



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120765** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 3/00
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2017 02308**
(22) Дата подання заявки: **28.08.2015**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.02.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/045,976**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **04.09.2014**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.11.2017, Бюл.№ 21**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.02.2020, Бюл.№ 3**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2015/047435, 28.08.2015**

(72) Винахідник(и):
**Манн Вільям (US),
Френд Джон (US),
Польвіно Вільям (US),
Аллен Сюзан (US),
Лю Мін (US),
Дуус Елізабет (US),
Джорджіно Рубен (CH),
Бароні Енріко (IT)**
(73) Власник(и):
**ХЕЛСІНН ХЕЛСКЕА СА,
Via Pian Scairola 9, CH-6912
Lugano/Pazzallo, Switzerland (CH)**
(74) Представник:
**Петров Андрій Володимирович, реєстр.
№139**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
SUMBUL ALI ET AL, "Clinical development of ghrelin axis-derived molecules for cancer cachexia treatment", CURRENT OPINION IN SUPPORTIVE AND PALLIATIVE CARE, (20131101), vol. 7, no. 4, pages 368 - 375, XP055308628
JOSE M GARCIA ET AL, "Effects of the ghrelin receptor agonist anamorelin on lean body mass in cancer patients with cachexia; results from a Phase II randomized, double blind, multicenter study", CANCER & METABOLISM, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, (20140528), vol. 2, no. Suppl 1, page P19, XP021187042
ABERNETHY A. P. et al., "Anamorelin for the treatment of cancer anorexia-cachexia: Baseline characteristics from three phase III clinical trials (the ROMANA program)", 50th Annual Meeting of the American -Society-of-Clinical-Oncology Location: Chicago, IL , Journal of Clinical Oncology, (20140520), vol. 32, no. 15, page e20694, XP008184589
US 2008/0207640 A1, 28.08.2008

UA 120765 C2

(54) ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ НА ОСНОВІ АНАМОРЕЛІНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується застосування анамореліну для лікування втоми, що розвивається внаслідок кахексії при злоякісному новоутворенні, для поліпшення якості життя у пацієнта-людини зі

злоякісним новоутворенням, для підвищення загальної маси тіла, безжирової маси тіла та жирової маси у пацієнта-людини, що страждає від кахексії при злоякісному новоутворенні, причому зазначена кахексія визначається як індекс маси тіла менше 20 кг/м^2 , де зазначене застосування включає введення зазначеному пацієнтові анамореліну на щоденній основі протягом терапевтично ефективного періоду часу.

ГАЛУЗЬ, ДО ЯКОЇ ВІДНОСИТЬСЯ ВІНАХІД

Даний винахід відноситься до фармацевтичного лікування при використанні анамореліну, а також до лікування станів та розладів, асоційованих з раковою кахексією.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

5 Ракова кахексія, яка часто згадується як синдром ракової анорексії-кахексії (CACS), являє собою багатфакторний стан з високим переважанням при недрібноклітинному раку легень (NSCLC). Ракова кахексія характеризується зменшенням маси тіла (в основному безжирової маси тіла, LBM) та асоціюється з погіршенням захворюваності та виживання. Стандартні ефективні методи лікування відсутні, незважаючи на те, що анаморелін був продемонстрований як перспективний для лікування у цій галузі. Анаморелін являє собою новий селективний агоніст рецептора греліну з активністю підвищення апетиту та анаболічною активністю.

10 Стандартна терапія не за схваленими показаннями для ракової кахексії являє собою мегестрол ацетат, який був схвалений для підвищення апетиту та запобігання втрати ваги у хворих на СНІД. Проте мегестрол був продемонстрований як такий, що тільки підвищує масу тіла та вміст води у пацієнтів, але не збільшує жирову масу або м'язову масу тіла.

15 Мегестрол ацетат також був продемонстрований для поліпшення якості життя у пацієнтів з раковою кахексією. Lesniak та ін. провели систематичний огляд клінічних випробувань при використанні мегестрола ацетату та повідомили наступне: "Грунтуючись на систематичному огляді випробувань при використанні мегестролу ацетату у пацієнтів з синдромом ракової анорексії-кахексії, якість життя було оцінено при використанні різних шкал у 14 дослідженнях, та в 13 з 14 досліджень не було значущої різниці між пацієнтами, які отримували мегестролу ацетат, та тими, хто приймав плацебо, дронабінол, ейкозапентаєнову кислоту або глюкокортикоїди". Leśniak W1, Bała M, Jaeschke R, Krzakowski M., Ефекти мегестролу ацетату у пацієнтів з синдромом ракової анорексії-кахексії - систематичний огляд та мета-аналіз. Pol Arch Med Wewn. 2008 листопад; 118 (11): 636-44.

