupropiona, fluoxetina, paroxetina) na avaliação basal (Sim, Não).
- ✓ Peso corporal na avaliação basal (<mediana, ≥mediana).

Doses estáveis médias semelhantes (semana 12 para TEV-50717 FirstActive e semana 15 para TEV-50717 Rollover [FirstPlacebo]) foram obtidas entre os subgrupos de idade, gênero, peso corporal, carga da doença na avaliação basal e escore TMC basal. Os pacientes que receberam um inibidor potente do CYP2D6 na avaliação basal tiveram uma dose estável diária média total mais baixa (33,2 mg) em comparação com os pacientes que não receberam um inibidor potente do CYP2D6 (41,6 mg). Embora o fenótipo CYP2D6 fosse



cego durante o estudo, os pacientes com fenótipo metabolizador fraco do CYP2D6 também tiveram uma dose estável média mais baixa de TEV-50717 (28,8 mg) em comparação com os pacientes que apresentavam fenótipos metabolizadores não fracos (40,9 mg). Da mesma forma, pacientes com CYP2D6 comprometido na avaliação basal tiveram uma dose estável média de TEV- 50717 (32,0 mg) em comparação com pacientes sem CYP2D6 comprometido na avaliação basal (42,8 mg). A redução a partir da avaliação basal no TMC foi consistente entre os subgrupos para todos os fatores intrínsecos (idade, gênero, peso corporal, carga da doença, fenótipo CYP2D6, CYP2D6 comprometido e escore TMC basal) e fator extrínseco (uso de inibidor potente do CYP2D6) avaliados.

A redução a partir da avaliação basal no TMS foi consistente entre os subgrupos de idade, peso corporal, carga da doença, uso de inibidor potente do CYP2D6 e escore TMC basal. As mulheres pareceram ter reduções médias maiores no TMS (-8,69) do que os homens (-5,72). A força das comparações entre os subgrupos de fenótipo CYP2D6 é limitada, uma vez que o subgrupo de pacientes com o fenótipo metabolizador fraco foi muito pequeno (n=5), no entanto, este subgrupo teve uma redução média maior no TMS (-11,80) em comparação com o subgrupo de metabolizadores não fracos (-6,72).

Conclusões sobre Eficácia Clínica

A eficácia de TEV-50717 no tratamento de pacientes com coreia associada à DH foi investigada em dois estudos clínicos. Os dados principais para este Pedido de Registro são baseados no Estudo SD- 809-C-15, um estudo clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de TEV-50717. Como dado suporte foi apresentado o Estudo SD-809-C-16 (Estudo C-16 [ARC-HD]), um estudo de fase 3, aberto, de segurança em longo prazo. O Estudo SD-809-C-16 inclui duas coortes de pacientes, pacientes Rollover e Switch. Os pacientes Rollover participaram do Estudo C-15 (First-HD), em que metade recebeu placebo e metade recebeu TEV-50717, e permaneceram para o tratamento aberto com TEV-50717 no Estudo C-16 (ARC-HD). Os pacientes Switch estavam recebendo anteriormente doses estáveis de XENAZINE® e foram transferidos durante a noite para um regime de administração de TEV-50717, o qual se previa fornecer exposição comparável a metabólitos ativos circulantes. Esta coorte foi designada para avaliar a segurança e a manutenção do controle da coreia em pacientes transferidos de XENAZINE® para TEV-50717.

O benefício do TEV-50717 para reduzir a coreia nos pacientes com DH foi demonstrado no Estudo de Fase 3 C-15 (Primeiro-DH) adequado e bem tolerado. Dados de eficácia, durante as 12 semanas de tratamento nesse estudo, consistentemente demonstraram o benefício do tratamento de TEV-50717 nos desfechos primário e secundários múltiplos.

Resultados do estudo de longo prazo (Estudo C-16) dos pacientes com DH demonstram que a persistência da melhoria no TMC com TEV-50717 foi observada até a semana 145 nos pacientes de Transferência e até a semana 158 nos pacientes de Mudança. A magnitude da diminuição (melhoria) no escore de TMC foi consistente com os resultados do Estudo C-15 (Primeiro-DH) nos pontos no tempo correspondentes (até a semana 12). Diminuições da avaliação basal no escore médio de TMC foram observadas logo na semana 2 da titulação de TEV-50717 e persistiram até a semana 145 de terapia.

3.3.5 – Análise de Segurança Clínica

3.3.5.1 – Introdução

O programa de desenvolvimento clínico para TEV-50717 que contribuiu com dados de segurança inclui 9 estudos Fase 1 concluídos em voluntários adultos saudáveis, (Estudos AUS-SD-809-CTP-06, AUS-SD-809-CTP-07, SD-809-C-08, SD-809-C-11, SD-809-C-12, SD-809-C-21, TV50717-BE-10100, TV50717-BE-10142, e TV50717-BA-10146) 2 estudos Fase 3 concluídos em coreia associada com DH (estudo SD-809-C-15 e estudo SD-809-C-16) e , 1 estudo Fase 2/3 concluído (SD-809-C-18), 1 estudo Fase 3



concluído(SD-809-C-23,, e 1 estudo de extensão Fase 3, de longo prazo, aberto, em andamento em pacientes com DT(SD-809-C-20)., e 1 Estudo Fase 1b aberto concluído em ST(SD-809-C-17).

Neste parecer serão descritos apenas os dados de segurança dos estudos SD-809-C-15 e estudo SD-809-C-16, que foram os estudos que recrutaram Pacientes com Doença de Huntington..

