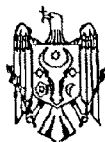




MD 4710 C1 2021.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4710** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 31/454* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2017 0025 (22) Data depozit: 2015.08.28 (31) Nr.: 62/045976 (32) Data: 2014.09.04 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 2017.07.31, BOPI nr. 7/2017	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2020.09.30, BOPI nr. 9/2020 (85) 2017.03.09 (86) PCT/US2015/047435, 2015.08.28 (87) WO 2016/036598 A1, 2016.03.10
(71) Solicitant: HELSINN HEALTHCARE SA, CH (72) Inventatori: MANN William, US; FRIEND John, US; POLVINO William, US; ALLEN Suzan, US; LU Ming, US; DUUS Elizabeth, US; BARONI Enrico, IT; GIORGINO Ruben, CH (73) Titular: HELSINN HEALTHCARE SA, CH (74) Mandatar autorizat: SKIDAN Natalia	

(54) Tratamente terapeutice pe bază de anamorelin

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la metode de tratament al stărilor legate de afecțiuni canceromatoase cu utilizarea anamorelinului.

Esența invenției se referă la starea deosebită a pacienților, ce definește starea dată prin tratamentul cașexiei la un pacient uman cu cancer, care cuprinde administrarea pacientului

2
respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficiente terapeutic și la capacitatea surprinzătoare a anamorelinului de a spori masa non-lipidică a corpului în populația dată.

Revendicări: 15

Figuri: 13

MD 4710 C1 2021.04.30

(54) Medical treatments based on anamorelin

(57) Abstract:

1
The invention relates to methods of treating cancer related conditions using anamorelin.

The principal embodiment relates to the unique condition of patients defining this condition by treating cachexia in a human cancer patient, comprising administering to

2
said patient a therapeutically effective amount of anamorelin for a therapeutically effective period of time, and observed surprising ability of anamorelin to increase lean body mass in this population.

Claims: 15

Fig.: 13

(54) Терапевтические лечения на основе анаморелина

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к способам лечения состояний, связанных со злокачественными новообразованиями с использованием анаморелина.

Сущность изобретения относится к особенному состоянию пациентов, определяя это состояние путем лечения кахексии у пациента-человека со злокачественным новообразованием,

2
включающего введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества анаморелина в течение терапевтически эффективного периода времени и к неожиданной способности анаморелина повышать безжировую массу тела в этой популяции.

П. формулы: 15

Фиг.: 13

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Invenția se referă la tratamente farmaceutice care utilizează anamorelin și, în special, se referă la tratamentul stărilor și afecțiunilor asociate cu cașexia indusă de cancer.

Cașexia indusă de cancer, denumită adesea sindromul anorexic-cașectic indus de cancer (CACS), reprezintă o stare cauzată de mai mulți factori cu o prevalență înaltă în cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC). Cașexia indusă de cancer se caracterizează prin scăderea greutateii corporale (în special a masei non-lipidice; MNL) și este asociată cu morbiditate și supraviețuire înrăutățită. Lipsesc tratamente eficiente de tip standard, deși anamorelinul s-a demonstrat a fi promițător în calitate de tratament în acest domeniu. Anamorelinul reprezintă un agonist nou, selectiv al receptorului ghrelin, având o activitate anabolică și de sporire a poftei de mâncare.

10 O terapie standard, neaprobată, pentru cașexia indusă de cancer este acetatul de megestrol, care este aprobat ca sporind pofta de mâncare și prevenind pierderea în greutate la pacienții cu SIDA. Cu toate acestea, s-a demonstrat că megestrolul crește doar greutatea corporală și apa la pacienți, și nu sporește masa țesutului adipos sau masa non-lipidică.

De asemenea, nu s-a demonstrat că acetatul de megestrol sporește calitatea vieții la pacienții ce suferă de cașexia indusă de cancer. Lesniak et al. a efectuat o analiză sistematică a studiilor clinice cu acetatul de megestrol și a declarat următoarele: "Pe baza unei analize sistematice a studiilor cu acetat de megestrol la pacienții cu sindromul anorexic-cașexic provocat de cancer, calitatea vieții a fost măsurată cu ajutorul diferitelor scări în 14 studii, iar în 13 din cele 14 studii nu a existat o diferență semnificativă între pacienții tratați cu acetat de megestrol și cei care au primit placebo, dronabinol, acid eicosapentaenoic sau glucocorticosteroizi" (Leśniak W., Bala M., Jaeschke R., Krzakowski M., Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome--a systematic review and meta-analysis. Pol. Arch. Med. Wewn., 2008 Nov., no 118(11), p. 636-644).

De asemenea, și alte medicamente nu au izbutit să sporească calitatea vieții la pacienții ce suferă de cașexia indusă de cancer. Del Fabbro a raportat un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, și efectul melatoninei asupra poftei de mâncare și a altor simptome la pacienții cu cancer avansat și cașexie. Nu au fost observate diferențe între grupurile care au primit melatonină și placebo după 4 săptămâni în ceea ce privește greutatea, compoziția corporală (inclusiv masa fără grăsime), scorurile simptomelor și rezultatele privind calitatea vieții (măsurate cu ajutorul FACIT-F și FAACT) (Del Fabbro E.I., Dev R., Hui D., Palmer L., Bruera E. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. J. Clin. Oncol., 2013 Apr 1, no 31 (10), p. 1271-1276).

Enobosarm ((2S)-3-(4-cianofenoxi)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamidă) (cunoscut, de asemenea, sub denumirea de Ostarine, GTX-024 și MK-2866) reprezintă un modulator al receptorului androgen selectiv, experimental (SARM) în curs de elaborare pentru stări, cum ar fi epuizare musculară și osteoporoză. Dobs et al. raportează date din faza 2, care includ unele date privind calitatea vieții măsurate cu ajutorul FAACT/FACIT-F, dar acest studiu compară doar măsurările cu valoarea inițială în cadrul grupurilor de tratament, și nu evaluează substanța activă comparativ cu placebo, fapt ce face dificilă atingerea unor concluzii (Dobs A.S. et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial, Dobs A.S. et al., www.thelancet.com/oncology Published online March 14, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70055-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70055-X)).

Garcia și Polvino au efectuat un studiu de fază I (unicentric, randomizat, dublu-orb și controlat cu placebo), în care subiecții sănătoși au fost împărțiți în trei grupuri de dozare (Garcia J.M., Polvino W.J. Effect on body weight and safety of RC-1291, a novel, orally available ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue: results of a phase I, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study in healthy volunteers, Oncologist, 2007, no 12, p. 594-500). Primul grup a primit placebo sau 25 mg de anamorelin o dată pe zi, timp de 5 zile. Al doilea grup a primit anamorelin în doză de 25 mg de două ori pe zi sau 50 mg o dată pe zi timp de 6 zile, și apoi s-a trecut la celălalt regim de dozare timp de 5 zile; trei subiecți din acest grup au primit placebo pentru toate 11 doze pentru a menține procedeul dublu-orb. Al treilea grup a primit placebo sau 75 mg de anamorelin o dată pe zi timp de 6 zile. La subiecții care au primit anamorelin în doză de 50 sau 75 mg s-a înregistrat o creștere semnificativă în greutate, în funcție de doză, după 6 zile față de placebo, cele mai mari creșteri fiind observate în cazul administrării zilnice. Creșterea medie a

greutății corporale față de valoarea inițială după 50 mg (o singură doză pe zi sau un regim de dozare fracționată) sau 75 mg de anamorelin o dată pe zi a fost semnificativă în raport cu placebo.

Un studiu de monitorizare realizat de Garcia și Polvino a caracterizat efectele anamorelinului asupra valorilor hormonului de creștere (GH) la subiecții sănătoși, precum și efectele sale asupra factorului de creștere de tip insulenic 1 (IGF-1), proteinei de fixare a factorului de creștere de tip insulenic 3 (IGFBP-3), profilurilor hormonilor serici și metabolismului glucidic (Garcia J.M., Polvin, W.J. Pharmacodynamic hormonal effects of anamorelin, a novel oral ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue in healthy volunteers. *Growth Horm. IGF Res.*, 2009, no 19, p. 267-273). În acest studiu (unicentric, selectat aleator, dublu-orb și controlat cu placebo) s-au utilizat aceleași grupuri de dozare ca și în studiul anterior (adică, un grup a primit placebo sau o doză unică de 25 mg de anamorelin o dată pe zi, al doilea grup a primit placebo sau 25 mg de anamorelin de două ori pe zi sau 50 mg de anamorelin o dată pe zi timp de 6 zile, și apoi s-a trecut la celălalt regim de dozare timp de 5 zile, iar al treilea grup a primit placebo sau 75 mg de anamorelin o dată pe zi). Toate dozele de anamorelin au sporit semnificativ nivelurile de GH și IGF-1, în special doza unică de 50 mg și doza de 75 mg; doza fracționată de 50 mg a demonstrat o creștere a nivelurilor de GH și IGF-1, dar nu în aceeași măsură ca și doză unică de 50 mg. Și în acest caz, creșteri semnificative ale greutății corporale au fost observate în grupurile care au primit doza de 50 mg (doză unică sau fracționată) și doza de 75 mg. Creșterile greutății corporale au corelat puternic cu creșterile nivelurilor de IGF-1.

Garcia et al au realizat ulterior un studiu pilot (multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, studiu încrucișat) de tratament cu anamorelin la pacienți cu diferite tipuri de cancer și cașexie, care au avut o pierdere de greutate corporală involuntară de peste 5% în ultimele 6 luni, o speranță de viață estimată de peste 3 luni și un indice de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group (Grupul Oncologic Cooperativ din Est) (ECOG) de 0-2 (Garcia J.M., Friend J., Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study, *Support Care Cancer*, 2013, no 21, p. 129-137). O doză unică de 50 mg de anamorelin sau placebo a fost administrată o dată pe zi pe parcursul studiului, urmată de o perioadă de eliminare de 3...7 zile, iar apoi tratamentele au fost schimbate. Evaluările studiului au inclus greutatea corporală, pofta de mâncare, consumul de alimente, nivelurile hormonului de creștere (GH), precum și evaluarea simptomelor raportate de pacient (măsurate cu ajutorul scalei de evaluare Anderson Simptom (ASAS), evaluarea funcțională a terapiei în afecțiunea cronică - fatigabilitate (FACIT-F), și instrumentul de recuperare a anorexiei/cașexiei Bristol-Myers, versiunea cu 7 întrebări (BACRI-7)). Anamorelinul a sporit semnificativ greutatea corporală comparativ cu placebo. Nivelurile GH (hormon de creștere), IGF-1 (factorul de creștere asemănător insulinei) și IGFBP-3 (proteina de legare a factorului de creștere asemănător insulinei), de asemenea, au sporit semnificativ cu anamorelin, în special în ceea ce privește concentrațiile serice medii ale hormonilor. Consumul de alimente a crescut, dar nu semnificativ. Pofta de mâncare raportată de pacienți s-a îmbunătățit semnificativ cu anamorelin fiind măsurată cu ajutorul scalei de evaluare ASAS; în urma măsurării cu BACRI-7 nu s-a observat nici o diferență semnificativă în pofta de mâncare între grupurile de tratament, deși mult mai mulți pacienți au raportat că simt o mai mare plăcere de la mâncare în timpul terapiei cu anamorelin. Tratamentul cu anamorelin a sporit, de asemenea, semnificativ scorurile evaluării FACIT-F.

Garcia et al au realizat un studiu de fază II (multicentric, randomizat, dublu-orb și controlat cu placebo) cu o durată de 12 săptămâni, ce a inclus 81 de pacienți cu diferite tipuri de cancer cu cașexie (pierderea greutății corporale cu peste 5% în ultimele 6 luni), și un scor ECOG de 0-2 (Garcia, J., Boccia, R. V., Graham, C., Kumor, K., Polvino, W. A phase II randomized, placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of RC-1291 (RC) for the treatment of cancer cachexia, *J. Clin. Oncol.*, 2007, no 25:18(S), p. 9133). Pacienții au primit 50 mg de anamorelin o dată pe zi sau placebo în timpul studiului de 12 săptămâni, și pe parcursul studiului s-au măsurat parametrii precum calitatea vieții (FACIT-F), creșterea în greutate, IGF-1 și IGFBP-3. Masa corporală totală și masa non-lipidică a crescut semnificativ comparativ cu placebo în săptămânile 4 și 8; amplitudinea creșterii a fost stabilă între săptămânile 4 și 12 atât pentru masa corporală totală, cât și pentru cea non-lipidică. Masa țesutului adipos a scăzut mai mult la pacienții tratați cu placebo decât la pacienții tratați cu anamorelin, deși diferența nu a atins o semnificație statistică. A se vedea sursa [1], Mann and Polvino. Este interesant faptul că nu s-a observat o creștere corespunzătoare a măsurărilor cu cântarul. Nivelurile IGF-1 și IGFBP-3 au crescut semnificativ în săptămânile 4, 8 și 12. Nu s-au observat efecte semnificative asupra calității vieții

măsurate cu testul FACIT-F. Cu toate acestea, scorurile ASAS s-au îmbunătățit. A se vedea sursa [1], Mann and Polvino.

Temel et al au efectuat un studiu de fază II (multicentric, randomizat, dublu-orb și controlat cu placebo) cu o durată de 12 săptămâni, ce a inclus 226 de pacienți cu cancer pulmonar avansat fără celule mici (NSCLC) și un scor ECOG de 0-1, care au fost candidați pentru tratamentul cu carboplatină/paclitaxel (cu sau fără bevacizumab) (Temel J.B., S; Jain, M et al. Efficacy and safety of anamorelin HCl in NSCLC patients: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study, Presented at the European Cancer Congress, 27 Sep - 1 Oct 2013, Amsterdam, Netherlands; Abstract no 1308). Pacienților li s-a administrat doze de 50 sau 100 mg de anamorelin sau placebo potrivit o dată pe zi, și pe parcursul studiului s-a măsurat creșterea în greutate și nivelurile IGFBP-3. În grupul care a primit 100 mg de anamorelin s-a observat o creștere în greutate medie semnificativă din punct de vedere statistic față de nivelul de referință până în săptămâna 12. Terapia cu anamorelin a dus la creșteri semnificative din punct de vedere statistic a IGFBP-3 comparativ cu placebo. Anamorelin a îmbunătățit, de asemenea, scorurile pacienților în scala MD Anderson Symptom Inventory (MDASI), care măsoară severitatea simptomelor cu privire la funcționarea de zi cu zi în rândul pacienților cu cancer, deși îmbunătățirea nu a fost semnificativă.

Un studiu al anamorelinului în NSCLC, prezentat la ASCO Quality Care 2013, a inclus rezultatele întrebărilor individuale MDASI, inclusiv răspunsul privind oboseala. Acest studiu a vizat doar pacienții cu NSCLC, nu și pacienții cu NSCLC care sufereau de cașexie (Jennifer S. Temel, Shailesh Arjun Bondarde, Minish Mahendra Jain, Ying Yan, Elizabeth Manning Duus, Suzan Allen, William Mann; Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA; Shatabdi Super Specialty Hospital, Nashik, India; Ruby Hall Clinic, Pune, India; Helsinn Therapeutics (US), Inc., Bridgewater, NJ. Evaluation of quality of life from a phase II study of anamorelin HCl in NSCLC patients. <http://meetinglibrary.asco.org/content/119980-140>).

Este descrisă utilizarea noilor compuși, inclusiv a anamorelinului pentru: reducerea cașexiei provocate de cancer; tratarea anorexiei; reglarea aportului alimentar; îmbunătățirea rezistenței musculare; tratarea sindromului de oboseală cronică sau acută și rezistenței la insulină; tratarea stărilor care necesită niveluri crescute de GH în plasmă; tratarea pacienților cu imunosupresie; și tratarea cardiomiopatiei, insuficienței cardiace, funcției cardiace deteriorate și infarctului miocardic [2].

Este descrisă utilizarea agonistilor receptorului secretagog al hormonului de creștere de tip 1A (GHSR 1A) pentru utilizarea în medicamente pentru reglarea aportului alimentar, indicelui masei corporale (IMC) și tratamentul anorexiei, diabetului de tip II și epuizării asociate cu diferite boli și afecțiuni [3].

Este descrisă utilizarea anamorelinului pentru reducerea senzației de greutate, pentru tratarea văomei și, de asemenea, pentru calitatea vieții măsurată cu scala de evaluare ASAS (aprecierea severității de la 1 la 10 a următoarelor simptome: durere, oboseală, greutate, depresie, anxietate, somnolență, dificultăți în respirație, poftă de mâncare, somn și stare de bine), precum și utilizarea secretagogilor hormonului de creștere pentru sporirea poftei de mâncare și a greutății corporale, precum și a nivelurilor de IGF-1[4]. Este descrisă utilizarea unui secretagog al hormonului de creștere pentru reducerea proteinei C reactive la un pacient care suferă de cașexie, anorexie, sindromul oboselii cronice, diabet și metastaze tumorale, precum și inducerea secreției hormonului GH și IGF-1 și utilizarea acestuia în tratarea unui pacient care a avut sau este supus riscului unui eveniment vascular, cum ar fi infarctul miocardic [5].

Este descrisă utilizarea clorhidratului de anamorelin pentru tratamentul cașexiei legate de cancer și stărilor care necesită niveluri crescute de GH în plasmă, precum și utilizarea de secretagogi ai hormonului de creștere pentru creșterea poftei de mâncare și greutății corporale [6].

Nici una dintre aceste publicații de brevet nu descrie utilizarea anamorelinului pentru tratarea sațietății precoce sau oboselii care rezultă din cașexie, sau pentru creșterea timpului de supraviețuire a pacienților cu cancer în fază terminală. De asemenea, aceste publicații nu descriu îmbunătățirea calității vieții pacienților, măsurată cu ajutorul domeniului anorexie/cașexie a evaluării funcționale a terapiei în caz de anorexie/cașexie (FAACT), care măsoară starea fizică și funcțională, precum și îngrijorările specifice legate de anorexie și cașexie prin punerea întrebărilor cu privire la greutatea corporală/imagie, poftă de mâncare, consumul de alimente, vomă, sațietate precoce și dureri de stomac.

Inventatorii au elaborat câteva metode pentru tratarea afecțiunilor și stărilor asociate cu cașexia indusă de cancer folosind anamorelin. Un prim exemplu de realizare principal se referă la

starea unică a pacienților care definesc această stare, și la capacitatea surprinzătoare a anamorelinului de a crește masa non-lipidică în populația dată. În acest exemplu de realizare invenția propune o metodă de tratare a cașexiei la un pacient uman cu cancer, care cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pentru o

5 perioadă de timp eficientă terapeutic.