20 Інші лікарські засоби також не змогли поліпшити якість життя у пацієнтів з раковою кахексією. Del Fabbro повідомив про подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження та вплив мелатоніну на апетит та інші симптоми у пацієнтів з прогресуючим раком та кахексією. Не спостерігалось відмінностей між групами мелатоніну та плацебо через 4 тижні стосовно ваги, складу тіла (включаючи безжирову масу тіла), показників симптомів та результатів щодо якості життя (виміряних при використанні FACIT-F та FAACT). Del Fabbro E1, Dev R, Hui D, Palmer L, Bruera E. Вплив мелатоніну на апетит та інші симптоми у пацієнтів з прогресуючим раком та кахексією: подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження. J Clin Oncol. 1 квітня 2013 року, 31 (10): 1271-6.

35 Енобосарм ((2S) -3- (4-ціанофенокси)-N-[4-ціано-3- (трифторометил)феніл]-2-гідрокси-2-метілпропанамід) (також є відомим як Остарин, GTx-024 та MK-2866) представляє собою досліджуваний селективний модулятор рецептора андрогену (SARM), що розробляється для таких станів, як виснаження м'язів та остеопороз. Dobs та ін. повідомляли про дані фази 2, які включали в себе деякі відомості стосовно якості життя, які вимірювали за допомогою FAACT/FACIT-F, але при цьому вони тільки порівнювали результати вимірювань з вихідними показниками в групах лікування, а не оцінювали активність у порівнянні з плацебо, що ускладнювало отримання будь-яких висновків. Dobs AS та ін. Вплив енобосарму на виснаження м'язів та фізичну функцію у хворих на рак: подвійне сліпе, рандомізоване, контрольоване дослідження фази 2. Dobs AS та ін., www.thelancet.com/oncology Опубліковано online 14 березня 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70055-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70055-X).

45 Garcia та Polvino провели дослідження фази I (одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе та плацебо-контрольоване дослідження), в якому здорові суб'єкти були розділені на три групи. Garcia, JM, Polvino, WJ Вплив на масу тіла та безпеку RC-1 291, нового перорального міметика греліну та стимулятора секреції гормону росту: результати фази I рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження з множинними дозами у здорових добровольців, Oncologist, 2007; 12: 594-500. Перша група отримувала плацебо або 25 мг анамореліну один раз на добу протягом 5 днів. Друга група отримувала анаморелін у дозі 25 мг два рази на добу або у дозі 50 мг один раз на добу протягом 6 днів, а потім переходила до іншого режиму дозування протягом 5 днів; три пацієнта з цієї групи отримували плацебо для всіх 11 доз для підтримання подвійної анонімності. Третя група отримувала плацебо або 75 мг анамореліну один раз на добу протягом 6 днів. Суб'єкти, які отримували анаморелін в дозах 50 або 75 мг, мали значне збільшення маси тіла в залежності від дози через 6 днів у порівнянні із групою плацебо, причому найбільше збільшення спостерігалось при щоденному прийомі дози. Середнє збільшення маси тіла в порівнянні з вихідним рівнем після введення 50 мг (один раз на добу або вигляді розділеної дози) або 75 мг анамореліну один раз на добу було значущим у порівнянні з плацебо.

У подальшому дослідженні Garcia та Polvino був описаний вплив анамореліну на рівні гормону росту (GH) у здорових людей, а також його вплив на інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), білок 3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-3), сироваткові профілі гормонів та вуглеводний обмін. Garcia, J.M., Polvino, W.J. Фармакодинамічні гормональні ефекти анамореліну, нового перорального міметика греліну та стимулятора секреції гормону росту у здорових добровольців, *Growth Horm IGF Res* 2009; 19: 267-73. У цьому дослідженні (одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе та плацебо-контрольоване дослідження) використовували ті ж самі групи дозування, що й у попередньому дослідженні (тобто одна група отримувала плацебо або разову дозу 25 мг анамореліну один раз на добу, друга група отримувала плацебо або 25 мг анамореліну два рази на добу або 50 мг анамореліну один раз на добу протягом 6 днів, а потім переключалася на інший режим прийому протягом 5 днів, а третя група отримувала плацебо або 75 мг анамореліну один раз на добу). Усі дози анамореліну значно підвищували рівні GH та IGF-1, особливо 50 мг у вигляді одноразової дози та доза 75 мг; розділена доза 50 мг показала збільшення рівнів GH та IGF-1, але не в такій мірі, як одноразова доза 50 мг. Крім того, значне збільшення маси тіла спостерігалось в групах, які отримували дозу 50 мг (одноразова або розділена доза) та дозу 75 мг. Збільшення маси тіла корелювало зі збільшенням рівнів IGF-1.