No geral, um total de 848 pacientes/participantes de estudos clínicos (534 pacientes + 314 voluntários saudáveis) receberam TEV-50717, incluindo 121 pacientes com coreia associada com DH (280,26 pacientes-anos de tratamento), 390 pacientes adultos com DT (728,92 pacientes-anos de tratamento), 23 pacientes adolescentes com ST (tratados por uma média de 54,3 dias), e 314 voluntários adultos saudáveis que receberam doses únicas, incluindo 24 voluntários adultos saudáveis que também receberam doses repetidas de TEV-50717.

Os dados de segurança apresentados incluem eventos adversos, achados do exame físico e neurológico, avaliações dos sinais vitais e peso corporal, resultados de ECG, avaliações clínicas laboratoriais, medicações concomitantes e escalas de segurança utilizadas para monitorar a toxicidade subclínica. Além das avaliações de eventos adversos, os estudos Fase 3 incluíram escalas de segurança que buscavam eventos adversos observados na classe do fármaco que deveriam ser considerados nas decisões de ajuste da dose ou titulação pelo investigador. As escalas de segurança foram utilizadas para detectar toxicidade subclínica potencial com base no perfil de segurança de XENAZINE®.

Eventos Adversos

Eventos adversos emergentes do tratamento: Os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns no grupo tratado com TEV-50717 foram sonolência, secura da boca, diarreia, irritabilidade, insônia e fadiga. Todos os eventos de sonolência do grupo tratado com TEV-50717 foram de gravidade leve ou moderada; os eventos adversos de sonolência foram resolvidos em 4 pacientes sem uma mudança na dose e em 1 paciente após a redução da dose. Todos os eventos adversos de sonolência, secura da boca e fadiga em ambos os grupos do Estudo C-15 (First-HD) tiveram início durante a Fase de Titulação. Não houve outras diferenças notáveis entre as Fases de Titulação e Manutenção com relação aos tipos de eventos adversos que foram relatados. As reações adversas mais comuns ocorrendo em >8% dos pacientes tratados com TEV-50717 foram sonolência, diarreia e secura da boca. Estes eventos foram considerados reações adversas.

Os eventos adversos mais comuns durante todo o período de tratamento nos pacientes da coorte Rollover foram queda (31 pacientes [37,8%]), depressão (26 pacientes [31,7%]), ansiedade (22 pacientes [26,8%]), insônia (19 pacientes [23,2%]), e sonolência (16 pacientes [19,5%]). Os tipos de eventos adversos comuns observados foram consistentes com aqueles observados no tratamento com TEV-50717 no Estudo C-15 (First-HD).

Os eventos adversos mais comuns durante todo o período de tratamento nos pacientes da coorte Switch foram queda (16 pacientes [43,2%]), ansiedade (13 pacientes [35,1%]), sonolência (11 pacientes [29,7%]), diminuição de peso (9 pacientes [24,3%]), e depressão (8 pacientes [21,6%]).

Os eventos adversos com a maior taxa de incidência foram queda (0,24 versus 0,26 por pessoas-anos para os pacientes das coortes Rollover e Switch, respectivamente), depressão (0,18 versus 0,11 por pessoas-anos para os pacientes das coortes Rollover e Switch, respectivamente), ansiedade (0,14 versus 0,19 por pessoas-anos para os pacientes das coortes Rollover e Switch, respectivamente), insônia (0,13 versus 0,08 por pessoas-anos para os pacientes das coortes Rollover e Switch, respectivamente), e sonolência (0,11 versus 0,19 por pessoas-anos para os pacientes das coortes Rollover e Switch, respectivamente). Estas taxas de incidência por pessoas-anos de exposição no Estudo C-16 (ARC-HD) foram comparáveis com aquelas do Estudo duplo-cego de 12 semanas C-15 (First-HD).



Nos pacientes da coorte Switch, os eventos adversos mais comuns em todo o período de tratamento foram queda (16 pacientes [43,2%]), ansiedade (13 pacientes [35,1%]), sonolência (11 pacientes [29,7%]), diminuição de peso (9 pacientes [24,3%]), e depressão (8 pacientes [21,6%]). O início da depressão ocorreu no período de titulação em 5 pacientes (6,1%) e no período com dose estável em 22 pacientes (27,2%) para a Coorte Rollover.

A maioria dos eventos adversos dentro de cada classe do sistema de órgãos para os pacientes tanto do grupo tratado com TEV-50717 quanto do grupo tratado com placebo no Estudo C-15 (First-HD) foram de gravidade leve ou moderada. Dois pacientes do grupo tratado com TEV-50717 e 1 paciente do grupo tratado com placebo relataram eventos adversos graves (colecistite crônica, depressão agitada e ideação suicida em 1 paciente do grupo tratado com TEV-50717; inquietação em 1 paciente do grupo tratado com TEV-50717; e cefaleia em 1 paciente do grupo tratado com placebo); todos estes eventos graves tiveram início durante a Fase de Manutenção. A maioria dos eventos adversos relatados no Estudo C-16 (ARC-HD) foi de gravidade leve ou moderada. Dos 35 pacientes que relataram eventos adversos (94,6%) na Coorte Switch, 7 pacientes (18,9%) experimentaram um evento adverso grave (veja o Estudo C-16 [ARC-HD]). Dos 77 pacientes da Coorte Rollover que relataram eventos adversos emergentes do tratamento (93,9%), 17 pacientes (20,7%) experimentaram um evento adverso grave.