Intr-un alt exemplu de realizare, invenția propune o metodă de tratare a cașexiei în anumite grupuri de pacienți bine definite, cum ar fi un pacient uman cu cancer, care suferă de cancer pulmonar fără celule mici în stadiul III sau IV inoperabil și cașexie definită prin pierderea

10 greutatei corporale mai mare sau egale cu 5% în ultimele 6 luni sau indicele masei corporale mai mic de 20 kg/m², prin creșterea masei non-lipidice a pacientului menționat, care cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic.

Un alt exemplu de realizare se referă la capacitatea neașteptată a anamorelinului de a învinge sațietatea precoce, care apare frecvent în cașexia indusă de cancer și alte afecțiuni înrudite.

15 În acest exemplu de realizare invenția propune o metodă de tratare a sațietății precoce rezultată din cașexia de cancer la un pacient uman cu cancer, care cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic.

Al patrulea exemplu de realizare principal se referă la capacitatea neașteptată a anamorelinului de a trata oboseala, care este adesea asociată cu cancer și tratamentele pentru cancer. În acest exemplu de realizare invenția propune o metodă de tratare a oboselii rezultată din

20 cașexia de cancer la un pacient uman cu cancer, care cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic.

Al cincilea exemplu de realizare principal se referă la utilizarea anamorelinului pentru creșterea timpului de supraviețuire a pacienților cu cancer. În acest exemplu de realizare invenția propune o metodă de creștere a timpului de supraviețuire al unui pacient cu cancer în fază

25 terminală, care cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic.

Al șaselea exemplu de realizare principal se referă la utilizarea anamorelinului pentru ameliorarea parametrilor specifici ai calității vieții la pacienții cu cașexie indusă de cancer. În acest exemplu de realizare invenția propune o metodă de ameliorare a calității vieții măsurată cu FAACT în domeniul anorexie/cașexie la un pacient uman cu cancer, care cuprinde administrarea

30 pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic.

Al șaptelea exemplu de realizare principal se referă la utilizarea anamorelinului pentru ameliorarea diferiților parametri ai masei corporale. În acest exemplu de realizare invenția propune o metodă de creștere a masei corporale totale, a masei non-lipidice și a masei țesutului

40 adipos la un pacient uman suferind de cașexie de cancer, care cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic. Creșterea masei țesutului adipos este deosebit de benefică, deoarece reflectă o creștere a energiei stocate în acești pacienți adesea slabi și malnutriți.

Al optulea exemplu de realizare principal se referă la utilizarea anamorelinului pentru ameliorarea altor parametri ai calității vieții la pacienții cu cașexie indusă de cancer. În acest

45 exemplu de realizare, invenția propune o metodă de ameliorare a calității vieții la un pacient uman cu cancer, care cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic, unde ameliorarea calității vieții este măsurată cu ajutorul:

- FAACT (Scor total sau TOI);
- 50 • Scor SEA;
- Scor SEF;
- FACIT-G (Scor total sau TOI); sau
- FACIT-F (Scor total sau TOI).

În oricare din exemplele de realizare principale de mai sus, administrarea se face, de preferință, pe cale orală. În plus, administrarea se face, de preferință, o dată pe zi. Avantajele

55 suplimentare ale invenției sunt prezentate parțial în descrierea care urmează, și parțial vor fi evidente din descriere, sau pot fi aflate prin punerea în aplicare a invenției. Avantajele invenției vor fi realizate și atinse prin intermediul elementelor și combinațiilor indicate în special în revendicările anexate. Se va înțelege că atât descrierea generală anterioară și următoarea descriere

detaliată au un caracter exemplificativ și explicativ și nu sunt restrictive pentru invenție, așa cum este revendicată.

5 Figura 1 constituie o reprezentare grafică a rezultatului primar referitor la eficacitate (masa non-lipidică) în ceea ce privește schimbarea medie față de valoarea inițială în populația cu intenție de tratament ("ITT"), pentru pacienții cărora li s-a administrat anamorelin și placebo (PBO) în studiul Romana 1. Datele indicate reprezintă doar valorile observate (adică, fără modelarea sau imputarea datelor lipsă).

10 Figurile 2A-B constituie reprezentări grafice ale simptomelor și îngrijorărilor pacienților legate de cașexie, măsurate după schimbarea subscorului anorexie/cașexie și scorului SEA din evaluarea FAACT, în mod specific compararea schimbării în tratament față de valoarea inițială la fiecare vizită în populația cu intenție de tratament modificată ("MITT") la pacienții cărora li s-a administrat anamorelin și placebo în studiul Romana 1. Datele prezentate derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte.

15 Figurile 3A-B constituie reprezentări grafice ale simptomelor și îngrijorărilor pacienților legate de oboseală, măsurate după schimbarea subscorului de oboseală și scorului SEF din evaluarea FACIT-F, în mod specific compararea schimbării în tratament față de valoarea inițială la fiecare vizită în populația MITT la pacienții cărora li s-a administrat anamorelin și placebo în studiul Romana 1. Datele prezentate derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte.

20 Figura 4 constituie o reprezentare grafică a schimbării în timp față de valoarea inițială în greutatea corporală a populației MITT, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin. Datele prezentate derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte.

25 Figurile 5A-B constituie reprezentări grafice ale schimbărilor în calitatea vieții în asociere cu starea de sănătate față de valoarea inițială în evaluarea FAACT Total și TOI (Indicele total al rezultatelor) în populația MITT în studiul Romana 1. Datele prezentate derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte.

30 Figurile 6A-B constituie reprezentări grafice ale schimbării în calitatea vieții în asociere cu starea de sănătate față de valoarea inițială în evaluarea FACIT Total și TOI (Indicele total al rezultatelor) în populația MITT în studiul Romana 1. Datele prezentate derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte.

35 Figura 7 constituie o reprezentare grafică a rezultatului primar al eficacității (masa non-lipidică) în ceea ce privește schimbarea medie față de valoarea inițială în populația ITT, pentru pacienții cărora li s-a administrat anamorelin și placebo (PBO) în studiul Romana 2. Datele indicate reprezintă doar valorile observate (adică, fără modelarea sau imputarea datelor lipsă).

40 Figurile 8A-B constituie reprezentări grafice ale simptomelor și îngrijorărilor pacienților legate de cașexie, măsurate după schimbarea subscorului anorexie/cașexie și scorului SEA al evaluării FAACT, în mod specific compararea schimbării în tratament față de valoarea inițială la fiecare vizită în populația MITT la pacienții cărora li s-a administrat anamorelin și placebo în studiul Romana 2. Datele prezentate derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte.

45 Figurile 9A-B constituie reprezentări grafice ale simptomelor și îngrijorărilor pacienților legate de oboseală, măsurate după schimbarea subscorului de oboseală și scorului SEF al evaluării FACIT-F, în mod specific compararea schimbării în tratament față de valoarea inițială la fiecare vizită în populația MITT la pacienții cărora li s-a administrat anamorelin și placebo în studiul Romana 2. Datele prezentate derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte.

50 Figurile 10A-D constituie reprezentări grafice ale rezultatelor pentru domeniul oboseală al evaluării FACIT-F în perioada de studiu de 12 săptămâni în subgrupuri specifice ale pacienților MITT în studiul Romana 2. Datele prezentate derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte.

 Figura 11 constituie o reprezentare grafică a schimbării față de valoarea inițială în greutatea corporală a populației MITT pe parcursul studiului, împreună cu semnificația statistică a schimbării (valorile p).

55 Figurile 12A-B constituie grafice cu bare, care ilustrează efectul administrării a 100 mg de anamorelin zilnic timp de 12 săptămâni consecutive comparativ cu placebo în două studii oarbe separate, controlate cu placebo, asupra masei corporale totale, masei non-lipidice, masei țesutului adipos și masei osoase la pacienții cu cancer (schimbarea medie față de valoarea inițială), în studiul Romana 1 (12A) și Romana 2 (12B).

Figurile 13A și 13B ilustrează schimbarea față de valoarea inițială în timp în întrebări individuale din evaluarea FAACT, sațietatea precoce, în studiul Romana 1 și, respectiv, 2.

Definiții și utilizarea termenilor

În prezenta cerere se face referință la diverse publicații. Descrierile acestor publicații în întregime sunt incluse ca referință în prezenta cerere pentru a descrie mai complet stadiul tehnicii la care aceasta se referă. Referințele dezvăluite sunt, de asemenea, incluse aici în mod individual și specific prin trimitere pentru materialul conținut în ele, care este menționat în fraza în care referința este invocată.

Când sunt folosite formele de singular „un“, „o“ sau alți termeni asemănători, se va înțelege că ele includ referiri la plural, cu excepția cazului în care contextul dictează în mod clar altfel. Astfel, de exemplu, referirea la „o hidrocarbură“ include amestecuri de două sau mai multe astfel de hidrocarburi, și altele. Cuvântul „sau“ sau alți termeni similari utilizați aici semnifică orice membru dintr-o anumită listă și include, de asemenea, orice combinație de membri din lista respectivă.

În acest context termenul „aproximativ“ sau „circa“ va compensa variabilitatea admisă în industria farmaceutică și inerentă produselor farmaceutice, cum ar fi diferențele în rezistența și biodisponibilitatea produsului datorită variațiilor de fabricare și a degradării produsului indusă de timp. Termenul admite orice variație, care în practica produselor farmaceutice ar permite produsului evaluat de a fi considerat echivalent sau bioechivalent farmaceutic, sau ambele în cazul în care contextul impune, cu rezistența relatată a unui produs revendicat. Se va înțelege că toate valorile numerice exprimate în acest document pot fi precedate de termenul „aproximativ“.

În descrierea și revendicările acestei cereri, cuvântul „a cuprinde“ și variațiile acestuia, cum ar fi „cuprinzând“ și „cuprind“ înseamnă „inclusiv, dar fără a se limita la acestea,“ și nu intenționează să excludă, de exemplu, alți aditivi, componente, numere întregi sau etape.

Atunci când o gamă de valori poate fi utilizată pentru a descrie un anumit regim, se va înțelege că gama poate fi definită prin combinarea selectivă a oricăror variabile inferioare specificate în descriere cu oricare variabile superioare specificate în descriere, ceea ce este posibil din punct de vedere matematic.

În prezenta cerere, ori de câte ori un standard este prezentat cu referire la un test sau metodologie acceptată și aplicată în prezent în comunitatea științifică, se va înțelege că standardul trebuie evaluat în ceea ce privește testul sau metodologia raportată în literatura publicată pe 1 iulie 2014.

Termenii „tratare“ și „tratament“, în prezentul context, se referă la gestionarea medicală a unui pacient cu intenția de a vindeca, ameliora, stabiliza sau preveni o boală, starea patologică sau afecțiune. Acest termen include tratament activ, adică, tratament orientat specific spre ameliorarea unei boli, stări patologice sau afecțiuni și include, de asemenea, tratament cauzal, adică, tratament orientat spre îndepărtarea cauzei bolii, stării patologice sau afecțiunii asociate. În plus, acest termen include tratament paleativ, adică, tratament destinat ameliorării simptomelor decât vindecarea bolii, stării patologice sau afecțiunii; tratament preventiv, adică tratament orientat spre minimizarea sau inhibarea parțială sau completă a dezvoltării bolii, stării patologice sau afecțiunii asociate; și tratament de susținere, adică tratament utilizat pentru a completa o altă terapie specifică orientată spre ameliorarea bolii, stării patologice sau afecțiunii asociate.

În prezentul context, termenul „în mod semnificativ“ se referă la un nivel de semnificație statistică. Nivelul de semnificație statistică poate fi, de exemplu, de cel puțin $p < 0,05$, cel puțin $p < 0,01$, cel puțin $p < 0,005$, sau cel puțin $p < 0,001$. Cu excepția cazului în care se specifică altfel, nivelul de semnificație statistică, atunci când este expus, este $p < 0,05$. Atunci când un rezultat sau efect măsurabil este exprimat sau identificat aici, se va înțelege că rezultatul sau efectul este evaluat, de preferință, în baza semnificației sale statistice în raport cu valoarea inițială. În mod similar, atunci când un tratament este descris aici, se va înțelege că tratamentul prezintă, de preferință, eficacitate până la un grad de semnificație statistică.

În prezentul context, termenul "cantitate eficientă terapeutică" se referă la o cantitate suficientă pentru a provoca răspunsul biologic dorit. Cantitatea sau doza eficientă terapeutică va depinde de vârsta, sexul și greutatea pacientului, precum și de starea patologică curentă a pacientului. Specialistul în domeniu va fi capabil să determine dozele adecvate în funcție de acești și alți factori pe lângă prezenta dezvăluire.

Termenul „acceptabil farmaceutic“ înseamnă ceea ce este util în prepararea unei compoziții farmaceutice, care este în general sigură, netoxică și nedorită biologic sau în alt mod și include ceea ce este acceptabil pentru uz veterinar, cât și pentru uz farmaceutic uman. Termenul

„săruri acceptabile farmaceutic“ înseamnă săruri care sunt acceptabile din punct de vedere farmaceutic, așa cum este definit mai sus, și care posedă activitate farmacologică dorită.

Atunci când este indicată greutatea unui ingredient activ fără referire la baza liberă sau sarea ingredientului activ, se va înțelege că greutatea se poate referi la greutatea bazei libere sau greutatea întregii sări.

Termenul „cașexie“ poate fi definit printr-o varietate de metode în oricare dintre exemplele de realizare principale sau subexemple de realizare ale prezentei invenții. În special, una dintre următoarele definiții poate fi utilizată:

- sindrom clinic caracterizat printr-o stare sau o combinație de stări cum ar fi anorexie, sațietate precoce, pierdere în greutate, atrofie musculară, anemie și edem, dar este definită, de preferință de 3, 4, 5 sau toate aceste stări.

- pierderea greutății corporale mai mare sau egală cu 5% în ultimele 6 luni și/sau indicele masei corporale (IMC) mai mic de 20 kg/m².

- pierderea greutății corporale mai mare de 2% în ultimele 3 sau 6 luni cu un IMC <20

- pierderea greutății corporale >2% în ultimele 3 sau 6 luni, cu un indice al mușchiului scheletic apendicular ce corespunde cu sarcopenie (masculi <7,26 kg/m²; femele <5,45 kg/m²)

- sindrom multifactorial caracterizat prin pierderea severă a greutății corporale, țesutului adipos și cel muscular și catabolism proteic crescut din cauza unei (unor) boli primare.

Sațietatea precoce se referă la tendința unui pacient de a se simți sătul sau de a simți sațietate precoce atunci când consumă hrană.

Oboseala este, în general, definită ca o senzație de epuizare, extenuare sau lipsă de energie. Oboseala poate fi, de asemenea, definită în ceea ce privește scorurile pacienților în diverse evaluări sau auto-evaluări, inclusiv întrebări pentru a clasifica senzațiile de epuizare, extenuare sau lipsă de energie. Evaluările specifice includ FACIT-F, care conține o evaluare funcțională a terapiei de cancer din 27 de elemente - General (FACT-G) și o subscală a oboselii (denumită, de asemenea, aici ca „domeniul de oboseală“), ce constă din treisprezece întrebări care pot fi marcate de la 0 la 4 și măsoară percepția pacientului referitoare la îngrijorările legate de oboseală și anemie. Chestionarele FACIT-F și FACT-G sunt descrise în: The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation by (Webster K., Cella D., and Yost K., Health and Quality of Life Outcomes, vol 1, 2003; Manir, Indian J. Palliat Care. 2012 May-Aug, no 18(2), p. 109–116; and Minton O., Stone P.. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF) Ann. Oncol. 2009, no 20, p. 17–25). O creștere a scorului pacientului în timpul terapiei indică o ameliorare a oboselii.

După cum descrie Manir et al., scorul FACIT-F reprezintă un instrument de evaluare a calității vieții utilizat pentru a evalua oboseala legată de tratamentul cancerului. Cella D.F. Manual of the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) scales. Version 4. Evanston, Ill: Evanston Northwestern Healthcare, 1997. Aceasta are o bună fiabilitate de testare-testare repetată (r variază între 0,82 și 0,92) și este sensibilă la schimbarea în timp. De asemenea, s-a dovedit că are validitate convergentă și distinctivă (Cella D.F. Manual of the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) scales. Version 4. Evanston, Ill: Evanston Northwestern Healthcare, 1997; Yellen S.B., Cella D.F., Webster K., Blendowski C., Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J. Pain. Symptom Manage. 1997, no 13, p. 63–74. [PubMed: 9095563]; Cella D.F., Bonomi A.E., Leslie W.T., Von Roenn J., Tchekmeydian N.S. Quality of life and nutritional wellbeing, Measurements and relationship. Oncology. 1993, no 79(suppl), p. 105–111.

FACIT-F (versiunea 4) reprezintă un instrument de autoraportare ce cuprinde 40 de elemente. Acesta include Evaluarea funcțională principală a terapiei cancerului - scală generală (FACT-G) cu 27 de elemente și o subscală suplimentară a îngrijorărilor (Oboseală) cu 13 elemente. Elementele FACT-G sunt divizate în patru categorii: (a) bunăstarea fizică (PWB) (7 elemente), (b) bunăstarea socială/familială (SWB) (7 elemente), (c) bunăstarea emoțională (EWB) (6 elemente) și (d) bunăstarea funcțională (FWB) (7 elemente). Scorurile FACIT-F folosesc un scor de 5 puncte de tip Likert, variind de la „0“ (deloc) până la „4“ (foarte mult).

Scorurile sunt obținute în fiecare din domeniile speciale și scorul FACT-G (include scorul rezumat al PWB, SWB, EWB și FWB). Scorul total FACIT a fost obținut prin adăugarea scorului suplimentar al îngrijorărilor (Oboseală) cu FACT-G. Elementele negative sunt inversate prin scăderea răspunsului din „4“. După inversarea elementelor corespunzătoare, toate elementele subscalei sunt adunate formând un total, care reprezintă scorul subscalei. Pentru toate scalele FACIT și indicii simptomelor, cu cât mai mare este scorul, cu atât mai bun este indicele calitatea

vieții asociată cu starea de sănătate (HRQoL). Pentru elementele lipsă și cele fără răspuns, scorurile subscalei sunt împărțite proporțional conform manualului cu instrucțiuni de administrare al scorului FACIT-F. Acest lucru se face de obicei cu ajutorul formulei de mai jos:

5 Scorul subscalei împărțit proporțional = [suma scorurilor elementelor] ? [N elementelor în subscală] ÷ [N elementelor cu răspuns].