Потім Garcia та ін. провели пілотне дослідження (багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження) лікування при використанні анамореліну у пацієнтів з різними видами раку та кахексії, в яких ненавмисна втрата маси тіла перевищувала 5 % за попередні 6 місяців, очікувана тривалість життя складала більше 3 місяців та стан працездатності у відповідності з Східною кооперативною онкологічною групою (ECOG) становили 0-2. Garcia, J.M., Friend, J., Allen, S. Терапевтичний потенціал анамореліну, нового перорального міметика греліну у пацієнтів з раковою кахексією: багатоцентрове рандомізоване, подвійне сліпе, перехресне, пілотне дослідження, *Support Care Cancer*, 2013; 21: 129-37. Одноразову дозу 50 мг анамореліну або плацебо вводили один раз на добу протягом періоду дослідження, після чого виведення препарату з організму проводили протягом 3-7 днів, а після цього проводили лікування. Оцінки дослідження включали вагу тіла, апетит, споживання їжі, рівні гормону росту (GH) та оцінку симптомів у пацієнтів (за шкалою оцінки симптомів Андерсона (ASAS), функціональну оцінку терапії хронічних захворювань з додатковим доменом втоми (FACIT-F) та спосіб для визначення відновлення анорексії/кахексії Bristol-Myers, версія 7 з питаннями (BACRI-7)). Анаморелін значно збільшував масу тіла у порівнянні з плацебо. Рівні GH, IGF-1 та IGFBP-3 також значно підвищувалися при використанні анамореліну, особливо при визначенні середніх концентрацій гормонів у сироватці. Споживання їжі збільшувалося, але незначним чином. Апетит, про який повідомляв пацієнт, значно покращувався при використанні анамореліну, як вимірювалось відповідно до ASAS; як було виміряно за допомогою BACRI-7, не було значущої різниці в апетиті серед груп лікування, хоча значно більше пацієнтів повідомляли про більше задоволення від їжі під час терапії при використанні анамореліну. Анаморелін також значно збільшував показники FACIT-F.

Garcia та ін. проводили дослідження фази II (багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження), яке тривало 12 тижнів та включало 81 пацієнта з різними видами раку з кахексією (втрата ваги тіла більше 5 % протягом попередніх 6 місяців), та показником ECOG 0-2. Garcia, J., Boccia, RV, Graham, C., Kumor, K., Polvino, W. Фаза II рандомізованого, плацебо-контрольованого, подвійного сліпого дослідження ефективності та безпеки RC-1291 (RC) для лікування ракової кахексії, *J Clin Oncol*, 2007; 25:18 (S): 9133. Пацієнти отримували або 50 мг анамореліну один раз на добу, або плацебо протягом 12-тижневого періоду дослідження, у процесі дослідження вимірювали якість життя (FACIT-F), втрату ваги, рівні IGF-1 та IGFBP-3.

Загальна та безжирова маса тіла значно збільшувалася у порівнянні з плацебо на 4 та 8 тижнях; величина збільшення була стабільною, починаючи з тижня 4 до 12 для загальної та безжирової маси тіла. Жирова маса зменшувалася більше у пацієнтів, які отримували плацебо, ніж у пацієнтів, які отримували анаморелін, хоча різниця не досягала статистичної значущості. Див. WO/2008/124183 Mann та Polvino. Цікаво зазначити, що не було помічено відповідного збільшення показників за шкалою ваги. Рівні IGF-1 та IGFBP-3 були значно збільшені на 4, 8 та 12 тижнях. Не було відзначено ніяких значних впливів на якість життя, вимірюного у відповідності із тестом FACIT-F. Проте оцінки ASAS були покращені. Дивись WO/2008/124183 Mann та Polvino.