Eventos Adversos Emergentes do Tratamento Relacionados ao Tratamento em Pacientes com Doença de Huntington: Os eventos adversos julgados como sendo relacionados (possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados) ao fármaco do estudo em cegamento, conforme avaliado pelo investigador, que foram relatados por pelo menos 4% dos pacientes em qualquer grupo durante o período de tratamento de 12 semanas no Estudo C-15 (First-HD). Durante o período de tratamento de 12 semanas do Estudo C-15 (First-HD), 19 pacientes (42,2%) do grupo tratado com TEV-50717 e 12 pacientes (26,7%) do grupo tratado com placebo relataram pelo menos 1 evento adverso que foi julgado pelo investigador como relacionado ao fármaco do estudo em cegamento. Os eventos adversos comuns que foram mais frequentemente julgados como relacionados ao TEV-50717 do que ao placebo foram sonolência, secura da boca, diarreia e fadiga. Durante todo o período de tratamento do estudo, 56 pacientes (68,3%) da Coorte Rollover e 26 pacientes (70,3%) da Coorte Switch experimentaram eventos adversos que foram avaliados como relacionados (possivelmente, provavelmente, ou definitivamente relacionados) com TEV-50717 (Estudo C-16 [ARC-HD]). Setenta e sete pacientes da Coorte Rollover experimentaram um evento adverso e 56 destes pacientes tiveram eventos adversos que foram avaliados como relacionados ao fármaco do estudo. Os eventos adversos relacionados mais comuns foram depressão, sonolência, insônia, ansiedade, fadiga, irritabilidade e acatisia. Trinta e cinco pacientes da Coorte Switch experimentaram um evento adverso e 26 destes pacientes tiveram eventos adversos que foram avaliados como relacionados ao fármaco do estudo. Os eventos adversos relacionados mais comuns foram sonolência, depressão, ansiedade, acatisia, parkinsonismo e queda. Os eventos graves relacionados ao tratamento que também foram considerados sérios incluíram ansiedade, depressão suicida, depressão maior, ideação suicida e tentativa de suicídio. Um evento grave de depressão maior, que foi avaliado como possivelmente relacionado com o fármaco do estudo, levou à descontinuação do estudo (Estudo C-16 [ARC-HD]).

Eventos adversos graves: No Estudo C-15 (First-HD), 2 pacientes com coreia associada com DH relataram eventos adversos sérios. Um paciente foi tratado com TEV-50717, e o outro paciente foi tratado com placebo. O paciente 104-3441 (Estudo C-15 [First-HD], grupo tratado com TEV-50717) estava recebendo TEV-50717 48 mg por dia a partir do dia 51. No dia 67, o paciente foi hospitalizado devido a dor abdominal, foi subsequentemente diagnosticado com colecistite e foi submetido à colecistectomia laparoscópica. Este evento foi avaliado como grave e improvavelmente relacionado ao fármaco do estudo; ele foi considerado resolvido depois de 3 dias. O paciente foi retirado do estudo no dia 81 devido a um evento grave de depressão agitada. O paciente 119-3462 (Estudo C-15 [First-HD], grupo tratado com placebo) relatou exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) séria aproximadamente 57 dias após a primeira administração



de placebo em cegamento. O evento foi considerado como sendo de gravidade moderada e não relacionado ao fármaco do estudo; ele foi considerado resolvido depois de 24 dias. Nenhuma mudança foi feita no fármaco do estudo, e o paciente concluiu o estudo. No Estudo C-16 (ARC-HD), dos 82 pacientes na Coorte Rollover, 21 pacientes (25,6%) experimentaram pelo menos 1 evento adverso sério emergente do tratamento.

Óbitos

Não foi relatada morte no Estudo C-15 (First-HD) da DH.

Uma morte cardíaca repentina foi relatada no Estudo C-16 (ARC-HD). O investigador avaliou que a morte era improvavelmente relacionada com o fármaco do estudo. O patrocinador avaliou que a morte não estava relacionada com o fármaco do estudo. Esta morte pode ter sido devido à combinação de aspiração com parada respiratória/cardíaca em associação com a progressão da doença.

Outros eventos adversos graves e eventos classificados como importantes

Eventos Adversos Emergentes do Tratamento Levando à Descontinuação ou Redução/Suspensão da Dose: Eventos adversos levando à retirada da participação do estudo foram relatados por 1 paciente tratado com TEV-50717 (agitação) e 1 paciente tratado com placebo no Estudo C-15 (fibrilação atrial).

No grupo tratado com TEV-50717 no Estudo C-15 (First-HD), 2 pacientes tiveram reduções da dose devido à tontura, e 1 paciente teve uma redução da dose devido à sonolência. Os pacientes tratados com placebo tiveram reduções da dose devido a eventos adversos de cistite, sonolência, e acatisia. Todos estes eventos foram resolvidos depois da redução da dose. No Estudo C-16 (ARC-HD), 20 pacientes (24,4%) da Coorte Rollover experimentaram eventos adversos resultando na redução da dose. Eventos adversos de sonolência e depressão levando à redução da dose ocorreram em 5 pacientes (6,1%) cada e acatisia levando à redução da dose ocorreram em 3 pacientes (3,7%) na Coorte ARC-Rollover. Todos os outros eventos adversos ocorreram em 1 ou 2 pacientes cada. Dez pacientes (27,0%) experimentaram eventos adversos resultando na redução da dose na Coorte ARC-Switch; todos estes eventos adversos ocorreram em 1 ou 2 pacientes cada.

No Estudo C-15 (First-HD), depressão agitada e ideação suicida (ambas no Paciente 104-3441) levaram à suspensão da dose no grupo tratado com TEV-50717, e arritmia (1 paciente) levou à suspensão da dose e à subsequente descontinuação da dose (isto é, Paciente 037-3242 no grupo tratado com placebo). A depressão agitada e a ideação suicida foram resolvidas após a suspensão da dose; a arritmia não foi resolvida após a suspensão da dose. Na Coorte Rollover, 8 pacientes (9,8%) experimentaram eventos adversos resultando na suspensão da dose. Todos os eventos levando à suspensão da dose ocorreram em 1 ou 2 pacientes cada na Coorte ARC-Rollover. Na Coorte Switch, 3 pacientes (8,1%) experimentaram eventos adversos levando à suspensão da dose. Todos os eventos levando à redução e à suspensão da dose ocorreram em 1 ou 2 pacientes cada.