10 Când există date lipsă, scorul subscalei împărțit proporțional în acest mod este acceptabil atâta timp cât la peste 50% din elemente au fost oferite răspunsuri (de ex, un minimum de 4 din 7 elemente, 4 din 6 elemente, etc.). Scorul total se calculează apoi ca suma scorurilor subscalei neponderate. Scala FACT se consideră a fi un indicator acceptabil al calității vieții pacientului, atâta timp cât rata generală a răspunsurilor la elemente este mai mare de 80% (de ex., cel puțin 22 din 27 elemente FACT-G sunt completate).

15 Prevalența oboselii la fiecare punct de măsurare este determinată de alegerea unui scor-limită <34 în FACIT-F (elementul îngrijorării suplimentare) (Minton O., Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF) Ann. Oncol. 2009, no 20, p. 17–25 [PubMed: 18678767])

20 Un subset din patru întrebări din subscala Oboseală, numită Evaluare simplificată pentru oboseală (SEF), este, de asemenea, utilizat pentru a determina dacă pacientul suferă de oboseală, evaluat pe o scară de la 0 la 4, cu întrebări orientate în mod specific spre fiind prea obosit să mănânce, simțindu-se obosit sau slab în tot corpul, și fiind nevoit să-și petreacă timpul în pat. O creștere a scorului pacientului în timpul terapiei, de preferință, de cel puțin circa 1,0, 1,25, 1,50, 1,75 sau 2,0 puncte față de valoarea inițială, indică o îmbunătățire a oboselii.

25 FACT-G include 4 domenii: bunăstarea fizică (PWB, șapte elemente), bunăstarea socială/familială (SWB, șapte elemente), bunăstarea emoțională (EWB, șase elemente), și bunăstarea funcțională (FWB, șapte elemente), care pot fi evaluate de la 0 la 4. Întrebările PWB sunt orientate spre nivelurile de energie, greutate, dureri, probleme cu efecte secundare și stare de rău. Întrebările SWB sunt orientate spre suport social și emoțional din partea prietenilor, familiei și partenerului pacientului. Întrebările EWB sunt orientate spre sentimente de tristețe, disperare și nervozitate și îngrijorările legate de moarte și agravarea stării. Întrebările FWB sunt orientate spre capacitatea de a lucra și a se bucura de viață, capacitatea de a dormi și calitatea generală a vieții.

30 Creșterea timpului de supraviețuire se referă la creșterea longevității unui pacient.

35 FAACT se referă la Chestionarul privind evaluarea funcțională a terapiei în caz de anorexie/cașexie (FAACT). Chestionarul FAACT este descris în: Quality of Life and Nutrition in the Patient with Cancer by (Small W., Carrara R., Danford L., Logemann J. and Cella D., ACCC's "Integrating Nutrition Into Your Cancer Program, pages 13-14, published March/April 2002). FAACT în domeniul anorexie/cașexie se referă la următoarea serie din douăsprezece întrebări care măsoară percepția și îngrijorările pacienților legate de pofta de mâncare, consumul de hrană, creșterea/pierderea în greutate, vomă și dureri de stomac, care pot fi evaluate de la 0 la 4.

ÎNGRIJORĂRI SUPLIMENTARE

	Deloc	Puțin	Intr-o oarecare măsură	Destul de mult	Foarte mult
Am poftă de mâncare	0	1	2	3	4
Cantitatea pe care o mănânc este suficientă pentru satisfacerea nevoilor proprii	0	1	2	3	4
Mă îngrijorează greutatea mea.....	0	1	2	3	4
Majoritatea alimentelor au un gust neplăcut pentru mine.....	0	1	2	3	4
Mă îngrijorează că arăt atât de slab(ă).....	0	1	2	3	4
Interesul meu față de mâncare cade de îndată ce încerc să mănânc	0	1	2	3	4
Am dificultăți când mănânc alimente grase sau ”grele”	0	1	2	3	4
Familia sau prietenii mei mă presează să mănânc.....	0	1	2	3	4
Eu vomitam	0	1	2	3	4
Când mănânc, am senzația că mă satur rapid.....	0	1	2	3	4
Simt durere în zona stomacului.....	0	1	2	3	4
Starea mea generală de sănătate se îmbunătățește.....	0	1	2	3	4

- Un scor de 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 sau 25 sau mai mare al domeniului anorexie/cașexie FAACT poate fi utilizat pentru a indica faptul că pacientul suferă de anorexie și/sau cașexie; o creștere a scorului pacientului în timpul terapiei, de preferință, de 2, 3, 4, 5 sau mai mare față de valoarea inițială, indică o ameliorare a cașexiei. Un subset de patru întrebări din evaluarea FAECT, numită evaluare simplificată pentru pofta de mâncare (SEA), este, de asemenea, utilizat pentru a măsura pofta de mâncare/procesul de mâncare, din nou evaluând întrebările de la 0 la 4, cu întrebări orientate în mod specific spre pofta de mâncare, suficiența consumului de hrană, presiunea din partea altor persoane de a mânca și senzația de sațietate precoce, sau senzația de sațietate rapidă după începutul mâncării. O creștere a scorului pacientului în timpul terapiei cu, cel puțin, circa 1,0, 1,25, 1,50, 1,75 sau 2,0 puncte față de valoarea inițială, indică o ameliorare a poftii de mâncare.

- Scorul total FAECT se referă la scorul pacientului din evaluarea FACT-G adăugat la scorul său din subscala anorexie/cașexie FAECT. Un scor total FAECT de 21, 22, 23, 24, 25 sau 26 sau mai mare indică faptul că pacientul suferă de cașexie; o creștere a scorului pacientului în timpul terapiei, de preferință, de 3, 4, 5 sau mai mare față de valoarea inițială, indică o ameliorare a cașexiei.

- Indicele rezultatului studiului (TOI) FAECT se referă la scorul pacientului în subsecțiunile PWB și FWB ale evaluării FACT-G adăugat la scorul său din subscala anorexie/cașexie FAECT. Un indice TOI FAECT mai mare de 16, 18, 20, 22 sau 24 indică faptul că pacientul suferă de cașexie; o creștere a scorului pacientului în timpul terapiei, de preferință, de 3, 4, 5 sau mai mult față de valoarea inițială, indică o ameliorare a cașexiei.

Scorul total al evaluării FACIT-F se referă la scorul pacientului din evaluarea FACT-G adăugat la scorul său în subscala Oboseală a evaluării FACIT-F. Un scor total FACIT-F de 16, 18, 20, 22 sau 24 sau mai mare indică faptul că pacientul suferă de oboseală; o creștere a scorului

pacientului în timpul terapiei, de preferință, de 3, 4, 5 sau mai mult față de valoarea inițială, indică o ameliorare a oboselei.

Indicele TOI din evaluarea FACIT-F se referă la scorul pacientului din subsecțiunile PWB și FWB ale FACT-G adăugat la scorul acestuia din Subscala Oboseală a evaluării FACIT-F. Un indice TOI din evaluarea FACIT-F de 16, 18, 20, 22 sau 24 sau mai mare indică faptul că pacientul suferă de oboseală; o creștere a scorului pacientului în timpul terapiei, de preferință, de 3, 4, 5 sau mai mult față de valoarea inițială, indică o ameliorare a oboselei.

Cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC) din stadiul III include atât stadiul IIIA, cât și IIIB definit de Institutul Național de Oncologie la Institutele Naționale de Sănătate. Cancerul pulmonar fără celule mici din stadiul IV este, de asemenea, definit de Institutul Național de Oncologie din cadrul Institutelor Naționale de Sănătate. Criteriile pentru stabilirea stadiilor NSCLC pot fi găsite în publicația National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-small cell lung cancer. Versiunea 2.2013. Disponibilă la următoarea adresă http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. S-a accesat pe 24 septembrie 2013.

Indicele ECOG (Grupul Oncologic Cooperativ din Est) se referă la scalele și criteriile utilizate de medici și cercetători pentru a evalua modul în care boala unui pacient progresează, a evalua modul în care boala afectează abilitățile zilnice de trai ale pacientului și a determina tratamentul și pronosticul corespunzător.

20

INDICELE DE PERFORMANȚĂ ECOG*	
Gradul	ECOG
0	Complet activ, capabil să desfășoare fără restricție toată activitatea înainte de boală.
1	Restricționat în activitate fizică extenuantă, dar capabil să se miște și să efectueze muncă de natură sedentară sau lejeră, de ex., muncă casnică lejeră, muncă de birou.
2	Capabil să se miște și capabil de autoîngrijire, dar incapabil să efectueze orice gen de muncă. Este în picioare peste 50% din orele de activitate ale zilei.
3	Capabil de autoîngrijire doar limitat, imobilizat la pat sau în scaun peste 50% din orele de activitate ale zilei.
4	Complet invalid. Nu este capabil de autoîngrijire. Total imobilizat la pat sau în scaun.
5	Mort
* (Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol., 1982, no 5, p. 649-555).	

25 Discuții

După cum s-a menționat mai sus, inventatorii au elaborat câteva metode pentru tratarea afecțiunilor și stărilor asociate cu cașexia indusă de cancer folosind anamorelin. Într-un prim exemplu de realizare principal, invenția propune o metodă de tratare a cașexiei la un pacient uman cu cancer prin creșterea masei non-lipidice a pacientului respectiv, care cuprinde administrarea pacientului a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic.

In al doilea exemplu de realizare principal, invenția propune o metodă de tratare a cașexiei la un pacient uman cu cancer, care suferă de cancer pulmonar fără celule mici în stadiul III sau IV, inoperabil, și cașexie definită prin pierderea greutății corporale mai mare sau egale cu 5% în ultimele 6 luni sau prin indicele masei corporale mai mic de 20 kg/m², prin creșterea masei non-lipidice a pacientului respectiv, care cuprinde administrarea pacientului a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic.

În al treilea exemplu de realizare principal, invenția propune o metodă de tratare a sașietății precoce rezultată din cașexia indusă de cancer la un pacient uman cu cancer, care

cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic.

În al patrulea exemplu de realizare principal, invenția propune o metodă de tratare a oboselii rezultată din cașexia indusă de cancer la un pacient uman cu cancer, care cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic. Obosela poate rezulta dintr-o serie de surse, inclusiv depresie, anemie, sarcopenie, anorexie, malnutriție asociată cu vomă, chimio-toxicitate, consumul de opioide, sau tulburările de somn, sau orice combinație a stărilor sus-menționate.

În al cincilea exemplu de realizare principal, invenția propune o metodă de creștere a timpului de supraviețuire a unui pacient cu cancer în fază terminală, care cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic.

În al șaselea exemplu de realizare principal, invenția propune o metodă de îmbunătățire a calității vieții măsurată cu ajutorul scalei de evaluare FAACT în domeniul anorexie/cașexie la un pacient uman cu cancer, care cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic.

În al șaptelea exemplu de realizare principal, invenția propune o metodă de creștere a masei corporale totale, a masei non-lipidice și a masei țesutului adipos la un pacient uman suferind de cașexie indusă de cancer, care cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic. Metoda este practică, de preferință, la un pacient care a pierdut masa corporală totală, masa non-lipidică, precum și masa țesutului adipos pe parcursul ultimelor trei sau șase luni. E posibil ca pacientul să fi pierdut mai mult de 1, 2, 3, 4 sau chiar 5% din masa corporală totală, masa non-lipidică și masa țesutului adipos, în orice combinație de procente, dar, cel mai preferabil, a pierdut mai mult de 2% din masa corporală totală, masa non-lipidică și masa țesutului adipos în ultimele șase luni.

În al optulea exemplu de realizare principal, invenția propune o metodă de îmbunătățire a calității vieții la un pacient uman cu cancer, care cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de anamorelin pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic, unde îmbunătățirea calității vieții este măsurată cu ajutorul:

- FAACT (Scor total sau TOI);
- Scor SEA;
- Scor SEF;
- FACIT-G (Scor total sau TOI); sau
- FACIT-F (Scor total sau TOI).

În oricare din exemplele de realizare principale de mai sus, administrarea se face, de preferință, pe cale orală, iar medicamentul este administrat, de preferință, o dată pe zi.

În oricare din exemplele de realizare principale de mai sus, pacientul a suferit în diverse subexemple de realizare în ultimele trei, șase sau douăsprezece luni de următoarele afecțiuni:

- anorexie, sațietate precoce, pierdere în greutate, atrofie musculară, anemie sau edem, sau 3, 4, 5 sau toate aceste stări;
- pierderea greutății corporale mai mare sau egală cu 5% și/sau indicele masei corporale mai mic de 20 kg/m²;
- pierderea greutății corporale mai mare de 2, 3, 4 sau 5% cu un IMC <20;
- pierderea greutății corporale, țesutului adipos și masei musculare mai mare de 2, 3, 4 sau 5% cu un IMC <20;
- pierderea greutății corporale mai mare de 2, 3, 4 sau 5% cu un indice al mușchiului scheletic apendicular ce corespunde cu sarcopenie (masculi <7,26 kg/m²; femele <5,45 kg/m²);
- pierderea greutății corporale, țesutului adipos și masei musculare mai mare de 2, 3, 4 sau 5% și catabolism proteic sporit;
- reducere cu 3, 4 sau 5 puncte în scalele de evaluare FAACT, FACIT-F, FACT-G, SEF, FAACT în domeniul anorexie/cașexie, FAACT TOI, FACIT-F TOI sau FACT-G TOI.

Oricare dintre exemplele de realizare principale anterioare poate fi aplicat în orice tip de cancer, dar fiecare dintre metode este, de preferință, practică într-un cancer de tipul care este, în general, asociat cu cașexia indusă de cancer. Exemple nelimitative de cancere relevante includ, de ex., cancerul de sân, cancerul de prostată, mielomul multiplu, carcinomul cu celule tranzitoriale, cancerul pulmonar (de ex., cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC)), cancerul renal, cancerul tiroidian și alte tipuri de cancer care cauzează hiperparatiroidism, adenocarcinomul, leucemia (de ex., leucemia mieloidă cronică, leucemia mieloidă acută, leucemia limfocitară cronică, leucemia

limfocitară acută), limfomul (de ex., limfomul cu celule B, limfomul cu celule T, limfomul non-Hodgkin, limfomul Hodgkin), cancerul de cap și gât, cancerul de esofag, cancerul de stomac, cancerul de colon, cancerul intestinal, cancerul colorectal, cancerul rectal, cancerul pancreatic, cancerul de ficat, cancerul canalului biliar, cancerul vezicii biliare, cancerul ovarian, cancerul endometrial uterin, cancerul vaginal, cancerul de col uterin, cancerul vezicii urinare, neuroblastomul, sarcomul, osteosarcomul, melanomul malign, cancerul cu celule scuamoase, cancerul osos, ce include atât tipurile de cancer osos primar (de ex., osteosarcomul, condrosarcomul, sarcomul Ewing, fibrosarcomul, histiocitomul fibros malign, adamantinomul, tumora cu celule gigante și cordomul), cât și tipurile de cancer osos secundar (metastatic), sarcomul cu țesuturi moi, carcinomul cu celule bazale, angiosarcomul, hemangiosarcomul, mixosarcomul, liposarcomul, sarcomul osteogenic, angiosarcomul, endoteliosarcomul, limfangiosarcomul, limfangioendoteliosarcomul, sinoviomul, cancerul testicular, cancerul uterin, cancerul gastrointestinal, mezoteliomul, leiomiomasarcomul, rabdomiosarcomul, adenocarcinomul, carcinomul glandelor sudoripare, carcinomul glandelor sebacee, carcinomul papilar, macroglobulinemia Waldenstrom, adenocarcinoamele papilare, cistadenocarcinomul, carcinomul bronhogenic, coriocarcinomul, seminomul, carcinomul embrionar, tumora Wilms, carcinomul epitelial, gliomul, glioblastomul, astrocitomul, meduloblastomul, craniofaringiomul, ependimomul, pinealomul, hemangioblastomul, neuromul acustic, oligodendrogliomul, meningiomul, retinoblastomul, carcinomul medular, timomul, sarcomul, etc. Într-un exemplu de realizare preferențial cancerul reprezintă cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC), mai preferabil NSCLC din stadiul III sau IV inoperabil.

Pacientul poate sau poate să nu primească chimioterapie în oricare dintre exemplele de realizare principale anterioare. Exemple nelimitative de agenți folosiți în chimioterapie includ anti-metaboliți, cum ar fi analogi ai pirimidinei (de ex., 5-fluorouracil [5-FU], floxuridină, capecitabină, gemcitabină și citarabină) și analogi purinici, antagoniști ai folatului și inhibitori inrudiți (de ex., mercaptopurină, tioguanină, pentostatin și 2-clorodeoxiadenozină (cladribină)); agenți antiproliferativi/antimitotici, care includ produse naturale, cum ar fi alcaloizi din vinca (de ex., vinblastină, vincristină și vinorelbina), perturbatori microtubulari precum taxani (de ex., paclitaxel, docetaxel), vincristin, vinblastin, nocodazol, epotilone și navelbină, epidipodofilotoxine (de ex., etopozidă, tenipoxidă), agenți de deteriorare a ADN-ului (de ex., actinomicină, amsacrină, antracicline, bleomicină, busulfan, camptotecină, carboplatină, clorambucil, cisplatin, nedaplatin, ciclofosfamidă, citoxan, dactinomicină, daunorubicină, doxorubicină, epirubicină, aclarubicină, purarubicină, hexametilmelamineoxaliplatin, ifosfamidă, melfalan, merclorehtamină, mitomicin, mitoxantronă, nitrozouree, nimustină, ranimustină, estramustină, plicamicin, procarbazine, taxol, taxoter, tenipozid, trietilenofofosforamidă și etopozidă (VP16)); antibiotice (de ex., dactinomicină (actinomicină D), daunorubicină, doxorubicină (adriamicină), idarubicină, antracicline, mitoxantron, bleomicine, plicamicină (mitramicină), pleomicină, peplomicină, mitomicine (de ex., mitomicină C), actinomicine (de ex., actinomicină D), zinostatinstimalamer); enzime (de ex., L-asparaginază); neocarzinostatin; agenți antiplachetari; agenți de alchilare antiproliferativi/antimitotici cum ar fi iperite cu azot (de ex., mecloretamină, ciclofosfamidă și analogi, carboxamidă imidazol, melfalan, clorambucil, clorhidrat de N-oxid-iperite cu azot, ifosfamidă), etilenimine și metilmelamine (de ex., hexametilmelamină, tiotepă, carboconă, trietilen tiofosfamidă), sulfonați de alchil (de ex., busulfan, tosilat de izoprosulfan), nitrozouree (de ex., carmustină (BCNU) și analogi, streptozocin), trazeses-dacarbazină (DTIC); compuși de tip epoxid (de ex., mitobronitol); antimetaboliți antiproliferativi/antimitotici cum ar fi analogi ai acidului folic (de ex., metotrexat); complecși coordonativi ai platinei (de ex., cisplatin, carboplatin, oxaliplatin), procarbazine, hidroxiuree, mitotan, aminoglutetimidă; hormoni, analogi ai hormonilor (de ex. estrogen, tamoxifen, goserelin, bicalutamida, nilutamida) și inhibitori ai aromatazei (de ex., letrozol, anastrozol); anticoagulante (de ex., heparină, săruri sintetice de heparină și alți inhibitori ai trombinei); agenți fibrinolitici (de ex., activator tisular al plasminogenului, streptokinază și urokinază), aspirină, dipiridamol, ticlopidină, clopidogrel, abciximab; agenți antimigratori; agenți antisecretori (de ex., brevelid); imunosupresori (de ex., ciclosporină, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicină), azatioprină, micofenolat mofetil); compuși anti-angiogenici (de ex., TNP-470, genisteină, bevacizumab) și inhibitori ai factorului de creștere (de ex., inhibitori ai factorului de creștere fibroblastic (FGF)); blocați ai receptorilor de angiotensină; donori de oxid nitric; oligonucleotide antisens; anticorpi (de ex., trastuzumab); inhibitori ai ciclului celular și inductori de diferențiere (de ex., tretinoin); inhibitori mTOR, inhibitori ai topoizomerazei (de ex., doxorubicină (adriamicină), amsacrină, camptotecină, daunorubicină, dactinomicină, enipozidă, epirubicină, etopozidă, idarubicină, mitoxantronă, topotecan, irinotecan); inhibitorii kinazei de

transducție a semnalului factorului de creștere; inductorii disfuncției mitocondriale; perturbatori ai cromatinei; sobuzoxan; tretinoin; pentostatin; flutamidă; porphimer sodiu; fadrozol; procarbazină; aceglatonă și mitoxantronă.