Temel та ін. провели дослідження фази II (багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження), яке тривало 12 тижнів у 226 пацієнтів з прогресуючим недрібноклітинним раком легенів (NSCLC) та показником ECOG 0-1, які були кандидатами на

лікування карбоплатином/паклітакселом (з або без бевацизумабу). Temel J.B., S; Jain, M та ін. Ефективність та безпечність застосування анамореліну HCl у пацієнтів з NSCLC: результати рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багатоцентрового дослідження фази II, представленого на Європейському онкологічному конгресі 27 вересня - 1 жовтня 2013 року, Амстердам, Нідерланди; реферат № 1308. Пацієнтам давали 1 раз на добу дози 50 або 100 мг анамореліну або, відповідного, плацебо, а збільшення ваги та рівні IGFBP-3 вимірювалося у процесі дослідження. Група, яка отримувала 100 мг анамореліну, мала статистично значуще середнє збільшення ваги у порівнянні з вихідним рівнем до тижня 12. Терапія при використанні анамореліну приводила до статистично достовірного збільшення IGFBP-3 у порівнянні з плацебо. Анаморелін також покращував показники пацієнтів відповідно до шкали оцінки симптомів Андерсона (MDASI), яка вимірює тяжкість симптомів щодо повсякденного функціонування серед онкологічних хворих, незважаючи на те, що поліпшення не було значним.

Дослідження анамореліну при NSCLC, представлене на ASCO Quality Care 2013, містило результати окремих питань MDASI, включаючи відповідь на втому. Це дослідження було проведене тільки у пацієнтів з NSCLC, але не у пацієнтів з NSCLC, які страждають на кахексію. <http://meetinglibrary.asco.org/content/119980-140>.

Патент США №6330620 розкриває застосування нових сполук, включаючи анаморелін, для: зменшення кахексії внаслідок раку; лікування анорексії; регулювання споживання їжі; підвищення м'язової сили; лікування синдрому хронічної або гострої втоми та резистентності до інсуліну; лікування станів, які вимагають підвищених рівнів GH в плазмі крові; лікування пацієнтів з ослабленим імунітетом; та лікування кардіоміопатії, серцевої недостатності, порушення серцевої функції та інфаркту міокарда.

У патенті США №7994329 розкривається використання агоністів рецептора 1A засобу, що підсилює секрецію соматотропного гормону (GHSR 1A), для застосування в лікарських засобах для регулювання споживання їжі, індексу маси тіла (BMI) та лікування анорексії, діабету типу II та виснаження, пов'язаного з різними захворюваннями та станами.

У патенті США №8394833 розкривається застосування анамореліну для зменшення нудоти, лікування блювання, а також оцінюється якість життя, як визначається відповідно до ASAS (оцінка тяжкості від 1 до 10 таких симптомів, як: біль, втома, нудота, депресія, тривожність, сонливість, задишка, апетит, сон та відчуття гарного самопочуття), а також використання секреторних гормонів росту для підвищення апетиту, ваги тіла та рівнів IGF-1.

У публікації US №2005/0261201 розкрито застосування засобів, що підсилюють секрецію соматотропного гормону, для зниження рівня С-реактивного білка у пацієнта, що страждає на кахексію, анорексію, синдром хронічної втоми, діабет та метастази пухлин, а також для індукції секреції GH та IGF-1, та їх застосування у лікуванні пацієнта, який мав або який має ризик судинного захворювання, такого як інфаркт міокарда.

У WO/2013/158874 описано застосування анамореліну HCl для лікування пов'язаної з раком кахексії та станів, які вимагають підвищених рівнів GH у плазмі крові, а також використання засобів, які посилюють секрецію соматотропного гормону, для підвищення апетиту та маси тіла.