Eventos Adversos Emergentes do Tratamento Relacionados à Classe (VMAT2) - Pacientes com Doença de Huntington: Os eventos adversos que são comumente observados em pacientes com DH ou comumente observados com o uso de tetrabenazina para o tratamento de coreia associada com DH incluem depressão, suicidalidade, ansiedade, sonolência, parkinsonismo, acatisia, e disfagia.

Exames clínicos e laboratoriais

As avaliações clínicas laboratoriais não revelaram quaisquer diferenças clinicamente importantes nos valores médios do parâmetro entre os pacientes do grupo tratado com TEV-50717 e pacientes do grupo tratado com placebo no Estudo C-15 (First-HD). As avaliações no Estudo C-16 (ARC-HD) indicaram que



não há diferenças importantes nos valores dos parâmetros clínicos laboratoriais quando TEV-50717 foi administrado em um cenário aberto versus duplo-cego.

Não houve mudanças clinicamente significativas dos valores médios dos parâmetros químicos nos valores iniciais no grupo tratado com TEV-50717 ou com placebo, exceto aumentos nos valores médios da ALT e AST que foram observados em um único paciente do grupo tratado com TEV-50717 com aumentos significativos em relação aos valores iniciais. Não houve mudanças clinicamente significativas de normal para anormal nos valores médios dos parâmetros químicos em qualquer grupo, e não houve diferenças notáveis nos valores médios dos parâmetros químicos ao longo do tempo entre os grupos, exceto nos valores da ALT e AST.

Quatro pacientes do grupo tratado com TEV-50717 no Estudo C-15 (First-HD) experimentaram eventos adversos relacionados aos valores do parâmetro de urinálise (Estudo C-15 [First-HD]). Os eventos adversos de aumento da gravidade específica da urina, esterase leucocitária na urina, aumento da relação de proteína urinária/creatinina e presença de corpo cetônico na urina.

Todos os eventos foram de gravidade leve e foram resolvidos sem modificação da dose. Um paciente cada da Coorte Rollover do Estudo C-16 (ARC-HD) experimentou eventos adversos de presença de proteína urinária, análise urinária anormal e urobilinogênio na urina. Todos os eventos adversos foram leves e foram avaliados como improvavelmente relacionados com o fármaco do estudo pelo investigador.

Sinais Vitais: Não houve achados clinicamente relevantes relacionados aos sinais vitais no programa de desenvolvimento clínico do TEV-50717 para pacientes com DH. Não houve diferença notável entre os grupos de tratamento na pressão arterial ortostática média ou alterações na frequência cardíaca. Os resultados dos sinais vitais incluindo avaliações de ortostasia indicaram que o tratamento duplo-cego e aberto de longo prazo com TEV-50717 é seguro e bem tolerado em pacientes com coreia associada com DH. Os resultados mostraram que não há diferenças importantes entre o TEV-50717 aberto e o TEV-50717 duplo-cego com relação aos seus efeitos nos sinais vitais.

Peso Corporal: O peso corporal médio aumentou ao longo do tempo no grupo tratado com TEV-50717, Estudo C-15 (First-HD), mas permaneceu estável ao longo do tempo no grupo tratado com placebo. Na semana 12, a mudança média (DP) no peso corporal foi de +1,8 (3,4) kg no grupo tratado com TEV-50717 e de -0,3 (2,5) kg no grupo tratado com placebo, para um efeito de tratamento de +2,1 kg. Do início até a semana 15, o peso corporal aumentou nos pacientes da coorte Rollover e mudaram minimamente nos pacientes da coorte Switch. Depois da semana 15, houve uma tendência na direção da perda de peso no acompanhamento de 1 semana em ambas as coortes (pacientes da coorte Rollover, 3,17 kg; pacientes da coorte Switch, 2,83 kg); no entanto, a diminuição no número de pacientes que alcançaram o marco do acompanhamento de 1 semana limita a interpretação destes resultados.

Achados do Exame Físico e Neurológico: Não houve diferenças notáveis entre os grupos tratados com TEV-50717 e com placebo, e nenhum evento adverso, relacionado aos achados do exame físico ou neurológico no Estudo C-15 (First-HD). Não houve observações notáveis, e nenhum evento adverso relacionado aos achados do exame físico ou neurológico no Estudo C-16 (ARC-HD).

Achados do Eletrocardiograma: O prolongamento do intervalo QT é uma importante questão de segurança com relação à tetrabenazina. As Informações de Prescrição de XENAZINE® para os EUA incluem um aviso e precaução de que tetrabenazina pode produzir prolongamento do intervalo QT de aproximadamente 8 ms e que tetrabenazina não deve ser prescrita em combinação com outros fármacos que prolongam o intervalo QT, incluindo medicações antipsicóticas que também prolongam o intervalo QT e são comumente utilizadas em pacientes com DH ou DT.

Os dados de um estudo do QT (QT) em participantes saudáveis que compararam os efeitos cardiodinâmicos de TEV-50717 e tetrabenazina, bem como o monitoramento eletrocardiográfico em participantes com coreia associada com DH no Estudo C-15 (First-HD) e no Estudo C-16 (ARC-HD), juntos demonstraram que doses



de TEV-50717 \leq 48 mg por dia (a dose diária total máxima proposta de TEV-50717) não têm um efeito clinicamente relevante sobre a repolarização cardíaca. Eventos adversos emergentes do tratamento que poderiam ser considerados relacionados com o prolongamento do intervalo QT não foram relatados em quaisquer participantes tratados com TEV-50717 no programa de desenvolvimento clínico de TEV-50717. Os dados também indicam que o risco de prolongamento do intervalo QT quando TEV-50717 é administrado em participantes que estão tomando um inibidor forte do CYP2D6 concomitante é menor do que aquele de administração concomitante de tetrabenazina e um inibidor forte do CYP2D6.