5 În oricare dintre exemplele de realizare principale anterioare, cantitatea eficientă terapeutic de anamorelin poate varia într-o gamă de doze adecvate în funcție de starea de sănătate a subiectului, răspunsul dorit, forma de dozare și calea de administrare. Într-un subexemplu de realizare preferențial, cantitatea eficientă terapeutic este cuprinsă între circa 10 și 500 mg/zi de anamorelin, de preferință între 25 și 300 mg/zi, mai preferabil între 50 și 150 mg/zi. Într-un
10 exemplu de realizare și mai preferențial doza este administrată sub formă de administrare unică o dată pe zi, preferabil înainte de prima masă a zilei.

În oricare dintre exemplele de realizare principale anterioare, cantitatea eficientă terapeutic de anamorelin este, de preferință, eficientă pentru creșterea masei non-lipidice la pacientul respectiv, sau pentru creșterea masei corporale totale și masei non-lipidice a pacientului, sau pentru creșterea greutateii corporale totale, masei non-lipidice și masei țesutului adipos a
15 pacientului.

Un aspect deosebit de surprinzător al oricăruia dintre exemplele de realizare principale anterioare reprezintă durabilitatea efectului observat la pacienții cu cancer, care se reflectă în perioada de administrare eficientă terapeutic. Această durabilitate poate fi observată la pacienții cu orice scor ECOG, inclusiv un scor ECOG mai mare de circa 2.0, 2.5, 3, 3.5 sau 4. În oricare
20 dintre exemplele de realizare anterioare perioada de timp eficientă terapeutic este, de preferință, douăsprezece săptămâni. În exemple de realizare alternative, perioada eficientă terapeutic este de 3, 6, 9, 12, 13, 15, 18, 21 sau 24 de săptămâni, sau orice interval definit de aceste obiective, cum ar fi de 13 - 24 săptămâni. Atunci când se acordă o anumită perioadă de timp, se va înțelege că anamorelinul poate fi administrat pe parcursul unei perioade de timp mai mare, atata timp cât se
25 observă răspunsul necesar în perioada dată. De asemenea, se va înțelege că răspunsul la tratament poate fi observat după perioada prevăzută. Adică, administrarea timp de 12 săptămâni include administrarea timp de, cel puțin, 12 săptămâni, iar tratamentul timp de 12 săptămâni înseamnă tratament timp de, cel puțin, 12 săptămâni.

Efectul tratamentului în oricare dintre exemplele de realizare principale anterioare poate
30 fi corelat sau nu cu nivelurile de IGF-1 și/sau nivelurile de IGFBP-3. Într-un exemplu de realizare pentru oricare dintre metodele anterioare efectul tratamentului nu este corelat cu creșterea nivelurilor de IGF-1. Într-un alt exemplu de realizare efectul tratamentului nu este corelat cu creșterea nivelurilor de IGFBP-3.

Oricare dintre exemplele de realizare principale anterioare poate fi pus în aplicare în
35 funcție de statusul ECOG al pacientului. Astfel, de exemplu, oricare dintre exemplele de realizare poate fi pus în aplicare la un pacient care are un status de performanță pe scala ECOG de 2, 2.5, 3, 4 sau mai mare, adică de la 2 până la 4, sau 2, 3 sau 4.

Oricare dintre exemplele de realizare principale anterioare poate fi, de asemenea, pus în aplicare în funcție de vârstă. Astfel, de exemplu, oricare dintre metodele anterioare poate fi pusă
40 în aplicare pentru un individ cu vârsta mai mare de 50, 55, 60, 65 sau 70 de ani. Într-un anumit exemplu de realizare, invenția este pusă în aplicare într-o populație de pacienți cu vârsta variind între 50 și 90 ani, care suferă de cancer pulmonar într-un exemplu de realizare.

Oricare dintre exemplele de realizare principale anterioare poate fi divizat în funcție de statusul IMC. Astfel, de exemplu, oricare dintre metodele anterioare poate fi pusă în aplicare într-
45 un individ având un IMC mai mic de 22, 20, 19, 18.5 sau chiar 18. Alternativ, oricare dintre exemplele de realizare anterioare poate fi pusă în aplicare într-un individ având un IMC mai mare de 14, 16, 18 sau 20.

Oricare dintre exemplele de realizare anterioare poate fi, de asemenea, limitat în funcție de alți parametri. Astfel, în oricare dintre exemplele de realizare principale anterioare, cancerul
50 poate fi definit de histologia tumorilor scuamoase. În oricare dintre exemplele de realizare principale anterioare, cancerul pacientului poate sau poate să nu aibă metastaze. În oricare dintre exemplele de realizare principale anterioare pacientul poate sau poate să nu primească chimioterapie și/sau radioterapie. În oricare dintre exemplele de realizare principale anterioare pacientul poate sau poate să nu primească opioide.

55 Forme de dozare / căi de administrare

În continuare se propun compoziții farmaceutice pentru prevenirea și/sau tratarea unui subiect, care cuprind o cantitate eficientă terapeutic de un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un aduct al acesteia, și unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

Un excipient „acceptabil farmaceutic“ este acel care nu este nedorit din punct de vedere biologic sau în alt mod, adică, materialul poate fi administrat unui subiect fără a cauza efecte biologice nedorite sau fără a interacționa în mod dăunător cu oricare dintre celelalte componente ale compoziției farmaceutice în care acesta se conține. Purtătorul poate fi selectat pentru a

5 minimaliza orice degradare a ingredientului activ și pentru a minimaliza orice efecte secundare adverse la subiect, după cum ar fi bine cunoscut unui specialist în domeniu. Purtătorul poate fi un solid, un lichid sau ambele.

Compușii descriși pot fi administrați pe orice cale adecvată, de preferință, sub forma unei compoziții farmaceutice adaptate unei astfel de căi și într-o doză eficientă pentru tratamentul sau

10 prevenirea intenționată. Compușii activi și compozițiile, de exemplu, pot fi administrate pe cale orală, rectală, parenterală, oculară, prin inhalare sau topic. În particular, administrarea poate fi epicutanată, inhalatorie, prin clismă, conjunctivală, sub formă de picături pentru ochi, picături pentru urechi, alveolară, nazală, intranasală, vaginală, intravaginală, transvaginală, oculară, intraoculară, transoculară, enterală, orală, intraorală, transorală, intestinală, rectală, intrarectală,

15 transrectală, prin injecție, prin infuzie, intravenoasă, intraarterială, intramusculară, intracerebrală, intraventriculară, intracerebroventriculară, intracardiacă, subcutanată, intraosoasă, intradermică, intratecală, intraperitoneală, intravezicală, intracavernosală, intramedulară, intraoculară, intracraniană, transdermică, transmucoasă, transnazală, inhalatorie, intracisternală, epidurală, peridurală, intravitroasă, etc.

20 EXEMPLE

Următoarele două studii au fost realizate pentru a evalua efectul anamorelinului asupra masei non-lipidice la pacienții cu NSCLC, precum și pentru a determina efectele sale asupra

greutății corporale, îngrijorărilor pacientului cu privire la cașexie și oboseală, și supraviețuirii

25 generale. Au fost întreprinse eforturi pentru a asigura exactitatea cifrelor (de ex., cantități, temperaturi, etc.), însă unele erori și deviații trebuie luate în calcul. Exemplele următoare sunt prezentate cu scopul de a oferi specialiștilor în domeniu o dezvăluire și o descriere completă a modului în care sunt realizate și evaluate metodele revendicate aici, au un scop pur ilustrativ al invenției și nu sunt destinate să limiteze domeniul de aplicare a ceea ce inventatorii consideră a fi invenția lor.

30 **Exemplul 1** Clorhidrat de anamorelin în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici - cașexiei (NSCLC-C): Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de fază III pentru a evalua siguranța și eficacitatea clorhidratului de anamorelin la pacienții cu NSCLC-C (Romana 1)

Principalele caracteristici ale studiului Romana 1 sunt următoarele:

- 35 • PROIECTUL: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de fază 3 pentru a evalua siguranța și eficacitatea clorhidratului de anamorelin (anamorelinului) la pacienții cu NSCLC-cașexie (59 centre; 15 țări)
- OBIECTIVUL PRIMAR: Masa non-lipidică (LBM) cu DXA (absorbțimetrie bifotonică de raze X)
- 40 • OBIECTIVE SECUNDARE:
 - Criteriu: supraviețuire generală cumulativă, subdomeniul anorexie/cașexie, sub-domeniul oboseală, Evaluare simplificată a poftei de mâncare (SEA), și Evaluare simplificată a oboselii (SEF)
 - Alte: Greutatea corporală, supraviețuirea generală specifică studiului, indicele rezultatelor studiului FAACT/FACIT-F și scorurile totale, analize suplimentare ale masei non-lipidice
 - 45 • OBIECTIVE EXPERIMENTALE: Scala de evaluare a foamei (HAS), Karnofsky (KPS), analizele respondenților; Farmacocinetica populațională (PK) la 90 de pacienți
 - POPULAȚIA STUDIULUI: NSCLC avansat (stadiul III sau IV inoperabil) și cașexie (≥5% greutate corporală în 6 luni sau screeningul IMC <20 kg/m²)
 - 50 • DIMENSIUNEA EȘANTIONULUI: 484 pacienți; raportul de randomizare 2:1 (anamorelin:placebo)
 - DOZARE: placebo sau 100 mg de anamorelin timp de 12 săptămâni
 - Evaluări de siguranță: Evenimente adverse, laboratoare, indicii funcțiilor vitale, electrocardiograme.
 - 55

Figura 1 constituie o reprezentare grafică a rezultatelor studiului primar de eficacitate (masa non-lipidică), în special schimbarea medie față de valoarea inițială în populația ITT. Panoul

A prezintă schimbările masei non-lipidice la pacienții care au primit placebo (PBO) comparativ cu anamorelin pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni. Pacienții care au primit anamorelin au prezentat creșteri mai mari a masei non-lipidice în raport cu pacienții care au primit placebo.

5 Analiza schimbării față de valoarea inițială a masei non-lipidice pe parcursul a 12 săptămâni - Populația ITT

Tabelul 1

	<u>Masa non-lipidică</u>	
	Placebo (N=161)	100 mg anamorelin (N=323)
N*	158	316
Valoarea medie	-0,44	1,10
95% CI	(-0,88, 0,20)	(0,76, 1,42)
Valoarea medie	1,54	
Valoarea p**	<0,0001	

* Dimensiunea eșantionului ia în considerare și pe acei care au fost excluși din cauza valorilor inițiale lipsă și/sau datele de deces lipsă.

10 ** P-valoarea este obținută din testul Wilcoxon al sumei rangurilor, luând în considerare valorile post-inițiale lipsă (adică, imputare), unde rangurile inferioare reprezintă rezultate mai rele. Ordinea clasamentului este determinată de schimbarea medie față de valoarea inițială a masei non-lipidice în săptămâna 6 și săptămâna 12 cu valori imputate, și, de asemenea, de data de supraviețuire.

15 După cum se arată în Tabelul 1 de mai sus, pentru masa non-lipidică, au existat efecte semnificative din punct de vedere statistic (bazate pe valori p neajustate), care favorizează anamorelinul. Acest lucru este valabil în toate subgrupurile, cu excepția vârstei > 65 de ani, IMC <18,5, ECOG 2 și femelelor, care se poate datora dimensiunii reduse a eșantionului în aceste subgrupuri.

20 Principalele obiective secundare au fost măsurate în populația MITT, cu un rezumat succint al rezultatelor după cum urmează. Aceste rezultate sunt explicate și demonstrate în figurile și tabele ce urmează.

25 În ceea ce privește măsurările calității vieții asociată cu sănătatea (HR-QoL), rezultatele din domeniul anorexie/cașexie al evaluării FAACT au arătat că anamorelinul oferă îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic și clinic ale îngrijorărilor pacientului legate de aceste aspecte. La pacienții din grupul anamorelin, de asemenea, s-au observat, îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic și clinic în ceea ce privește evaluarea SEA, care se axează pe senzația de sațietate precoce, poftă de mâncare, consumul de alimente și presiunea de a mânca din partea celorlalți. Evaluările HR-QoL referitor la oboseală, apatie și slăbiciune, măsurate de domeniul Oboseală al evaluării FACIT-F, au prezentat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic în săptămânile 9 și 12. În unele subgrupuri s-a observat o tendință de ameliorare în evaluarea FACIT-F cu tratamentul cu anamorelin. A existat o tendință generală de ameliorare în evaluarea SEF, care se axează pe senzația de oboseală și slăbiciune generală. Pacienții din unele subgrupuri au avut, de asemenea, tendințe de ameliorare în ceea ce privește evaluarea SEF.

35 Figurile 2A-B constituie reprezentări grafice ale simptomelor și îngrijorărilor pacientului legate de cașexie măsurate prin subscorul anorexie/cașexie FAACT și scorul SEA, în special compararea schimbării în tratament față de valoarea inițială la fiecare vizită în populația MITT. Panoul A prezintă rezultatele pentru domeniul anorexie/cașexie a evaluării FAACT în populația MITT pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni, inclusiv semnificația statistică a oricăror
40 diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin (valorile p). La pacienții din grupul anamorelin s-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic și clinic în QoL legate de îngrijorările privind cașexia. Panoul B prezintă rezultatele pentru scorul SEA a evaluării FAACT în populația MITT pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute
45 de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin (valorile p). La pacienții din grupul anamorelin s-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic și clinic în

îngrijorările QoL măsurate cu SEA, cum ar fi ameliorări ale poftelor de mâncare generale și consumului cantităților suficiente de alimente, și reducerea sațietății precoce și presiunii de a mânca din partea celorlalți. Rezultatele sunt, de asemenea, prezentate mai jos în tabelul 2. Datele prezentate derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte.

- 5 Analiza schimbării simptomelor și îngrijorărilor pacienților legate de anorexie/cașexie față de valoarea inițială pe parcursul a 12 săptămâni - Populația MITT

Tabelul 2

	<u>Domeniul anorexie/cașexie</u>		<u>Scor SEA</u>	
	Placebo (N=141)	100 mg anamorelin (N=284)	Placebo (N=141)	100 mg anamorelin (N=284)
N	141	282	140	281
Media celor mai mici pătrate (ES - eroare standard)	1,92 (0,805)	4,12 (0,752)	0,92 (0,339)	1,57 (0,317)
Diferența dintre tratamente (anamorelin față de placebo)				
Media celor mai mici pătrate (ES - eroare standard)	2,21 (0,617)		0,65 (0,262)	
95% II (interval de încredere)	(0,99, 3,42)		(0,14, 1,16)	
Valoarea p	0,0004		0,0134	

- 10 * Notă: o diferență importantă este estimată a fi ~3 puncte pentru domeniul anorexie/cașexie și ~ 1 punct pentru scorul SEA, și ambele au fost atinse cu tratamentul cu anamorelin.

- 15 Figurile 3A-B constituie reprezentări grafice ale simptomelor și îngrijorărilor pacientului legate de oboseală măsurate cu ajutorul subscorului de oboseală FACIT-F și scorului SEF, în mod specific compararea schimbării în tratament față de valoarea inițială la fiecare vizită în populația MITT. Panoul A reprezintă rezultatele pentru domeniul oboseală a evaluării FACIT-F în pacienții MITT pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin. După cum se poate vedea în acest panou, îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic în evaluare au fost observate în săptămânile 9 și 12 la pacienții tratați cu anamorelin comparativ cu cei tratați cu placebo. Subgrupurile de interes cărora li s-a administrat anamorelin au prezentat tendințe de îmbunătățire a nivelului lor de oboseală. Panoul B reprezintă rezultatele pentru scorul SEF din evaluarea FACIT-F în pacienții MITT pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin. Aici a existat o tendință generală nesemnificativă de îmbunătățire în rândul pacienților tratați cu anamorelin în ceea ce privește reducerea stării de oboseală, reducerea senzației generale de slăbiciune, și reducerea timpului petrecut în pat; și în subgrupuri au fost observate aceste tendințe de îmbunătățire. Rezultatele sunt, de asemenea, prezentate în tabelul 3, și, de asemenea, mai jos sunt prezentate constatări specifice pentru subgrupuri. Datele prezentate în Figurile 3A-B derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte.
- 30

Simptomele și îngrijorările pacienților legate de oboseală - Analiza schimbării
față de valoarea inițială pe parcursul a 12 săptămâni în Populația MITT

Tabelul 3

	<u>Domeniul oboseală</u>		<u>Scor SEF</u>	
	Placebo (N=141)	100 mg anamorelin (N=284)	Placebo (N=141)	100 mg anamorelin (N=284)
N	141	282	139	280
Media celor mai mici pătrate (ES - eroare standard)	-1,91 (0,933)	0,26 (0,886)	-0,23 (0,325)	0,11 (0,309)
Diferența dintre tratamente (anamorelin față de placebo)				
Media celor mai mici pătrate (ES - eroare standard)	1,45 (0,752)		0,33 (0,265)	
95% CI	(-0,02, 2,93)		(-0,19, 0,85)	
Valoarea p	0,0537		0,2098	

- 5 Analizele în subgrupuri ale datelor de mai sus în ceea ce privește schimbarea față de valoarea inițială în domeniul oboseală a evaluării FACIT-F în populația MITT arată o tendință de ameliorare în subgrupuri. Tendințele specifice au inclus următoarele subgrupuri. Într-un subgrup de pacienți cu vârsta de 65 de ani și mai tineri, cu utilizarea concomitentă a opioidelor, și ECOG 2 (în săptămânile 9 și 12), și ameliorarea indicelui IMC $\leq 18,5$ în săptămâna 3, 6 și în săptămâna 9, 12 pacienții au prezentat o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic.