У жодній з цих патентних публікацій не розкривається використання анамореліну для лікування почуття швидкого насичення або втоми, що виникають в результаті кахексії, або для збільшення часу виживання невиліковних ракових хворих. Вони також не розкривають поліпшення якості життя пацієнтів, що вимірюється по відношенню до анорексії/кахексії, при функціональній оцінці терапії анорексії/кахексії (FAACT), що вимірює фізичне та функціональне благополуччя, а також конкретні проблеми, пов'язані з анорексією та кахексією, при використанні питань, що стосуються ваги тіла/зовнішнього вигляду, апетиту, споживання їжі, блювання, почуття швидкого насичення та болю у шлунку.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВИНАХОДУ

Винахідники згідно з даним винаходом розробили кілька способів лікування розладів та станів, пов'язаних з раковою кахексією, при використанні анамореліну. Перший принциповий варіант здійснення відноситься до унікального стану пацієнтів, що мають цей стан, та дивної здатності анамореліну збільшувати безжирову масу тіла у цій популяції. У цьому варіанті здійснення винахід забезпечує спосіб лікування кахексії у пацієнта, який представляє собою людину, що страждає на рак, що включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективною кількістю анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу.

В іншому варіанті здійснення винахід забезпечує спосіб лікування кахексії в чітко визначених групах пацієнтів, таких, як ракові пацієнти, що являють собою людину, які страждають від неоперабельного недрібноклітинного раку легень III або IV стадії та кахексії, як визначається втратою маси тіла, більшою чи рівною 5 % за попередні 6 місяців, або індексом маси тіла

менше 20 кг/м², за рахунок збільшення безжирової маси тіла зазначеного пацієнта, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу.

Інший варіант здійснення винаходу відноситься до несподіваної здатності анамореліну усувати почуття швидкого насичення, що зазвичай має місце при раковій кахексії, та інших пов'язаних з нею станів. У цьому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування почуття швидкого насичення, що виникає в результаті ракової кахексії у людини, що страждає на рак, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу.

П'ятий основний варіант здійснення винаходу відноситься до застосування анамореліну для збільшення часу виживання ракових пацієнтів. У цьому варіанті здійснення винахід забезпечує спосіб збільшення часу виживання ракового пацієнта на термінальній стадії захворювання, що включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу.

Шостий основний варіант здійснення винаходу відноситься до застосування анамореліну для поліпшення специфічних показників якості життя у ракового хворого, що страждає на кахексію. У цьому варіанті здійснення винахід забезпечує спосіб поліпшення якості життя, як вимірюється за допомогою FААСТ в домені анорексії/кахексії у людини, що страждає на рак, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу.

Сьомий основний варіант здійснення винаходу відноситься до застосування анамореліну для поліпшення різних показників маси тіла. У цьому варіанті здійснення винахід забезпечує спосіб збільшення загальної маси тіла, безжирової маси тіла та маси жиру у пацієнта, який являє собою людину, що страждає від ракової кахексії, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу. Збільшення маси жиру є особливо корисним, оскільки воно відображає збільшення збереженої енергії у цих часто слабких пацієнтів, що страждають від недоїдання.

Восьмий основний варіант здійснення винаходу відноситься до застосування анамореліну для поліпшення інших показників якості життя у пацієнтів з раковою кахексією. У цьому варіанті здійснення винахід забезпечує спосіб поліпшення якості життя пацієнта, який являє собою людину, що страждає на рак, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу, в якому поліпшення якості життя вимірюється за допомогою:

- FААСТ (загальний показник або ТОІ (загальний показник результату дослідження));
- SЕА показника;
- SЕF показника;
- FACIT-G (загальний показник або ТОІ); або
- FACIT-F (загальний показник або ТОІ).

У будь-якому з наведених вище основних варіантів здійснення введення переважно є пероральним. Крім того, введення переважно здійснюють один раз на добу. Додаткові переваги винаходу викладені частково в подальшому описі та частково будуть очевидними з опису або можуть бути вивчені при здійсненні винаходу. Переваги винаходу будуть реалізовані та досягнуті за допомогою елементів та комбінацій, що є конкретно зазначеними в представленій формулі винаходу. При цьому буде зрозуміло, що як приведений вище загальний опис, так і приведений нижче докладний опис, є представленими тільки для прикладу та пояснення, але не є обмежувачими для заявленого винаходу.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

Фіг. 1 являє собою графічне зображення результатів первинної ефективності (безжирова маса тіла) в показниках середньої зміни по відношенню до вихідних значень в популяції пацієнтів з метою лікування ("ITT") для пацієнтів, які отримують анаморелін та плацебо (РВО) у дослідженні Romaпa 1. Дані показують тільки спостережувані значення (тобто є відсутнім моделювання або умовні значення для відсутніх даних).