Segurança em grupos e situações especiais

Nos pacientes com DH, nenhum efeito notável na incidência de evento adverso foi observado em nenhum fator intrínseco, incluindo idade, sexo, peso corporal, carga da doença, escore de TMC e função de CYP2D6 no Conjunto de Análise de Titulação de TEV-50717 Inicial para DH, isto é, durante o tratamento inicial com TEV-50717 duplo-cego ou aberto. O uso concomitante de um forte inibidor de CYP2D6 na avaliação basal também não teve nenhum efeito notável na incidência de evento adverso.

Uso em Pacientes com Disfunção Hepática: O efeito da disfunção hepática na farmacocinética de deutetrabenazina e seus metabólitos primários não foi estudado; entretanto, em um estudo clínico conduzido com tetrabenazina, um inibidor de VMAT2 proximamente relacionado, houve um grande aumento na exposição ao tetrabenazina e seus metabólitos ativos em pacientes com disfunção hepática. A significância clínica dessa exposição elevada não foi avaliada, mas devido a preocupações de um maior risco de reações adversas graves, o uso do TEV-50717 em pacientes com disfunção hepática é contraindicado.

Uso em Pacientes com Depressão e Suicidalidade: Pacientes com DH estão em risco elevado de depressão e ideação ou comportamentos suicidas (suicidalidade). Nos pacientes com DH, a maioria dos relatórios da taxa durante a vida de tentativa de suicídio varia de 6,4% a 16% (Kachian et al 2019). TEV-50717 é contraindicado em pacientes com depressão não tratada ou tratada inadequadamente ou que são suicidas.

Uso em Pacientes com Doença Renal: Nenhum estudo clínico foi conduzido para avaliar o efeito da disfunção renal na farmacocinética do TEV-50717. Os resultados das análises farmacocinéticas da população indicaram que não houve diferença significativa na farmacocinética do TEV-50717 em pacientes com disfunção renal leve conforme estimado pela equação de Cockcroft-Gault (depuração de creatinina mediana [variação] = 81,5 mL/min [50,6 – 144 mL/min]) (vide o Relatório SD-809-CLN-078).

Fatores Extrínsecos: Estudos participantes saudáveis demonstraram que concentrações plasmáticas mais consistentes de $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total são alcançadas quando TEV-50717 é administrado no estado alimentado (após o consumo de uma refeição rica em gordura, rico em calorias) em comparação com a administração no estado de jejum (após uma noite de jejum). A exposição geral (AUC) à $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total foi semelhante nos estados alimentado e de jejum (AUS-SD-809-CTP-07, Parte 1). Semelhantemente, a biodisponibilidade relativa de $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total atende o critério de 80% a 125% para demonstração da bioequivalência quando TEV-50717 é administrado após o consumo de uma refeição rica em gordura, rica em calorias ou após o consumo de uma refeição padronizada (SD-809-CTP-11). Estes últimos dados demonstram que o perfil PK dos metabólitos ativos de TEV-50717 não é sensível à composição da refeição.

Um estudo in vitro demonstrou que não houve dumping induzido por álcool quando os perfis de dissolução para liberação do fármaco de TEV-50717 6 mg e 12 mg comprimidos foram comparados com o meio de dissolução com ou sem etanol 40% (Seção 3.2.P.2.2). Estes resultados indicam que a presença de etanol no fluido gástrico durante a dosagem com TEV-50717 não acelera a liberação do fármaco

Interações medicamentosas

Os dados de segurança do Estudo C-15 (First-HD) e do Estudo C-16 (ARC-HD), e do DH – Conjunto de Análise da Titulação Inicial de TEV-50717, indicam uma incidência semelhante de eventos adversos em pacientes que estavam versus aqueles que não estavam utilizando um inibidor forte do CYP2D6 concomitante.



Semelhantemente, não houve diferenças notáveis no intervalo QTcF médio ou na frequência de parâmetros de ECG anormais nos pacientes do Estudo C-15 (First-HD) e do Estudo C-16 (ARC-HD) que estavam versus aqueles que não estavam utilizando citalopram ou escitalopram.

Em um estudo de interação medicamentosa em participantes adultos saudáveis (SD-809-C-08), a exposição média à α -HTBZ e à β -HTBZ após tratamento com TEV-50717 22,5 mg em combinação com paroxetina em estado de equilíbrio (um forte inibidor do CYP2D6) foi aumentada até aproximadamente 1,9 e 6,5 vezes, respectivamente. O impacto da dosagem com paroxetina foi menor com TEV-50717 do que relatado para tetrabenazina em um estudo de interação medicamentosa (DDI) com paroxetina com um desenho muito semelhante (3 e 9 vezes maior).

Com base nos resultados farmacocinéticos da população em pacientes com DH que apresentam função prejudicada do CYP2D6 no Estudo C-15 (First-HD), a dosagem em estado de equilíbrio com a dose máxima recomendada de 48 mg/dia levou às seguintes conclusões:

- Os valores da ASC e $C_{m\acute{a}x}$ para $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total foram aproximadamente 2 vezes maiores em comparação com participantes com CYP2D6 funcional.
- O pico derivado e a exposição sistêmica (AUC) aos metabólitos $(\alpha+\beta)$ -HTBZ total de TEV-50717 em participantes com função prejudicada do CYP2D6 recebendo a dose diária máxima proposta de TEV-50717 (48 mg/dia [24 mg BID]) se enquadra totalmente na faixa de pico e exposição sistêmica para participantes com função prejudicada do CYP2D6 recebendo a dose diária máxima recomendada de tetrabenazina (50 mg/dia [25 mg BID]).
- Como TEV-50717 é titulado de uma maneira orientada pela resposta a uma dose tolerável que controla a coreia, TEV-50717 pode ser titulado com segurança, independente do possível fenótipo de CYP2D6 ou o uso concomitante de um inibidor forte do CYP2D6.