- 10 În plus, s-au observat, de asemenea, următoarele tendințe în subgrupuri: 1) în rândul pacienților fără utilizarea concomitentă a opioidelor s-a observat o tendință generală de ameliorare mai mică; 2) în rândul pacienților cu ECOG 0-1 s-a observat o creștere a decalajului între placebo și anamorelin în săptămâna 3, 6, 9 - 12; 3) în rândul pacienților cu IMC $> 18,5$ a existat o tendință mai mică de ameliorare din săptămâna 3 până în Săptămâna 12; și 4) s-a observat o tendință generală de ameliorare la bărbați din Săptămâna 3 până în Săptămâna 6 (ameliorarea a fost semnificativă din punct de vedere statistic în săptămâna 9, cu o schimbare față de valorile limită în săptămâna 12).

- 15 Analizele în subgrupuri ale datelor de mai sus cu privire la schimbarea față de valoarea inițială în Evaluarea simplificată a oboselii (SEF) în populația MITT arată o tendință generală de ameliorare nesemnificativă în subgrupuri în ceea ce privește oboseala și slăbiciunea generală. Au fost observate următoarele tendințe în subgrupuri: 1) utilizarea concomitentă a opioidelor a arătat o tendință nesemnificativă de ameliorare; și 2) la pacienții cu IMC $\leq 18,5$ s-a observat o tendință de ameliorare pe parcursul a 12 săptămâni (semnificativ din punct de vedere statistic în săptămâna 3 și 6).

- 20 Alte obiective secundare măsurate în populația MITT, împreună cu rezultatele, au inclus următoarele:

- Greutatea corporală: Îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic și clinic au fost observate la pacienții tratați cu anamorelin comparativ cu cei care au primit placebo.

- 30 Alte analize ale masei non-lipidice: Schimbarea procentuală față de valoarea inițială în masa non-lipidică a fost măsurată, unde masa non-lipidică a arătat o ameliorare constantă pe tot parcursul studiului de 12 săptămâni.

- 35 Alte analize FAACT/FACIT-F: Indicele TOI din evaluarea FAACT și scorul total au arătat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic și clinic pentru TOI, cu o tendință de ameliorare a scorului total în rândul pacienților tratați cu anamorelin. Acest lucru indică faptul că tratamentul cu anamorelin îmbunătățește îngrijorările pacienților în ceea ce privește pofta de mâncare, consumul de alimente, sațietatea precoce, durere sau vomă. Indicele TOI din evaluarea FACIT-F și scorul total, de asemenea, au demonstrat o tendință de ameliorare în rândul pacienților tratați cu anamorelin. O astfel de ameliorare indică faptul că tratamentul cu anamorelin

îmbunătățește îngrijorările pacienților cu privire la oboseală și slăbiciune. Supraviețuirea generală: Supraviețuirea generală specifică studiului - datele sunt în curs de examinare.

Figura 4 constituie o reprezentare grafică a schimbării în timp față de valoarea inițială a greutății corporale în populația MITT, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin. Pe parcursul studiului, pacienții tratați cu anamorelin au prezentat o creștere mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic a greutății corporale comparativ cu pacienții din grupul placebo; rezultatele sunt, de asemenea, prezentate în tabelul 4 de mai jos. Datele prezentate derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte.

Analiza schimbării greutății corporale pe parcursul a 12 săptămâni - Populația MITT

Tabelul 4

Schimbarea generală față de valoarea inițială	Placebo (N=141)	100 mg anamorelin (N=284)
N	141	283
Media celor mai mici pătrate (ES - eroare standard)	0,14 (0,363)	2,20 (0,326)
Diferența dintre tratamente (anamorelin față de placebo)		
Media celor mai mici pătrate (ES - eroare standard)		2,07 (0,325)
95% CI		(1,43, 2,70)
Valoarea p		<0,0001

Figurile 5A-B constituie reprezentări grafice ale schimbărilor în calitatea vieții asociată cu sănătatea față de valoarea inițială în evaluarea FAACT Total și TOI (Indicele total al rezultatelor) în populația MITT. Panoul A reprezintă rezultatele pentru evaluarea FAACT Total la pacienții MITT pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin (valorile p). Diferența generală dintre tratamente pentru evaluarea FAACT Total a fost $2,67 \pm 1,459$; $p=0,0673$. Panoul B reprezintă rezultatele pentru evaluarea FAACT TOI la pacienții MITT pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin (valorile p). Diferența generală dintre tratamente pentru evaluarea FAACT TOI a fost $2,86 \pm 1,161$; $p=0,0140$. După cum s-a menționat mai sus, FAACT TOI a demonstrat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic și clinic, și s-a observat o tendință de ameliorare pentru scorul total în rândul pacienților tratați cu anamorelin, acest lucru indicând faptul că tratamentul cu anamorelin îmbunătățește îngrijorările pacientului în ceea ce privește pofta de mâncare, consumul de alimente, sațietatea precoce, durere sau vomă. Datele prezentate derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte.

Figurile 6A-B constituie reprezentări grafice ale schimbării în calitatea vieții asociată cu sănătatea față de valoarea inițială în evaluarea FACIT Total și TOI (Indicele total al rezultatelor) în populația MITT. Panoul A reprezintă rezultatele pentru evaluarea FACIT Total la pacienții MITT pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin (valorile p). Diferența generală dintre tratamente pentru evaluarea FACIT Total a fost $2,07 \pm 1,651$; $p=0,2100$. Panoul B reprezintă rezultatele pentru evaluarea FACIT TOI la pacienții MITT pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin (valorile p). Diferența generală dintre tratamente pentru evaluarea FACIT TOI a fost $1,90 \pm 1,358$; $p=0,1615$. După cum s-a menționat mai sus, FACIT-F Total și TOI au demonstrat o tendință de ameliorare în rândul pacienților tratați cu anamorelin. O astfel de ameliorare indică faptul că tratamentul cu anamorelin îmbunătățește îngrijorările pacienților cu privire la oboseală și slăbiciune. Datele prezentate derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte.

Studiul Romana 1 a permis de a trage următoarele concluzii generale cu privire la eficacitatea tratamentului cu anamorelin. Valorile demografice inițiale au fost echilibrate (N=484). Vârsta generală medie =62 ani, bărbați (76%), ECOG=2 (18,6%), cu metastaze (76,4%), și pierderea anterioară a greutății >10% (39,5%). Pe durata a 12 săptămâni, anamorelinul a sporit semnificativ masa non-lipidică cu privire la placebo (schimbarea medie față de valoarea inițială de

1,10 kg [95% CI 0,76, 1,42] comparativ cu -0,44 kg [95% CI -0,88, 0,20]; $p < 0,0001$). S-a constatat că creșterea masei non-lipidice era semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0,0001$).

În ceea ce privește eficacitatea secundară, greutatea corporală a fost semnificativ mai mare la pacienții care au primit anamorelin comparativ cu placebo ($2,20 \pm 0,3$ comparativ cu $0,14 \pm 0,4$ kg; $p < 0,0001$). Indicele rezultatelor studiului (TOI) conform evaluării FAACT, domeniul anorexie/cașexie și scorurile Evaluării simplificate a poftei de mâncare (SEA), cu ajutorul cărora s-au măsurat schimbările în pofta de mâncare, sațietatea precoce și consumul de alimente, au fost sporite semnificativ și au depășit pragurile de diferențiere minim importante, în timp ce scorurile totale au arătat tendințe de ameliorare pentru pacienții care au primit anamorelin comparativ cu cei din grupul placebo. Domeniul de oboseală conform evaluării FACIT-F a fost semnificativ din punct de vedere statistic în săptămânile 9 și 12; Evaluarea simplificată a oboselii (SEF), indicele TOI și scorurile totale nu au fost diferite din punct de vedere statistic de placebo, dar au fost observate tendințe generale de ameliorare cu anamorelin. În mod specific, s-a dovedit că simptomele și îngrijorările pacienților legate de oboseală și slăbiciune s-au stabilizat în timp în grupul tratat cu anamorelin și s-au agravat în cel cu placebo, atingând diferențe semnificative din punct de vedere statistic în scorurile FACIT-F în săptămâna 9 ($0,33 \pm 0,9$ comparativ cu $-1,50 \pm 1,0$; $p = 0,0331$) și săptămâna 12 ($0,48 \pm 1,0$ comparativ cu $-2,10 \pm 1,0$; $p = 0,0244$). De-a lungul întregii perioade de tratament de 12 săptămâni, diferența dintre tratamente nu a atins o semnificație statistică ($1,45 \pm 0,8$; $p = 0,0537$); tendința a fost în favoarea anamorelinului. Scorurile FAACT s-au îmbunătățit semnificativ timp de 12 săptămâni în grupurile cărora li s-a administrat anamorelin comparativ cu placebo (scorurile FAACT de $4,12 \pm 0,8$ comparativ cu $1,92 \pm 0,8$; $p = 0,0004$).

Tendențele de ameliorare în anumite subgrupuri de pacienți includ: 1) vârsta mai mică de 65 de ani; 2) utilizarea concomitentă de opioide; 3) ECOG 2 în săptămâna 9, 12; și 4) IMC $< 18,5$.

În general, studiul a arătat că tratamentul cu anamorelin timp de 12 săptămâni a fost bine tolerat și că terapia cu anamorelin a sporit masa non-lipidică și greutatea corporală, în timp ce a redus simptomele/îngrijorările legate de CACS (sindromul anorexic-cașectic indus de cancer) la pacienții cu NSCLC avansat cu cașexie. Aceste creșteri au fost foarte semnificative din punct de vedere statistic, și s-a dovedit că continuă să crească la expuneri mai lungi. Anamorelinul a stabilizat, de asemenea, simptomele/îngrijorările pacienților legate de oboseală pe parcursul celor 12 săptămâni de tratament pe lângă o diferență de tratament semnificativă statistic a simptomelor/îngrijorărilor de oboseală în săptămânile 9 și 12.

Exemplul 2

Clorhidrat de anamorelin în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici – cașexiei (NSCLC C): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de fază III pentru a evalua siguranța și eficacitatea clorhidratului de anamorelin la pacienții cu NSCLC-C (Romana 2)

Principalele caracteristici ale studiului Romana 2 sunt după cum urmează:

- PROIECTUL: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de fază 3 pentru a evalua siguranța și eficacitatea clorhidratului de anamorelin (anamorelinului) la pacienții cu NSCLC-cașexie (59 centre; 15 țări)
- OBIECTIVUL PRIMAR: Masa non-lipidică (LBM) cu DXA (absorbțimetrie bifotonică de raze X)
- OBIECTIVE SECUNDARE:
 - Principal: supraviețuire generală cumulativă, subdomeniul anorexie/cașexie, sub-domeniul oboseală, Evaluarea simplificată a poftei de mâncare (SEA), și Evaluarea simplificată a oboselii (SEF)
 - Alte: Greutatea corporală, supraviețuirea generală specifică studiului, indicele rezultatelor studiului FAACT/FACIT-F și scorurile totale, analize suplimentare ale masei non-lipidice
- OBIECTIVE EXPERIMENTALE: Scala de evaluare a foamei (HAS), Karnofsky (KPS), analizele respondenților; Farmacocinetica populațională (PK) la 90 de pacienți
- POPULAȚIA STUDIULUI: NSCLC avansat (stadiul III sau IV inoperabil) și cașexie ($\geq 5\%$ greutate corporală în 6 luni sau screeningul IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$)
- DIMENSIUNEA EȘANTIONULUI: 495 pacienți; raportul de randomizare 2:1 (anamorelin:placebo)
- DOZARE: placebo sau 100 mg de anamorelin timp de 12 săptămâni
- Evaluări de siguranță: Evenimente adverse (AE), laboratoare, indicii funcțiilor vitale, electrocardiografe.

Figura 7 constituie o reprezentare grafică a rezultatelor studiului primar de eficacitate (masa non-lipidică), în special schimbarea medie față de valoarea inițială în populația ITT cu privire la aceste obiective. Figura prezintă schimbările masei non-lipidice la pacienții care au primit placebo (PBO) față de anamorelin pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni. Pacienții care au primit anamorelin au prezentat creșteri mai mari a masei non-lipidice în raport cu pacienții care au primit placebo. Aceste rezultate sunt, de asemenea, reprezentate în tabelul 5 de mai jos.

Analiza schimbării față de valoarea inițială pe parcursul a 12 săptămâni în masa non-lipidică - populația ITT

Tabelul 5

	<u>Masa non-lipidică</u>	
	Placebo (N=165)	100 mg anamorelin (N=330)
N*	157	321
Valoarea medie	-0,96	0,75
95% II (interval de încredere)	-1,27, -0,46	0,51, 1,00
Diferența dintre tratamente (anamorelin față de placebo)		
Valoarea medie	1,71	
Valoarea p**	<0,0001	

* Dimensiunea eșantionului ia în considerare și pe acei care au fost excluși din cauza valorilor inițiale lipsă și/sau datele de deces lipsă.

**Valoarea p este obținută din testul Wilcoxon al sumei rangurilor, luând în considerare valorile post-inițiale lipsă (adică, imputate), unde rangurile inferioare reprezintă rezultate mai rele. Ordinea clasamentului este determinată de schimbarea medie față de valoarea inițială a masei non-lipidice în săptămâna 6 și săptămâna 12 cu valori imputate, și, de asemenea, de data de supraviețuire.

După cum se arată în Figura 7 și Tabelul 5 de mai sus, la pacienții tratați cu anamorelin s-a observat o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic în masa non-lipidică (LBM). Acest lucru s-a referit la toate subgrupurile cu excepția acelor pacienți cu un IMC $\leq 18,5$ (care se poate datora unui eșantion foarte mic a subgrupului dat).

Principalele obiective secundare au fost măsurate în populația MITT, cu un rezumat succint al rezultatelor după cum urmează. Aceste rezultate sunt explicate detaliat în figurile și tabelele ce urmează.

În ceea ce privește măsurările calității vieții asociată cu sănătatea (HR-QoL), rezultatele din domeniul anorexie/cașexie al evaluării FAACT au arătat că anamorelinul oferă îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic și clinic ale îngrijorărilor pacientului legate de aceste aspecte. La pacienții din grupul anamorelin, de asemenea, s-au observat, îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic și clinic în ceea ce privește evaluarea SEA, care se axează pe senzația de sațietate precoce, poftă de mâncare, consumul de alimente și presiunea de a mânca din partea celorlalți. Evaluările HR-QoL referitor la oboseală, apatie și slăbiciune, măsurate de domeniul Oboseală al evaluării FACIT-F, au prezentat tendințe de ameliorare în subgrupurile specifice, care au primit tratament cu anamorelin, cum ar fi pacienții cu vârsta de 65 de ani și mai tineri, pacienții cu folosirea concomitentă de opioide, pacienții cu ECOG 2 și pacienții cu un IMC $\leq 18,5$. Pacienții din unele subgrupuri, în special pacienții care folosesc concomitent opioide și pacienții cu un IMC $\leq 18,5$, au avut, de asemenea, tendințe de ameliorare în ceea ce privește evaluarea SEF, care se axează pe senzații de oboseală și slăbiciune generală.

Figurile 8A-B constituie reprezentări grafice ale simptomelor și îngrijorărilor pacienților legate de cașexie măsurate cu subscorul anorexie/cașexie FAACT și scorul SEA, în special compararea schimbării în tratament față de valoarea inițială la fiecare vizită în populația MITT, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin (valorile p). Panoul A prezintă rezultatele pentru domeniul anorexie/cașexie al evaluării FAACT în populația MITT pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin (valorile p). La pacienții din grupul anamorelin s-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic și clinic în QoL legate de

- îngrijorările privind cașexia. Panoul B prezintă rezultatele pentru scorul SEA al evaluării FAACF în populația MITT pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin (valorile p). La pacienții din grupul anamorelin s-au observat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic și clinic în îngrijorările QoL măsurate cu SEA, cum ar fi ameliorări ale poftei de mâncare generale și consumului cantităților suficiente de hrană, și reducerea sațietății precoce și presiunii de a mânca din partea celorlalți. Rezultatele sunt, de asemenea, prezentate în tabelul 6 de mai jos. Datele prezentate derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte, care ia în considerare dependența dintre probabilitatea lipsei datelor și caracteristicile procesului de eliminare.

Analiza schimbării față de valoarea inițială în scorurile HR-QoL pe parcursul a 12 săptămâni - Populația MITT

Tabelul 6

	Domeniul anorexie/cașexie		Scorul SEA	
	Placebo (N=136)	100 mg anamorelin (N=268)	Placebo (N=136)	100 mg anamorelin (N=268)
N	133	266	133	266
Media celor mai mici pătrate (ES - eroare standard)	1,34 (1,032)	3,48 (0,944)	0,41 (0,435)	1,08 (0,400)
Diferența dintre tratamente (anamorelin față de placebo)				
Media celor mai mici pătrate (ES - eroare standard)	2,14 (0,676)		0,66 (0,283)	
95% II (interval de încredere)	(0,81- 3,47)		(0,11- 1,22)	
Valoarea p	0,0016		0,0192	

- * Notă: diferența minim importantă (MID) este ~3 puncte pentru domeniul anorexie/cașexie și ~ 1 punct pentru scorul SEA, și ambele au fost atinse cu tratamentul cu anamorelin pentru fiecare.