На Фіг. 2А-В наведене графічне представлення симптомів та скарг пацієнта, пов'язаних з кахексією, які вимірюються зміною показника за підшкалами анорексії/кахексії FААСТ та показника SЕА, зокрема, порівняння змін при лікуванні по відношенню до вихідних показників при кожному відвідуванні популяції пацієнтів з модифікованим наміром піддаватися лікуванню ("MITT"), які отримують анаморелін та плацебо у дослідженні Romaпa 1. Представлені дані взяті з різних результатів моделі, яка враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

Фіг. 3А-В є графічним представленням симптомів пацієнта та скарг, пов'язаних із втомою, які вимірюються зміною показника за підшкалами втоми FACIT-F та оцінки SEF, зокрема, шляхом порівняння зміни по відношенню до вихідного рівня при кожному візиті у популяції MITT у пацієнтів, які отримували анаморелін та плацебо в моделі дослідження Romana 1. Представлені дані взяті з різних результатів моделі, яка враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

Фіг. 4 є графічним представленням зміни по відношенню до початкових значень протягом періоду часу по відношенню до маси тіла в популяції MITT, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей у результатах лікування пацієнтів при використанні плацебо та анамореліну. Представлені дані взяті з різних результатів моделі, яка враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

Фіг. 5А-В є графічним представленням змін якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, по відношенню до вихідних значень у загальних показниках FААСТ та ТОІ (загальний показник результату дослідження) у популяції MITT у дослідженні Romana 1. Представлені дані взяті з різних результатів моделі, яка враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

На Фіг. 6А-В зображені графічні представлення зміни якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, по відношенню до вихідних значень в загальних показниках FACIT та ТОІ в популяції MITT в Romana 1. Представлені дані взяті з різних результатів моделі, яка враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

Фіг. 7 є графічним представленням результатів первинної ефективності (безжирова маса тіла) в показниках середньої величини зміни по відношенню до вихідних значень в популяції ITT для пацієнтів, які отримують анаморелін та плацебо (PBO) в Romana 2. Представлені дані являють собою тільки значення, які спостерігали (тобто, відсутнє моделювання або умовний розрахунок відсутніх даних).

На Фіг. 8А-В наведені графічні представлення симптомів та скарг, пов'язаних з кахексією, які вимірюються зміною за підшкалами анорексії/кахексії FААСТ та оцінкою SEA, зокрема, порівняння змін по відношенню до вихідного рівня при кожному візиті в популяції MITT у пацієнтів, які отримували анаморелін та плацебо в дослідженні Romana 2. Представлені дані взяті з різних результатів моделі, яка враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

На Фіг. 9А-В наведені графічні зображення симптомів пацієнта та скарг, пов'язаних з втомою, які вимірюються зміною за підшкалами втоми FACIT-F та показника SEF, зокрема, порівняння змін по відношенню до вихідного рівня при кожному візиті в популяції MITT у пацієнтів, які отримують анаморелін та плацебо в дослідженні Romana 2. Представлені дані взяті з різних результатів моделі, яка враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

Фіг. 10А-Д є графічними представленнями результатів для оцінки у відповідності з доменом втоми FACIT-F протягом 12-тижневого періоду дослідження в конкретних підгрупах пацієнтів MITT в Romana 2. Представлені дані взяті з різних результатів моделі, яка враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

На Фіг. 11 зображено графічне представлення змін рівня маси тіла в порівнянні з початковими показниками в популяції MITT в ході дослідження разом зі статистичною значущістю зміни (р-значення).

Фігури 12А-В являють собою гістограми, що зображують ефект введення 100 мг анамореліну на добу протягом 12 послідовних тижнів у порівнянні з двома окремими сліпими, плацебо-контрольованими дослідженнями загальної маси тіла, безжирової маси тіла, маси жиру та кісткової маси у хворих на рак (середнє значення в порівнянні з вихідним рівнем) в Romana 1 (12А) та Romana 2 (12В).

На Фіг. 13А та 13В показана зміна в порівнянні з вихідним рівнем протягом періоду часу стосовно окремих аспектів у відповідності з FААСТ, почуття раннього насичення в Romana 1 та 2, відповідно.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

Визначення та використання термінів

У цій заявці наводяться посилання на різні публікації. Розкриття цих публікацій у всій своїй повноті включено у дану заявку за допомогою посилання, щоб більш повно описати стан галузі техніки, до якої відноситься винахід. Посилання, що розкриваються, також індивідуально та конкретно включені як посилання у даний документ для матеріалу, що міститься в них, який обговорюється в реченні, в якому наводиться таке посилання.