Uso na Gravidez e lactação

Não há dados sobre o risco de problemas no desenvolvimento fetal associado com o uso de AUSTEDO® em mulheres grávidas. A administração de deutetabenazina a ratas durante a organogênese não produziu nenhum efeito adverso claro no desenvolvimento embriofetal. Entretanto, a administração de tetrabenazina as ratas durante toda a gravidez e lactação resultou em um aumento nos natimortos e na mortalidade pós-natal da cria.

Dados em Animais

A administração oral de deutetabenazina (5, 10 ou 30 mg/kg/dia) ou tetrabenazina (30 mg/kg/dia) em ratas prenhes durante a organogênese não teve nenhum efeito claro no desenvolvimento embriofetal. A maior dose testada foi 6 vezes a dose humana recomendada máxima de 48 mg/dia, em uma base da área da superfície corporal (mg/m²).

Os efeitos da deutetabenazina quando administrada durante a organogênese a coelhas ou durante a gravidez e lactação às ratas não foram avaliados.

Tetrabenazina não teve efeitos no desenvolvimento embriofetal quando administrada a coelhas prenhes durante o período de organogênese em doses orais de até 60 mg/kg/dia. Quando tetrabenazina foi administrada a ratas prenhes (doses de 5, 15 e 30 mg/kg/dia) do início da organogênese até o período de lactação, um aumento nos natimortos e na mortalidade pós-natal das crias foi observado em 15 e 30 mg/kg/dia e maturação do filhote retardada foi observada em todas as doses.

Lactação

Não há dados sobre a presença de deutetabenazina ou seus metabólitos no leite materno, os efeitos no bebê lactente ou os efeitos do medicamento na produção de leite.



Os benefícios da amamentação no desenvolvimento e na saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe com relação ao AUSTEDO® e quaisquer efeitos adversos potenciais no bebê lactente a partir do AUSTEDO® ou a partir da condição materna subjacente.

Categoria C de risco na gravidez

Superdose

Doses até 2000 mg foram administradas por via intravenosa em ensaios clínicos sem toxicidade limitante da dose. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado em relação a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e que seja administrado tratamento sintomático adequado, se necessário.

Sintomas

Superdoses variando de 100 mg a 1 g foram relatadas na literatura com tetrabenazina, um inibidor VMAT2 intimamente relacionado. As seguintes reações adversas ocorreram com a superdose: distonia aguda, crise oculogírica, náuseas e vômitos, sudorese, sedação, hipotensão, confusão, diarreia, alucinações, rubor e tremor.

Tratamento

O tratamento deve consistir nas medidas gerais empregadas no controle da sobredosagem com qualquer fármaco ativo para o sistema nervoso central. São recomendadas medidas gerais de suporte e sintomáticas. A frequência cardíaca e os sinais vitais devem ser monitorados. No tratamento da superdosagem, a possibilidade de envolvimento de múltiplos medicamentos deve sempre ser considerada. O médico deve considerar entrar em contato com um centro de controle de intoxicações no tratamento de qualquer superdose.

Retirada e Efeito rebote

De acordo com a literatura de tetrabenazina para o tratamento de coreia associada com DH, um estudo duplo-cego, randomizado, controlado, realizado para avaliar a coreia após a retirada da terapia com tetrabenazina demonstrou coreia reemergente no dia 3 depois da retirada de tetrabenazina (Frank et al 2008). Um retorno para a coreia inicial média foi observado depois de um período de washout de 1 semana que seguiu 12 semanas de tratamento com tetrabenazina, sem evidência de retirada (Grupo de Estudo de Huntington 2006). Semelhante à experiência com tetrabenazina, a retirada de TEV-50717 no final do período de tratamento de 12 semanas no Estudo C-15 (First-HD) levou a um retorno do escore de coreia máximo total para os valores iniciais depois do período de washout de 1 semana, sem evidência de retirada.

Durante o período de acompanhamento do Estudo C-15 (First-HD) 2F 3, 4 pacientes do grupo tratado com TEV-50717 e 5 pacientes do grupo tratado com placebo relataram eventos adversos; nenhum dos eventos foi avaliado como sério. No geral, a natureza dos eventos adversos durante o período de acompanhamento geralmente foi consistente com os tipos de eventos observados durante o período de tratamento, sem efeitos aparentes de retirada do fármaco do estudo.

Dessa forma, a descontinuação abrupta de TEV-50717 de pacientes com coreia associada com DH não produziu sintomas de retirada ou uma síndrome de descontinuação. Observou-se que somente os sintomas da doença original reapareciam. Não existe a necessidade de submeter os pacientes à titulação descendente quando o tratamento com TEV-50717 estiver sendo descontinuado.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas ou prejuízo da habilidade mental

No geral, a sedação é 1 dos efeitos adversos mais comuns de TEV-50717. No Estudo C-15 (First-HD), sedação/sonolência foi relatada por 5 pacientes (11,1%) do grupo tratado com TEV-50717 e 2 pacientes (4,4%) do grupo tratado com placebo. A sonolência foi o motivo para a redução da dose do fármaco do estudo em 1 paciente tratado com TEV-50717 e 1 paciente tratado com placebo no Estudo C-15 (First-HD). Em ambos os pacientes, a redução da dose do fármaco do estudo resultou em diminuição da sedação.