- Figurile 9A-B constituie reprezentări grafice ale simptomelor și îngrijorărilor pacienților legate de oboseală măsurate cu subscorul de oboseală FACIT-F și scorul SEA, în special compararea schimbării în tratament față de valoarea inițială la fiecare vizită în populația MITT, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin (valorile p). Panoul A reprezintă rezultatele pentru domeniul oboseală a evaluării FACIT-F în pacienții MITT pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin. După cum se poate vedea în acest panou, îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic în evaluare au fost prezente la pacienții tratați cu anamorelin comparativ cu cei tratați cu placebo. Subgrupurile de interes care au primit anamorelin au prezentat tendințe de ameliorare a nivelului de oboseală: alte informații cu privire la aceste subgrupuri sunt prezentate mai jos și în figurile 10A-D (descrise în continuare). Panoul B reprezintă rezultatele pentru scorul SEF al evaluării FACIT-F la pacienții MITT pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin. Aici a existat o tendință generală nesemnificativă de ameliorare în rândul pacienților tratați cu anamorelin în ceea ce privește reducerea stării de oboseală, reducerea senzației generale de slăbiciune și reducerea timpului petrecut în pat; și în subgrupuri au fost observate aceste tendințe de ameliorare. Îmbunătățiri specifice au fost observate în subgrupurile de pacienți, care au folosit concomitent opioide și pacienții cu un IMC $\leq$ 18,5. Datele prezentate în figurile 10A-D derivă dintr-un model de amestecuri de profiluri cu efecte mixte, care ia în considerare dependența dintre probabilitatea lipsei datelor și caracteristicile procesului de eliminare.

- Figurile 10A-D constituie reprezentări grafice ale rezultatelor pentru domeniul oboseală al evaluării FACIT-F pe parcursul perioadei de studiu de 12 săptămâni în subgrupuri specifice de pacienți MITT. În fiecare dintre aceste subgrupuri s-a observat o ameliorare în evaluare în rândul

pacienților tratați cu anamorelin comparativ cu pacienții din grupul cărora li s-a administrat placebo. Panoul A prezintă o ameliorare a scorului privind oboseala în evaluarea FACIT-F pe parcursul perioadei de studiu la pacienții cu vârsta mai mică de 65 de ani; în timp ce scorul oboselii a scăzut într-o anumită măsură după săptămâna 3, la pacienții din subgrupul de tratament nu s-a observat o scădere la fel de puternică a scorului ca la cei din grupul cu placebo, ceea ce indică o evaluare îmbunătățită a oboselii (adică, mai puțină oboseală și/sau slăbiciune) datorită tratamentului cu anamorelin. Panoul B prezintă rezultatele scorului privind oboseala în evaluarea FACIT-F la pacienții, care primeau concomitent opioide; și din nou, în timp ce scorul a scăzut într-o anumită măsură după săptămâna 3, la pacienții cărora li s-a administrat anamorelin nu s-a observat o scădere la fel de puternică a scorului ca la cei din grupul cu placebo, ceea ce indică din nou că tratamentul cu anamorelin duce la o evaluare îmbunătățită a oboselii (adică, mai puțină oboseală și/sau slăbiciune) în acest subgrup. Panoul C reprezintă rezultatele scorului la pacienții cu ECOG 2. În acest subgrup, tratamentul cu anamorelin a oferit o tendință generală de ameliorare a scorului FACIT-F, indicând că acești pacienți au avut mai puțină oboseală și/sau slăbiciune în raport cu cei din grupul cu placebo. Panoul D prezintă scorul privind oboseala în evaluarea FACIT-F la pacienții cu un IMC mai mic sau egal cu 18,5. Pacienții din acest subgrup, care au fost în grupul tratat cu anamorelin au menținut un scor constant după săptămâna 3, în timp ce cei din grupul cu placebo au avut o scădere constantă a scorului pe parcursul acestor săptămâni, ceea ce sugerează că pacienții din grupul cu anamorelin au avut mai puțină oboseală și/sau slăbiciune în raport cu cei din grupul cu placebo.

Principalele obiective secundare în populația MITT, împreună cu o succintă descriere a rezultatelor obiectivelor sunt rezumate mai jos. Figura 11 și tabelul 9 de mai jos prezintă date suplimentare privind schimbările greutatei corporale în populația dată.

Îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic și clinic a greutății corporale au fost observate la pacienții tratați cu anamorelin în raport cu cei care au primit placebo în populația MITT. În plus, s-a observat o ameliorare constantă a masei non-lipidice a pacienților tratați cu anamorelin. În cele din urmă, pacienții din grupul anamorelin au demonstrat o tendință de ameliorare a îngrijorărilor legate de cașexie conform schimbărilor FAACT TOI și scorului total. Nu s-a observat niciun beneficiu al anamorelinului în FACIT-F TOI și scorul total.

Figura 11 constituie o reprezentare grafică a schimbării în timp față de valoarea inițială a greutății corporale în populația MITT pe durata studiului, inclusiv semnificația statistică a oricăror diferențe în rezultatele obținute de la pacienții tratați cu placebo comparativ cu anamorelin (valorile p). La pacienții din grupul anamorelin s-a înregistrat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a greutății corporale pe parcursul a 12 săptămâni de studiu, majoritatea creșterii în greutate având loc până în săptămâna 3. Creșterea în greutate a fost menținută în grupul ce a primit anamorelin. Pacienții din grupul placebo au avut o tendință generală de scădere a creșterii în greutate.

Analiza schimbării greutății corporale pe parcursul a 12 săptămâni - populația MITT

Tabelul 7

Schimbarea generală față de valoarea inițială	Placebo (N=136)	100 mg anamorelin (N=268)
N	135	267
Media celor mai mici pătrate (ES - eroare standard)	-0,57 (0,438)	0,95 (0,386)
Diferența dintre tratamente (anamorelin față de placebo)		
Media celor mai mici pătrate (ES - eroare standard)		1,53 (0,327)
95% II (interval de încredere)		(0,89, 2,17)
Valoarea p		<0,0001

* Notă: greutatea corporală poate continua să crească odată cu continuarea tratamentului după 12 săptămâni (adică, valorile medii observate pentru schimbarea față de valoarea inițială până în săptămâna 3, 6, 9 și 12 pentru anamorelin au fost 1,11 kg, 1,37 kg, 1,76 kg și, respectiv, 1,91 kg).

În general, studiul Romana 2 a constatat că obiectivul primar al eficacității masei non-lipidice a arătat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0,0001$) la pacienții din grupul cărora i s-a administrat anamorelin în raport cu pacienții care au primit placebo.

- Evaluările calității vieții asociată cu sănătatea au arătat că tratamentul cu anamorelin a dus la îmbunătățirea calității vieții. Domeniul anorexie/cașexie din evaluarea FAACT și scorurile Evaluării simplificate a poftei de mâncare (SEA), cu ajutorul cărora s-au măsurat schimbările în poftă de mâncare, sațietatea precoce și consumul de alimente, au fost sporite semnificativ și au depășit pragurile de diferențiere minim importante, în timp ce FAACT TOI și scorurile totale au arătat tendințe de ameliorare pentru pacienții care au primit anamorelin comparativ cu cei din grupul placebo. Mai mult decât atât, pacienții din grupul de tratament cu anamorelin au demonstrat îmbunătățiri legate de anorexie-cașexie (pe baza evaluării FAACT) și poftă de mâncare sporită (pe baza evaluării SEA), care au fost semnificative din punct de vedere statistic și medical. Domeniul de oboseală din evaluarea FACIT-F și Evaluarea simplificată a oboselii (SEF), TOI și scorurile totale nu au fost diferite din punct de vedere statistic de placebo, dar au fost observate tendințe generale de ameliorare în unele subgrupuri în urma tratamentului cu anamorelin. În mod specific, îmbunătățiri ale oboselii au fost observate la pacienții cu vârsta de 65 de ani și mai tineri, pacienții cu folosirea concomitentă de opioide, pacienții cu ECOG 2 și pacienții cu un $IMC \leq 18,5$.
- În conformitate cu schimbările absolute față de valoarea inițială în masa non-lipidică descrise mai sus, indicii procentului de schimbare a masei non-lipidice arată, de asemenea, o creștere constantă la pacienții tratați cu anamorelin și reducere la pacienții care au primit placebo.
- Figurile 13a și 13b ilustrează schimbarea față de valoarea inițială în timp în unele întrebări individuale din evaluarea FAACT, sațietatea precoce, în studiile Romana 1 și, respectiv, 2. Simptomele de sațietate precoce și poftă de mâncare s-au îmbunătățit în grupul anamorelin în studiul Romana 2. Studiul Romana 2, de asemenea, a demonstrat o îmbunătățire a îngrijorărilor legate de greutatea și imaginea corporală.
- În general, studiul Romana 2 arată că tratamentul cu anamorelin timp de 12 săptămâni a fost bine tolerat și că terapia cu anamorelin a sporit masa non-lipidică și greutatea corporală în timp ce a redus simptomele/îngrijorările CACS la pacienții cu NSCLC avansat cu cașexie. Aceste creșteri au fost foarte semnificative din punct de vedere statistic, și s-a dovedit că continuă să crească la expuneri mai lungi. În unele subgrupuri s-au observat îmbunătățiri ale evaluărilor privind oboseala.
- În prezenta cerere se face referință la diverse publicații. Descrierile acestor publicații în întregime sunt incluse ca referință în această cerere pentru a descrie mai complet stadiul tehnicii la care se referă prezenta invenție. Pentru specialiștii din domeniu va fi evident că diverse modificări și variații pot fi făcute în prezenta invenție fără a se îndepărta de la scopul sau esența invenției. Alte exemple de realizare a invenției vor fi evidente specialiștilor în domeniu din examinarea descrierii și punerea în practică a invenției descrise aici. Se intenționează ca descrierea și exemplele să fie examinate doar cu titlu de exemplificare, domeniul de aplicare adevărat și esența invenției fiind indicată în următoarele revendicări.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WO 2008124183 A1 2008.10.16
2. US 6303620 B1 2001.10.16
3. US 7994329 B2 2011.08.09
4. US 8394833 B2 2013.03.12
5. US 20050261201 A1 2005.11.24
6. WO 2013158874 A1 2013.10.24

(57) Revendicări:

1. Anamorelin pentru utilizare într-o metodă de tratament al oboselii rezultată din cașexia indusă de cancer la un pacient uman cu cancer, cașexia menționată fiind definită ca indice de masă corporală mai mic de 20 kg/m^2 , unde metoda menționată cuprinde administrarea zilnică a anamorelinului pacientului respectiv pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic.

2. Anamorelin pentru utilizare într-o metodă de îmbunătățire a calității vieții măsurată cu ajutorul evaluării FAACT în domeniul anorexie/cașexie la un pacient uman cu cancer, cașexia menționată fiind definită ca indice de masă corporală mai mic de 20 kg/m^2 , unde metoda menționată cuprinde administrarea zilnică a anamorelinului pacientului respectiv pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic.

3. Anamorelin pentru utilizare într-o metodă de creștere a masei corporale totale, masei non-lipidice și masei țesutului adipos la un pacient uman ce suferă de cașexie indusă de cancer, cașexia menționată fiind definită ca indice de masă corporală mai mic de 20 kg/m^2 , unde metoda menționată cuprinde administrarea zilnică a anamorelinului pacientului respectiv pe parcursul unei perioade de timp eficientă terapeutic.

4. Anamorelin pentru utilizare, conform revendicării 1, unde oboseala menționată este cauzată de depresie, anemie, sarcopenie, anorexie, malnutriție asociată cu vomă, chimio-toxicitate, consumul de opioide și/sau tulburările de somn.

5. Anamorelin pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-3, unde pacientul uman cu cancer sus-menționat suferă de cancer pulmonar cu celule non-mici, inoperabil, în stadiul III sau IV.

6. Anamorelin pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-3, unde anamorelinul menționat este de 100 mg de clorhidrat de anamorelin în funcție de greutatea sării.

7. Anamorelin pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-3, unde anamorelinul menționat este de 100 mg de clorhidrat de anamorelin în funcție de greutatea sării, administrat pe cale orală o dată pe zi, cel puțin, cu o oră înainte de prima masă.

8. Anamorelin pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-3, unde perioada de timp eficientă terapeutic sus-menționată constituie douăsprezece săptămâni.

9. Anamorelin pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-3, unde perioada de timp eficientă terapeutic sus-menționată este cuprinsă între 13 și 24 săptămâni.

10. Anamorelin pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-3, unde pacientul sus-menționat are un indice de performanță pe scala ECOG egal cu 2 sau mai mare.

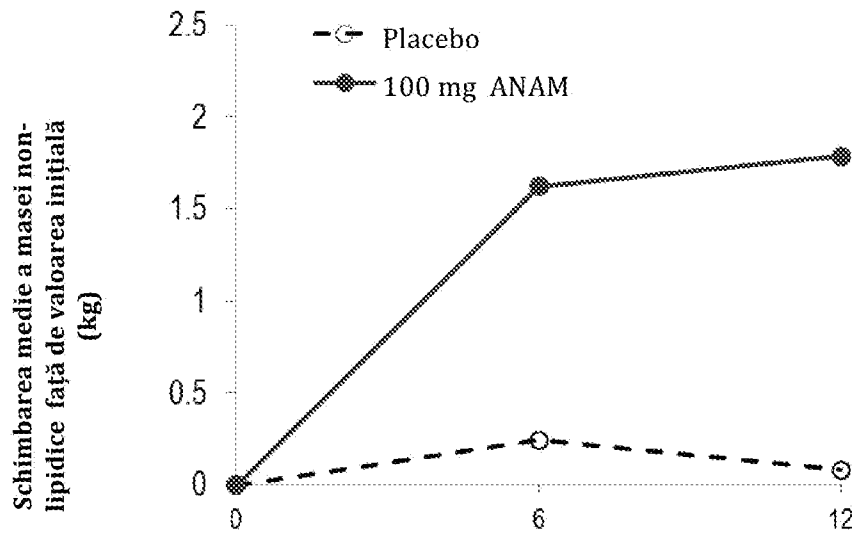
11. Anamorelin pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-3, unde pacientul sus-menționat are histologic o tumoră scuamoasă.

12. Anamorelin pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-3, unde cancerul sus-menționat a dat metastaze.

13. Anamorelin pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-3, unde pacientul sus-menționat nu primește chimioterapie sau radioterapie.

14. Anamorelin pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-3, unde pacientul sus-menționat primește chimioterapie sau radioterapie.

15. Anamorelin pentru utilizare, conform oricăreia din revendicările 1-3, unde pacientul sus-menționat primește opioide și/sau preparate antiemetice.



	Valoarea inițială	Săptămâna 6	Săptămâna 12
PBO:	156	127	101
anamorelin:	319	257	199

1`

Fig. 1

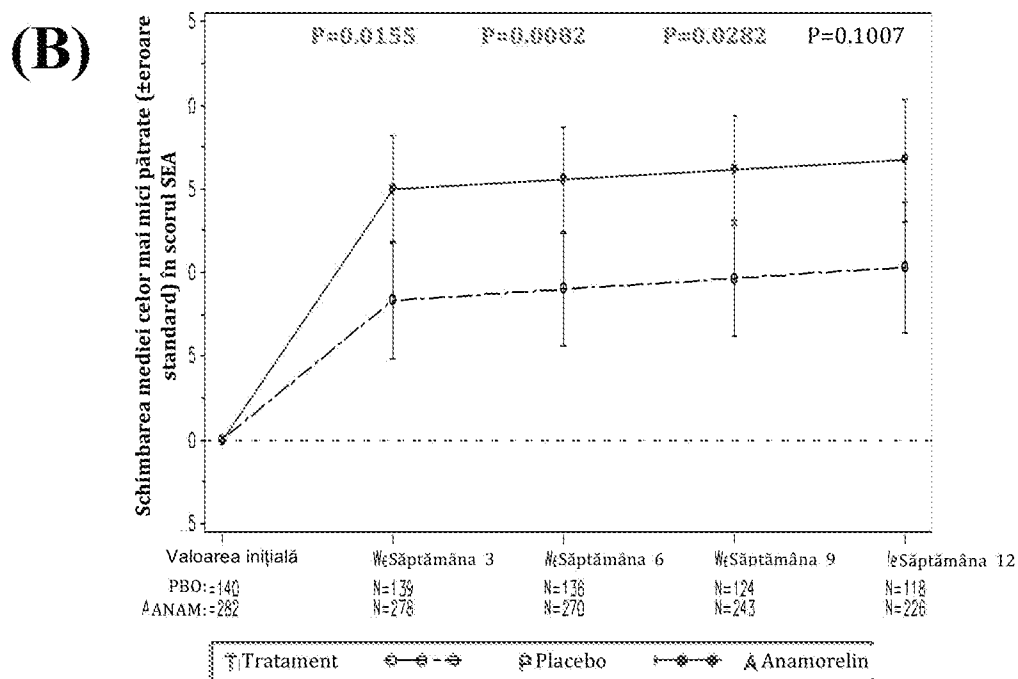
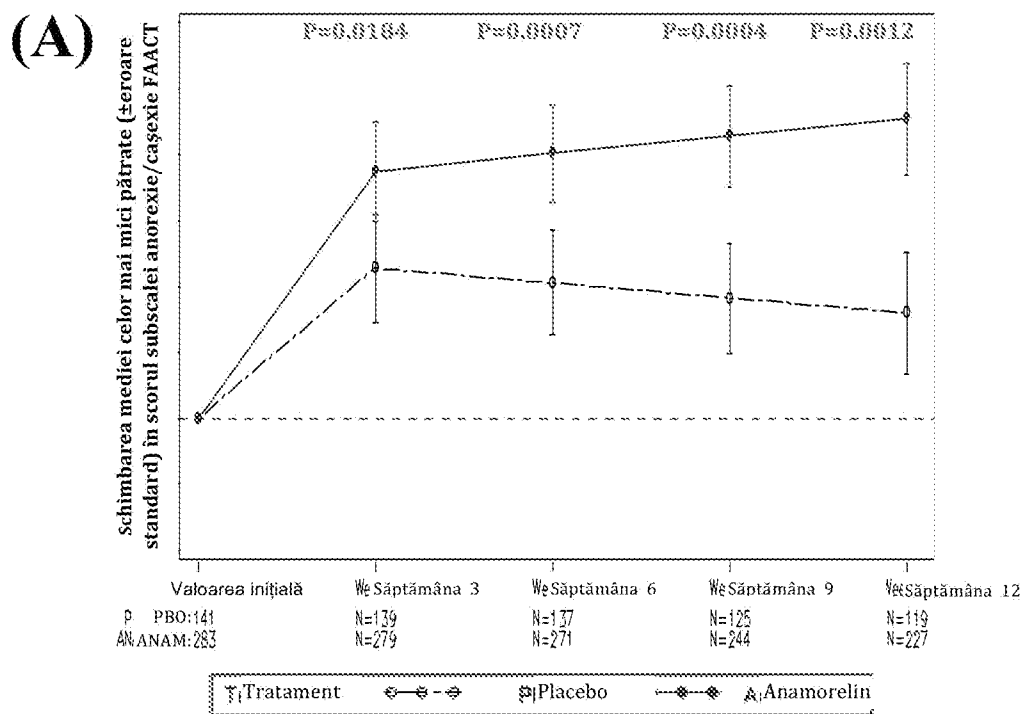
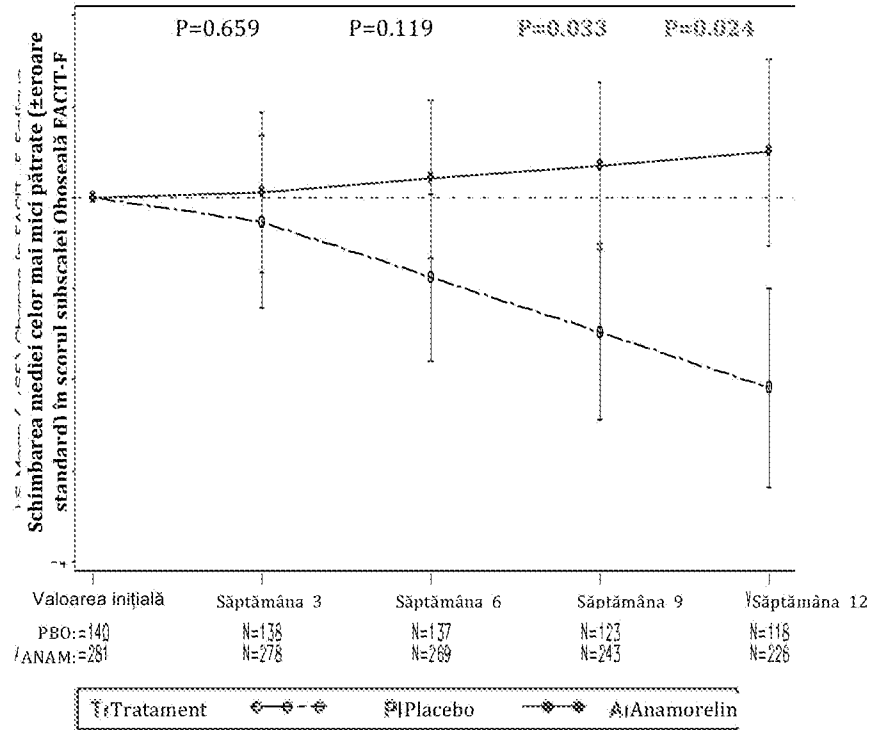