No Estudo C-16 (ARC-HD), sonolência/sedação foi relatada por 16 pacientes da coorte Rollover (19,5%) e 11 pacientes da coorte Switch (29,7%). A sonolência foi o motivo da redução da dose em 5 pacientes da coorte Rollover (6,1%) tratados com TEV-50717 aberto (Estudo C-16 [ARC-HD]). Na Coorte Switch, dos 16 eventos adversos de sonolência experimentados pelos 11 pacientes, 12 eventos foram resolvidos sem mudança na dose, 1 foi resolvido com suspensão da dose, e 1 foi resolvido com redução da dose. Os pacientes não devem realizar atividades que exijam atenção mental para manter a sua segurança ou de outras pessoas, como operar um veículo automotor ou operar maquinário perigoso, até que estejam em uma dose de manutenção de TEV-50717 e saibam como o fármaco os afeta.

Potencial de abuso

Os estudos no programa de desenvolvimento clínico de TEV-50717 não revelaram qualquer tendência de comportamento de busca por medicamentos, muito embora estas observações não fossem feitas de maneira sistemática. O abuso não foi relatado a partir da experiência pós comercialização em países nos quais tetrabenazina tem sido comercializada. Não existem relatos de abuso de medicamentos com AUSTEDO em estudos clínicos ou pós autorização. Não existem casos pós-comercialização que fossem sugestivos de potencial abuso de AUSTEDO indicado para DT.

Conclusões sobre Segurança Clínica

A avaliação de segurança do medicamento Austedo (deutetrabenazina) foi apoiada pelos dados de 121 pacientes com coreia associada com DH, 390 pacientes com DT, 23 pacientes com ST e 314 voluntários adultos saudáveis, esses dados demonstraram que TEV-50717 é bem tolerado e tem um perfil de segurança favorável na população proposta.

No Estudo pivô de DH C-15 (Primeiro-DH), a frequência dos eventos adversos gerais e eventos adversos nos sistemas corporais neurológicos e psiquiátricos foi semelhante entre TEV-50717 e placebo. Apenas sonolência, diarreia, boca seca e fadiga foram mais frequentes no grupo de TEV-50717 do que no grupo de placebo (durante os períodos de tratamento e de acompanhamento), mas a diferença do medicamento-placebo foi pequena e esses eventos foram leves a moderados e comumente resolveram-se sem redução da dose. Apenas 6,7% dos pacientes tratados com TEV-50717 apresentaram eventos adversos levando à redução da dose no Estudo pivotal C-15 (Primeiro-DH). EAIRs permitem comparações de eventos adversos entre os estudos com diferentes períodos de exposição. Essa análise demonstrou taxas semelhantes entre o Estudo C-16 (ARC-DH; estudo de segurança de longo prazo nos pacientes com DH) e Estudo C-15 (Primeiro-DH) para eventos adversos gerais, eventos adversos graves e eventos adversos severos, bem como eventos adversos levando à redução de dose, suspensão de dose e retirada. Uma análise de EAIR também foi realizada para os eventos adversos mais comuns e eventos adversos característicos da classe farmacológica. No geral, EAIRs foram comparáveis ou menores no Estudo C-16 (ARC-DH) versus Estudo C-15 (Primeiro-DH).

As taxas de incidência geral de eventos adversos e as taxas de incidência de eventos adversos comuns relacionados à classe em pacientes com coreia associada com DH que foram tratados com TEV-50717 foram geralmente menores do que as taxas de incidência destes eventos relatadas em estudos.

3.3.6 – Dados pós-comercialização

TEV-50717 foi aprovada nos EUA para o tratamento de coreia associada com DH e para o tratamento de DT em 03 de abril de 2017 e em 30 de agosto de 2017, respectivamente. No período de 03 de abril de 2017 (aprovação pela US FDA de TEV-50717 para o tratamento de coreia associada com DH em adultos) até a data de corte de 16 de julho de 2019, a exposição do paciente a AUSTEDO foi de aproximadamente 11.181 pacientes-anos. A partir da data de corte de 16 de julho de 2019 utilizada para dados de segurança pós-comercialização, não houve novos achados de segurança resultantes da experiência pós-comercialização. Depois de diversos relatos pós-comercialização de parkinsonismo em pacientes com DT tratada com TEV-



50717, as Informações de Prescrição para os EUA foram revisadas em julho de 2019 e a Seção 5.6 Parkinsonismo em “Avisos e Precauções” foi atualizada para incluir DT além de DH.

A requerente protocolizou o Plano de Farmacovigilância (PFV) e de Minimização de Risco (PMR) conforme descrito no Art. 11 e 12 da Resolução RDC nº4/2009, na GFARM/GGMON/DIMON, que concluiu que após avaliação do Plano de Farmacovigilância do medicamento AUSTEDO® (deutetrabenazina), pesquisa em portais de outras autoridades regulatórias e no banco de dados VIGILYZE – Banco de notificações do Uppsala Monitoring Centre/Organização Mundial da Saúde (OMS) e confrontação das informações de segurança na proposta de bula apresentada com informações constantes nas bulas internacionais, considera-se o Plano de Farmacovigilância apresentado aceitável para o monitoramento do uso do produto, já que não foram encontradas divergências importantes frente às informações pesquisadas. Ressaltamos que o monitoramento do uso do produto poderá possibilitar a identificação de novos riscos e a necessidade de ações de minimização de risco pós-comercialização. Por fim, quanto à documentação apresentada no âmbito da Gerência de Farmacovigilância, considera-se concluída a análise

3.3.7 - Conclusões sobre Benefícios e Riscos

Doença de Huntington é um transtorno autossômico-dominante, neurodegenerativo fatal, caracterizado por sintomas motores, cognitivos e comportamentais progressivos que causam incapacidade profunda. A neuropatologia mais significativa na DH ocorre dentro da parte estriatal dos gânglios basais, na qual atrofia macroscópica é acompanhada por perda neuronal extensiva e astrogliose; ambas pioram com a progressão da doença (Reiner et al 2011).