Fig. 2

(A)



(B)

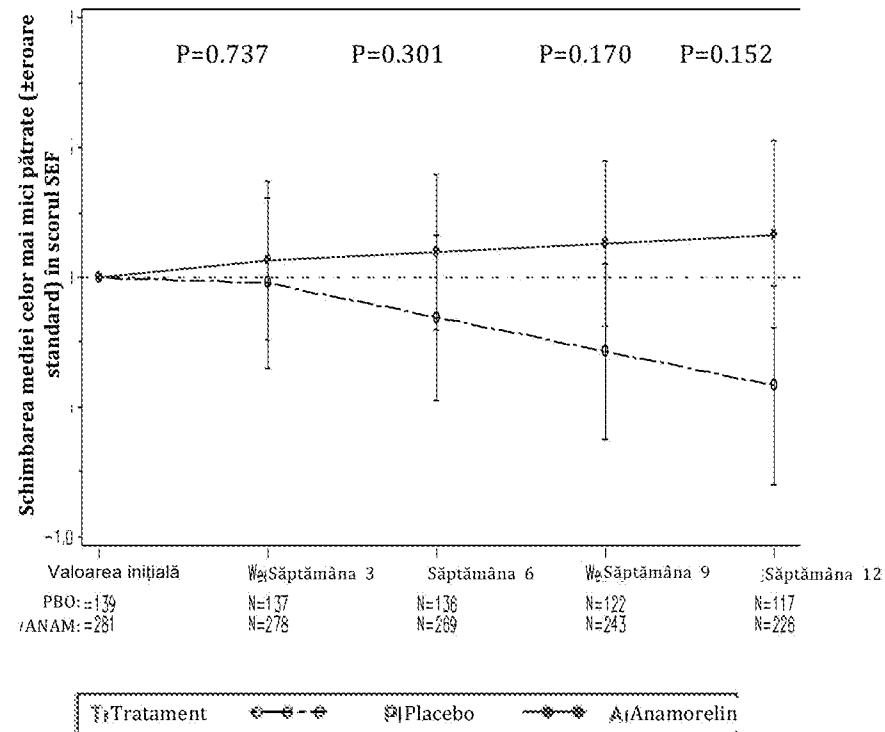


Fig. 3

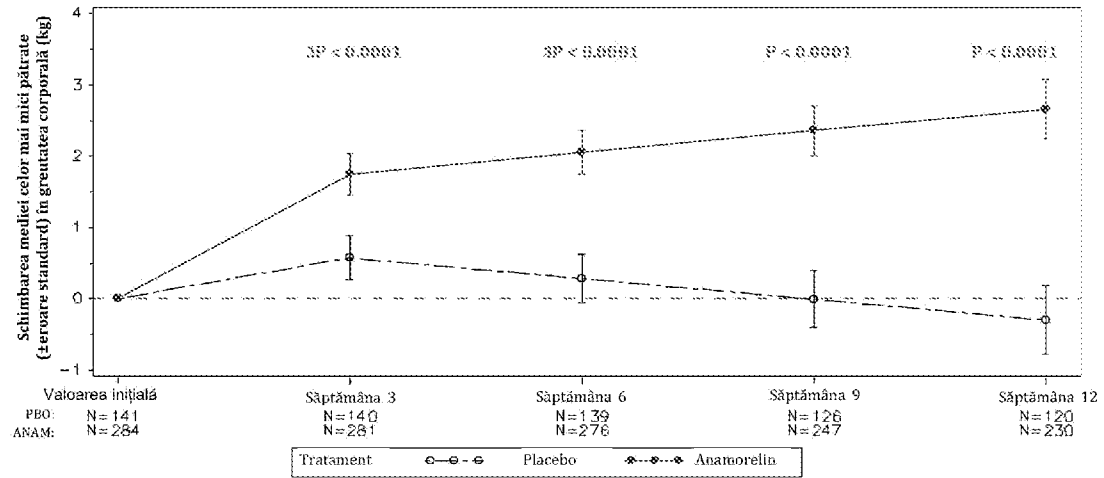
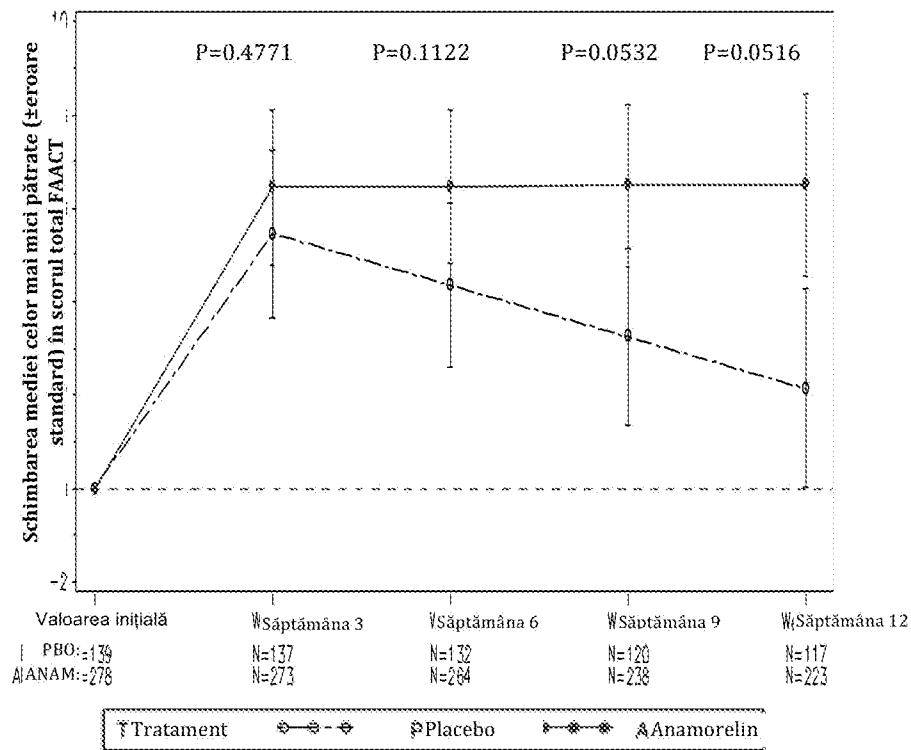


Fig. 4

(A)



(B)

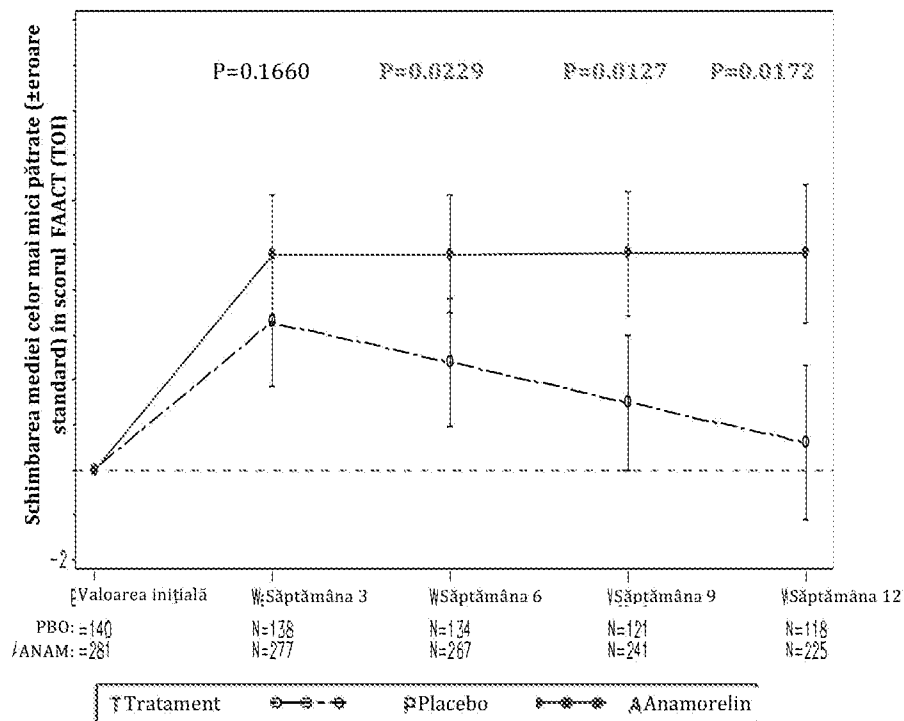
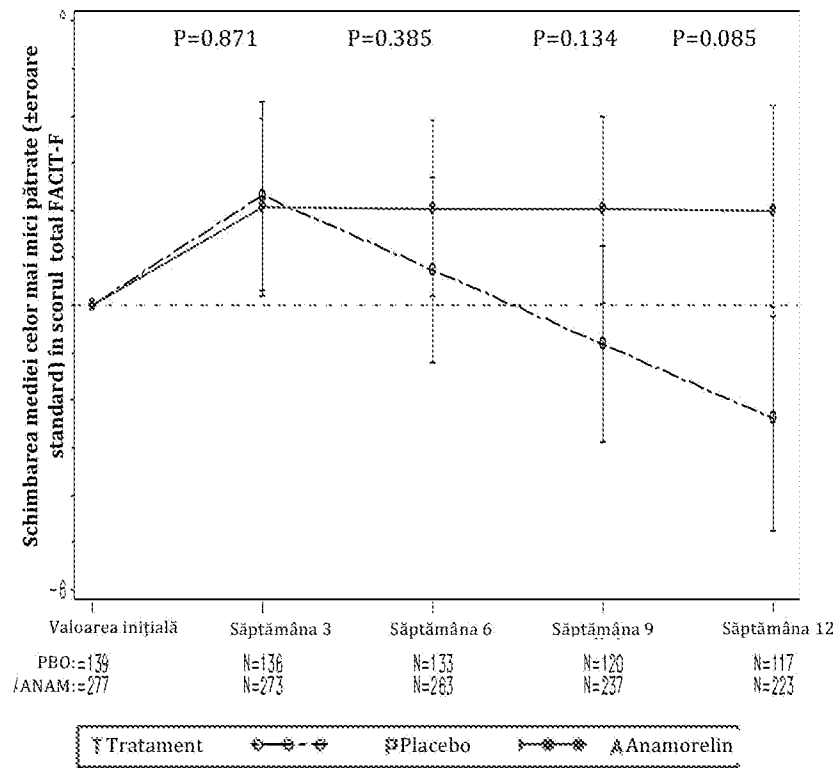


Fig. 5

(A)



(B)

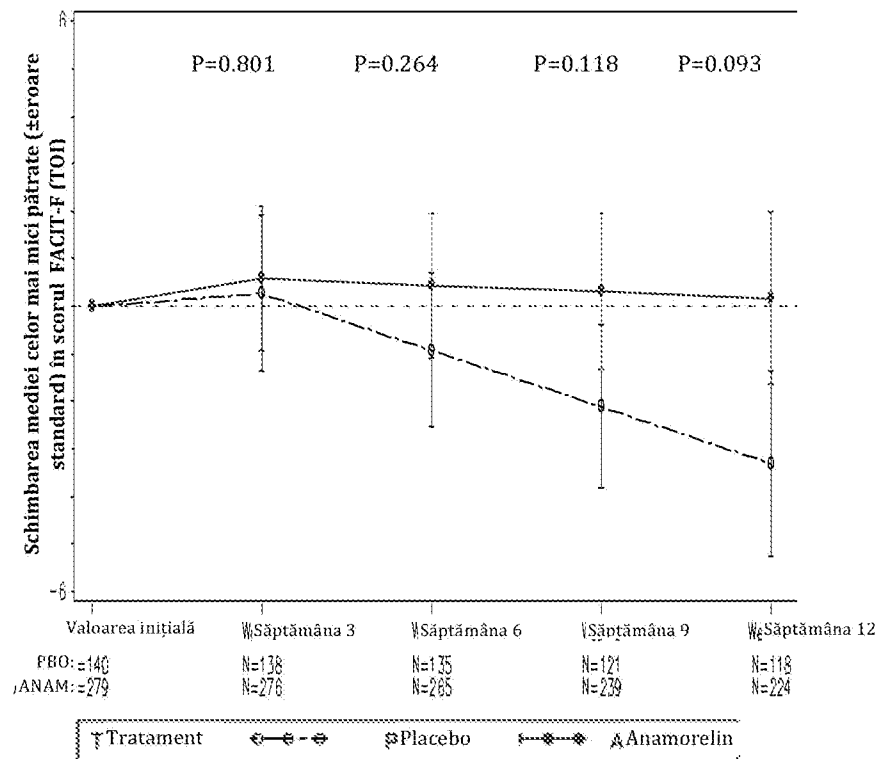


Fig. 6

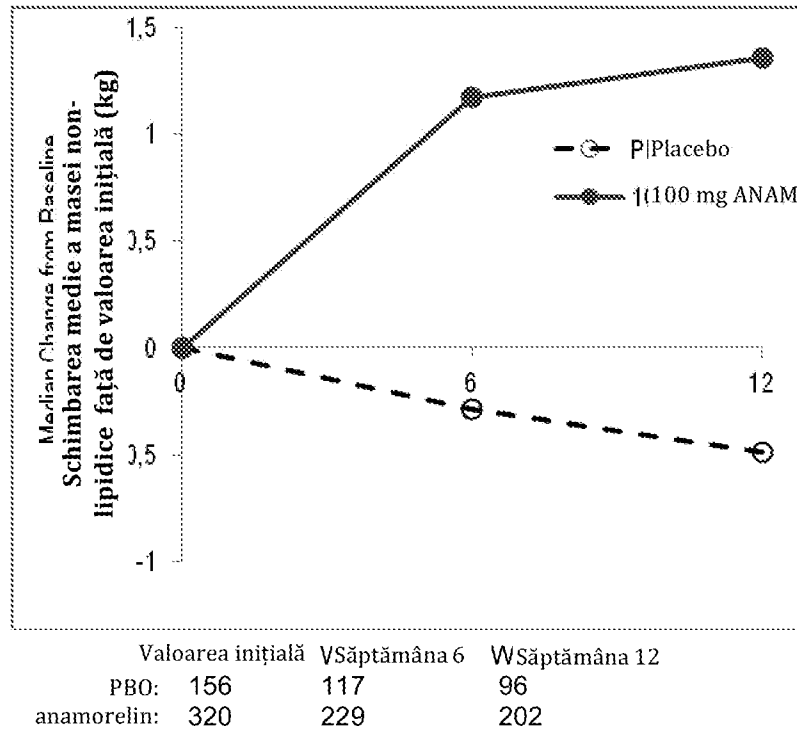


Fig. 7

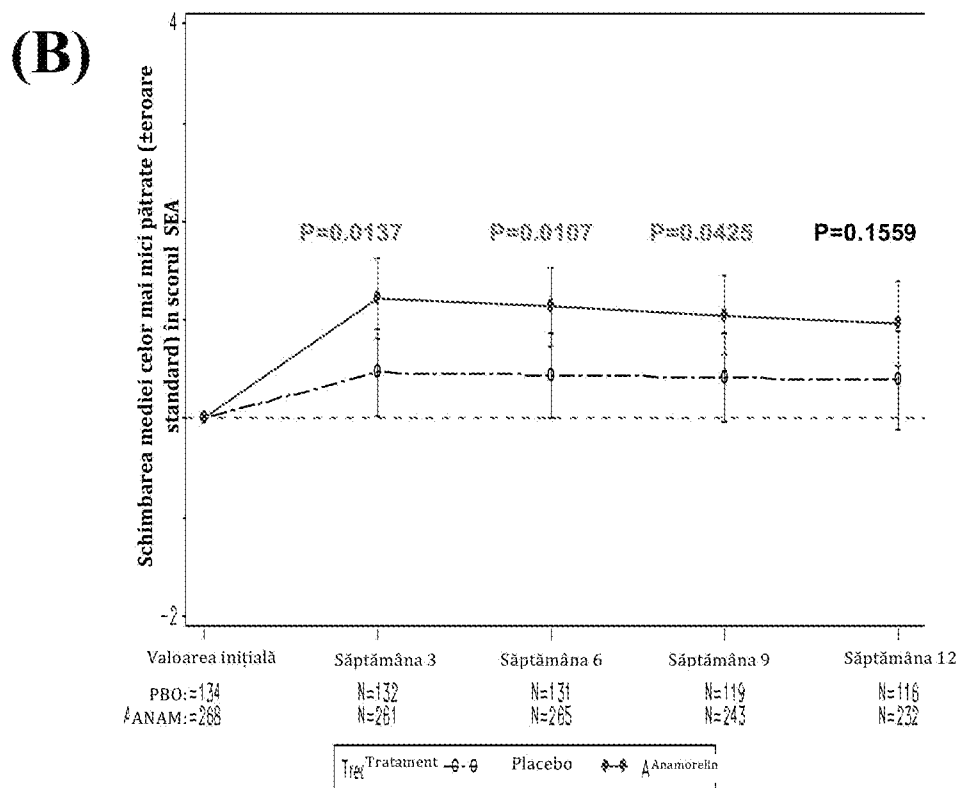
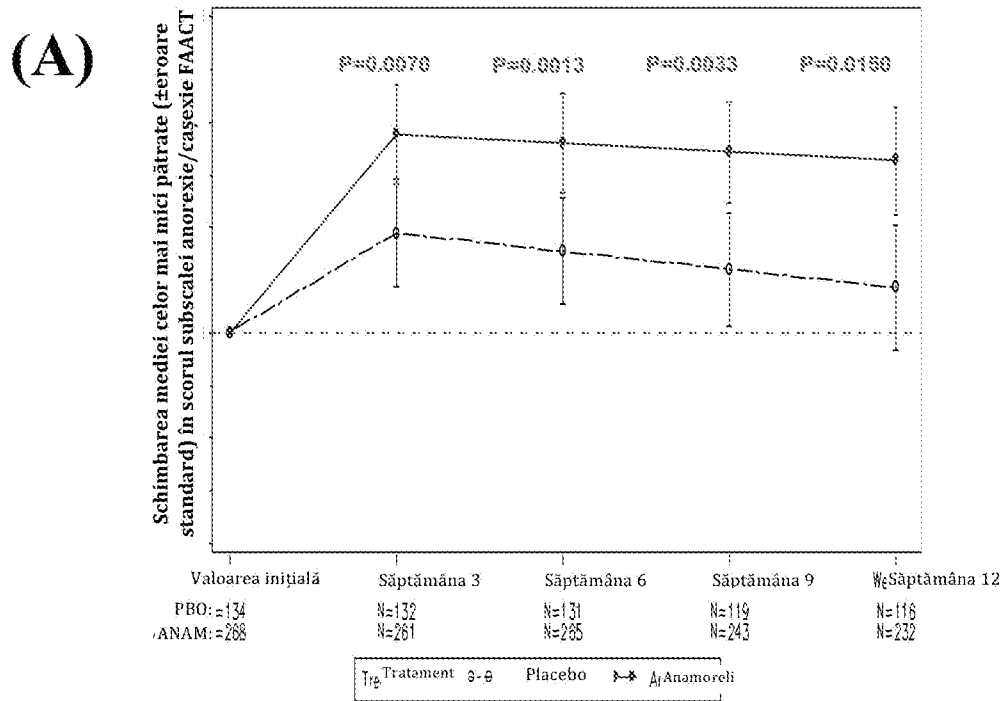
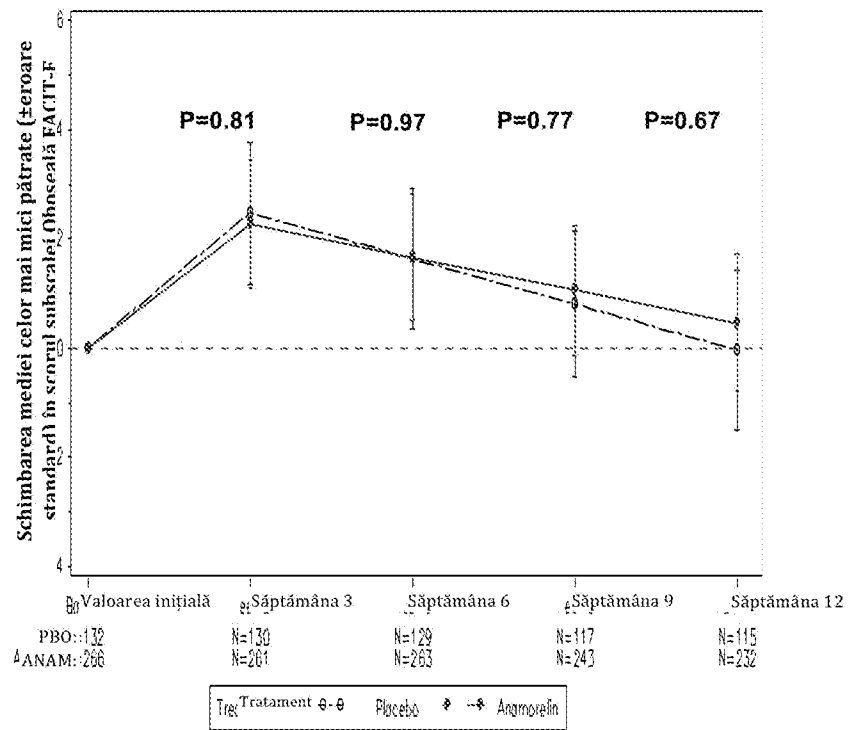


Fig. 8

(A)



(B)

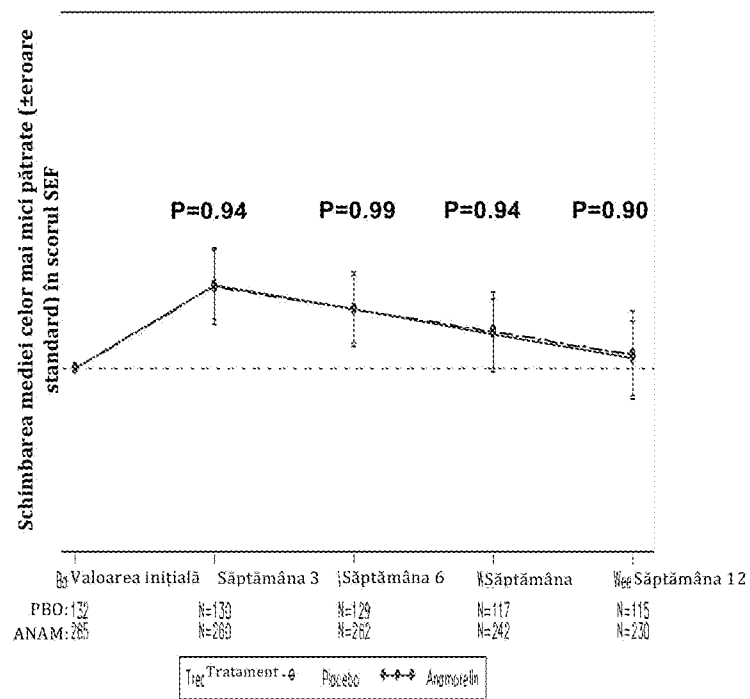


Fig. 9

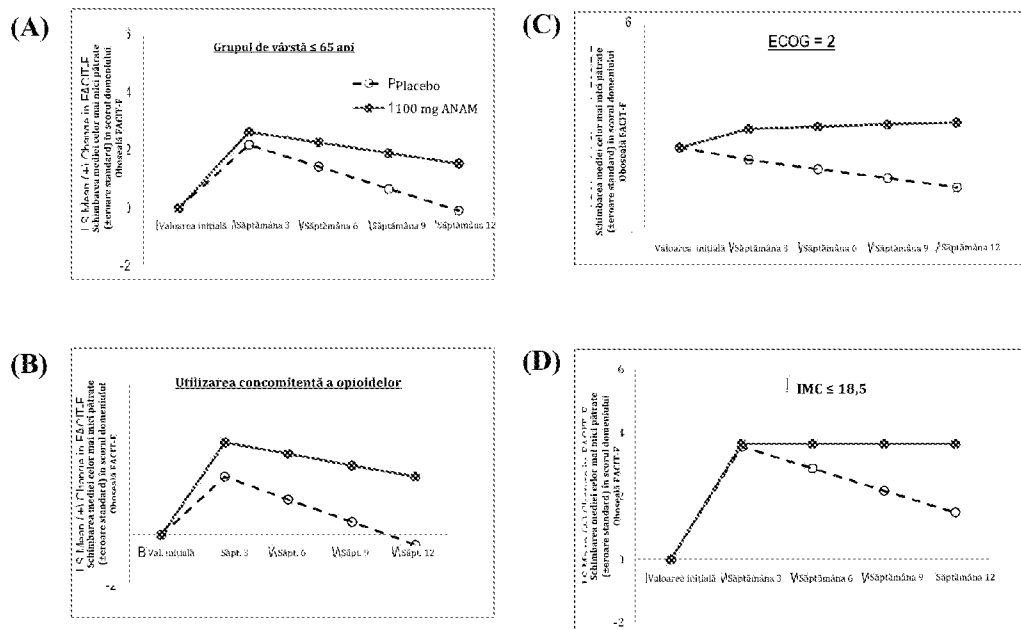


Fig. 10

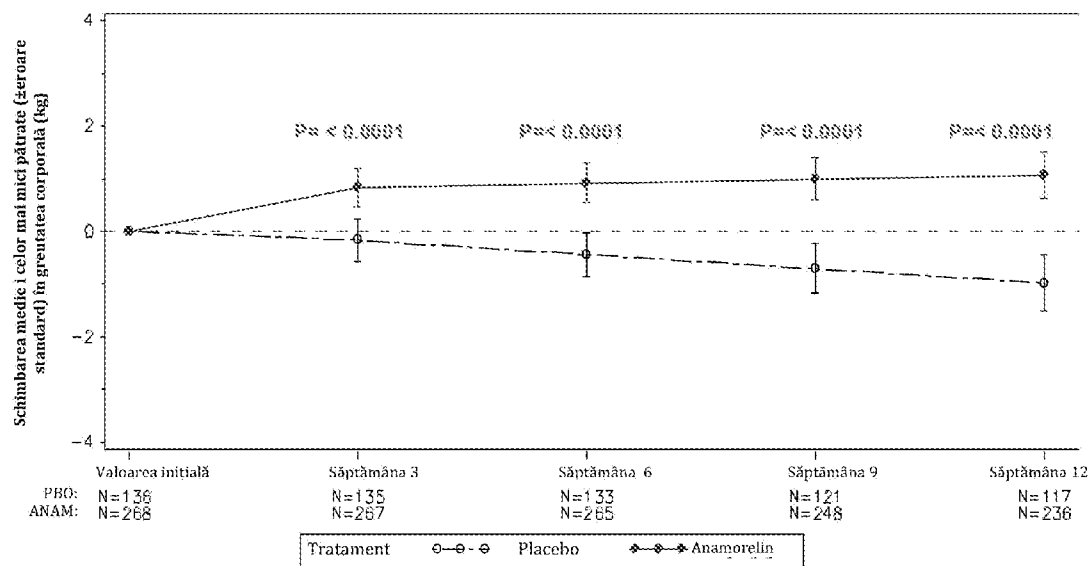
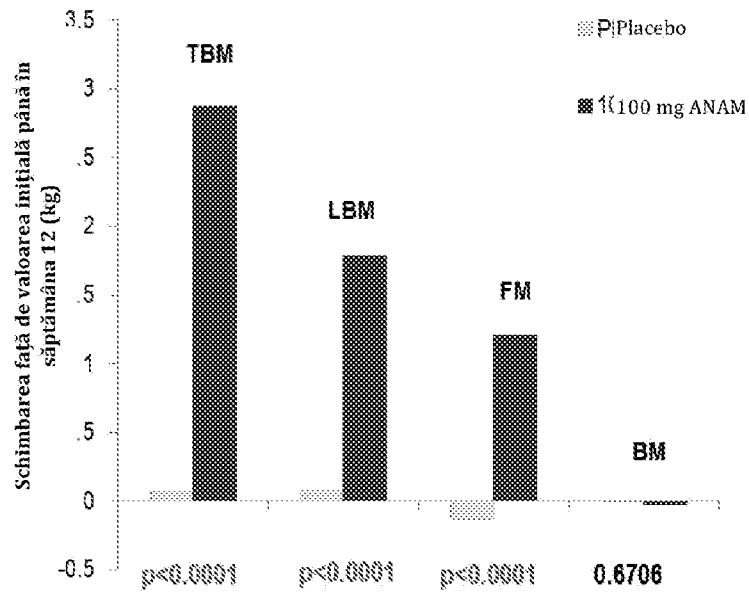


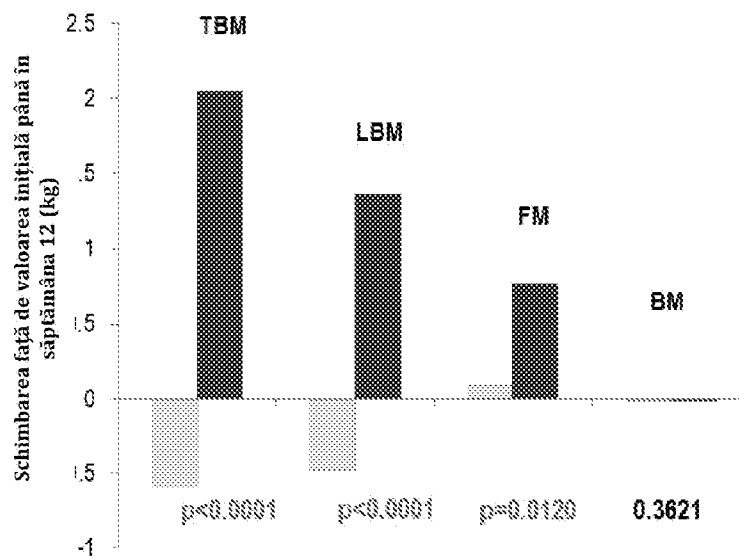
Fig. 11

(A)



TBM=masa corporală totală; LBM=masa corporală non-lipidică; FM= masa țesutului adipos; BM=masa osoasă

(B)



TBM=masa corporală totală; LBM=masa corporală non-lipidică; FM= masa țesutului adipos; BM=masa osoasă

Fig. 12

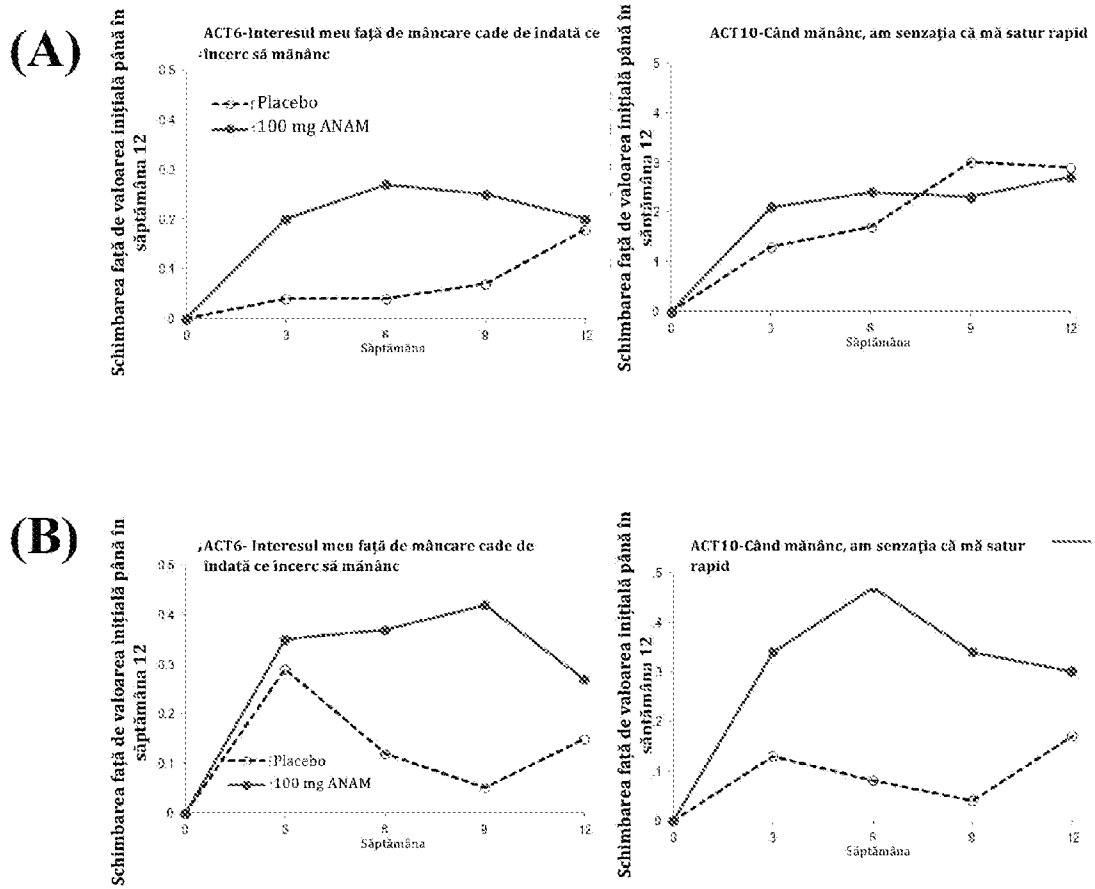


Fig. 13

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2017 0025 (32) Data de prioritate recunoscută: 2014.09.04
 (22) Data depozit: 2015.08.28 Raport de documentare internațională: ☒ da
 (85) Data deschiderii fazei naționale: 2017.03.09
 (86) Cerere internațională: PCT/US2015/047435, 2015.08.28
 (87) Publicarea cererii internaționale: WO 2016/036598 A1, 2016.03.10
 (71) Solicitant: **HELSINN HEALTHCARE SA, CH**
 (54) **Titlul: Tratamente terapeutice pe bază de anamorelin**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl: A61K 31/454** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): **Int.Cl: A61K 31/454** (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

anamorelin, cașexie, cancer pulmonar

"Worldwide" (Espacenet): Int.Cl: A61K 31/454 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

anamorelin, cachexia, lung cancer

EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: A61K 31/454 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

анаморелин, кахексия, рак легкого

SU (certificate de autor): Int.Cl: A61K 31/454 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

анаморелин, кахексия, рак легкого

Patsearch –Int.Cl: A61K 31/454 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

anamorelin, cachexia, lung cancer

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	WO 2008124183 A1 2008.10.16	1-23
A, D	US 6303620 B1 2001.10.16	1-23
A, D	US 7994329 B2 2011.08.09	1-23
A, D	US 8394833 B2 2013.03.12	1-23
A, D	US 20050261201 A1 2005.11.24	1-23
A, D, C	WO 2013158874 A1 2013.10.24	1-23
Y	US 2008/0207640 A1 2008.08.28	1-23

Y	WO 2005/014032 A2 2005.02.17	1-23
Y	US 2007/0004638 A1 2007.01.04	1-23
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării 2020.07.11		
Examinator GROSU Petru		