A DH foi descrita inicialmente no século 19 por George Huntington, que identificou as características clínicas da doença e o padrão de transmissão familiar. Contudo, foi apenas em 1993 que a mutação gênica causadora da DH foi descoberta pelo consórcio organizado pela Hereditary Disease Foundation. Este grupo identificou uma expansão instável do triploto CAG (citosina-adenina-guanina), na região codificante (exão 1) do gene HD (do inglês ‘Huntington’s disease’, também designado gene IT15 ou ‘Interesting Transcript 15’), que codifica a proteína huntingtina. A mutação resulta numa expansão de resíduos de glutamina localizados no terminal amínico da proteína huntingtina. A proteína mutante é expressa de forma ubíqua, em todo o organismo, porém a morte celular surge em áreas específicas do cérebro, particularmente no estriado e no córtex. Por outro lado, a huntingtina mutante é expressa durante toda a vida, mas, na maioria dos casos, o aparecimento dos primeiros sintomas surge apenas na idade adulta, entre os 35 e 50 anos de idade. A doença progride ao longo do tempo e torna-se fatal 15 a 20 anos após o aparecimento dos primeiros sintomas. Clinicamente, a DH caracteriza-se por coreia progressiva, declínio cognitivo e perturbações psiquiátricas.

Atualmente ainda não existe cura para a Doença de Huntington nem nenhuma estratégia para impedir a sua progressão. Os objetivos do tratamento são para retardar o aparecimento dos sintomas e manter o doente autônomo e ativo durante o maior período de tempo possível. Embora não existam tratamento modificador de doença, os medicamentos farmacológicos disponíveis muitas vezes oferecem alívio significativo dos sintomas e melhoram a qualidade de vida do paciente 4-7. No Brasil, não existe nenhum medicamento aprovado para a doença.

A tetrabenazina (XENAZINE®), um inibidor oral do VMAT2 com ação central, foi inicialmente aprovada no Reino Unido há mais de 35 anos para o tratamento de coreia, sendo aprovada nos EUA, União Europeia, Canadá, Austrália, Coreia do Sul, Japão e Taiwan como tratamento para coreia associada à DH. Ao inibir o VMAT2 no sistema nervoso central, a tetrabenazina esgota as monoaminas pré-sinápticas, incluindo a dopamina, e diminui a coreia em pacientes com DH. Embora a tetrabenazina tenha demonstrado eficácia, o rápido metabolismo dos metabólitos ativos circulantes (α - e β -di-hidrotetrabenazina total $[(\alpha + \beta)\text{-HTBZ}]$) resulta em grandes flutuações plasmáticas e na necessidade de doses frequentes. Ou seja, tetrabenazina tem tolerabilidade ruim e um perfil de efeito colateral fraco devido a sua rápida absorção e metabolismo e meia-



vida curta de metabólitos ativos alfa-dihidro-tetrabenazina (α -HTBZ) e beta-dihidrotetrabenazina (β -HTBZ). Todos os 22 metabólitos do TEV-50717 estão entre os 24 metabólitos de tetrabenazina.

Com intuito de suprir as limitações da tetrabenazina, foi desenvolvido SD-809 (deutetrabenazina; d6-tetrabenazina), um inibidor do VMAT2 estruturalmente relacionado à tetrabenazina. Dois grupos trideuterometoxi (-OCD₃) são instalados nas posições 9 e 10 durante a síntese do SD-809 em vez dos dois grupos metoxi (-OCH₃) nas posições correspondentes na tetrabenazina. O deutério nessas posições confere vantagens metabólicas importantes, sem alterar a farmacologia.

Sendo assim, a empresa TEVA FARMACÊUTICA LTDA solicitou a Registro de Medicamento Novo para o medicamento AUSTEDO® (deutetrabenazina), na forma farmacêutica comprimidos revestidos, na concentração de 6 mg, 9 mg e 12 mg.

Para subsidiar o registro do medicamento AUSTEDO® (deutetrabenazina) a empresa encaminhou os estudos de fase III, C-15 (Primeiro-DH) e o estudo suporte longo prazo (Estudo C-16).

O benefício do TEV-50717 para reduzir a coreia nos pacientes com DH foi demonstrado no Estudo de Fase 3 C-15 (Primeiro-DH) adequado e bem tolerado. Resultados do estudo de longo prazo (Estudo C-16) dos pacientes com DH mostram que a persistência da melhoria no TMC com TEV-50717 foi observada até a semana 145 nos pacientes de Transferência e até a semana 158 nos pacientes de Mudança.

Uma análise abrangente do banco de dados de segurança em 121 pacientes com coreia associada com DH, 390 pacientes com DT, 23 pacientes com ST e 314 voluntários adultos saudáveis demonstra que TEV-50717 é bem tolerado e tem um perfil de segurança favorável na população proposta. No geral, os perfis de evento adverso nos pacientes com DT e nos pacientes com DH foram consistentes um com o outro.

Diante disso, a Anvisa conclui que os dados foram suficientes para demonstrar que o medicamento AUSTEDO® (deutetrabenazina) possui um perfil benefício/risco favorável.

4. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1.5573.0058 para o medicamento Austedo no Diário Oficial de União nº 196 em 18/10/2021, através da Resolução-RE nº 3.899 de 14/10/2021.

A documentação apresentada atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 200/2017, entre outras normativas relacionadas.

Os pareceres disponíveis não sofrem atualizações após o deferimento do registro. Porém, as informações relativas à apresentação, embalagem, local de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação, assim como os textos de bula, podem ser consultadas no link: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>