Коли в даній заявці використовується форма однини "будь-який", "цей" або подібні терміни, вони будуть розумітися як такі, що включають вказівки на множину, якщо контекст явно не диктує інше. Так, наприклад, посилання на "вуглеводень" включає суміші двох або більше таких вуглеводнів тощо. Слово "або" або подібні терміни, які використовуються в даній заявці, означають будь-який з членів певного списку, а також включають в себе будь-яку комбінацію членів цього списку.

При використанні в цьому документі термін "близько" або "приблизно" буде компенсувати варіабельність, що допускається у фармацевтичній промисловості та є притаманною фармацевтичним продуктам, таку, як відмінності в твердості продукту та біодоступності завдяки відмінностям виробництва та залежне від часу розкладання продукту. Термін допускає будь-які відхилення, які у практиці фармацевтичних препаратів дозволяють оцінювати продукт як такий, що вважається фармацевтично еквівалентним або біоеквівалентним, або обидва, якщо цього вимагає контекст, від зазначеної сили заявленого продукту. Є зрозумілим, що всі числові значення, представлені в даному документі, можуть вживатися з терміном "приблизно".

В цьому описі та формулі винаходу термін "включає" та варіанти цього слова, такі як "який включає" та "який містить", означають "включаючи, але не обмежуючись цим", та не призначені для виключення, наприклад, інших добавок, компонентів, цілих чисел або етапів.

Коли діапазон значень може використовуватися для опису конкретного режиму, буде зрозумілим, що діапазон може бути визначений шляхом вибіркового поєднання будь-якого одного з нижнього діапазону змінних, описаного в описі, з будь-яким з значень верхнього діапазону змінних, описаних в описі, що є математично можливими.

У заявці, коли стандарт наводиться з посиланням на аналіз або методику, прийняту в даний час та таку, що застосовується в науковому співтоваристві, цей стандарт буде оцінюватися щодо аналізу або методології, як повідомляється в опублікованій літературі на 1 липня 2014 року.

Терміни "лікування" та "терапія" при використанні в даній заявці відносяться до медичного ведення пацієнта з наміром вилікувати, полегшити, стабілізувати або запобігти захворюванню, патологічному стану або розладу. Цей термін включає в себе активне лікування, тобто лікування, спрямоване саме на поліпшення щодо захворювання, патологічного стану або розладу, а також включає в себе каузальне лікування, тобто лікування, спрямоване на усунення причини асоційованого захворювання, патологічного стану або розладу. Крім того, цей термін включає паліативне лікування, тобто лікування, призначене для полегшення симптомів, а не для лікування захворювання, патологічного стану або розладу; профілактичне лікування, тобто лікування, спрямоване на мінімізацію або часткове, або повне інгібування розвитку асоційованого захворювання, патологічного стану або розладу; а також підтримуючу терапію, тобто лікування, яке використовується для доповнення іншої специфічної терапії, спрямованої на поліпшення асоційованого захворювання, патологічного стану або розладу.

Як використовується в даній заявці, термін "значущим чином" відноситься до рівня статистичної значущості. Рівень статистичного значущого може становити, наприклад, принаймні, $p < 0,05$, принаймні, $p < 0,01$, принаймні, $p < 0,005$ або, принаймні, $p < 0,001$. За відсутності вказівки на інше рівень статистичної значущості при згадуванні у заявці становить $p < 0,05$. Коли вимірюваний результат або ефект виражений або ідентифікований в даній заявці, то буде зрозумілим, що результат або ефект переважно оцінюється на основі його статистичної значущості щодо вихідних значень. Подібним чином, коли в даній заявці описується лікування, то буде зрозумілим, що лікування переважно показує ефективність до ступеня статистичної значущості.

Як використовується в даній заявці, термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості, достатньої для того, щоб викликати бажану біологічну відповідь. Терапевтично ефективна кількість або доза буде залежати від віку, статі та ваги пацієнта, а також медичного стану пацієнта на даний момент часу. Фахівець у даній галузі техніки зможе визначити відповідні дозування в залежності від цих та інших чинників на доповнення до цього опису.

"Фармацевтично прийнятний" означає такий, який є корисним при отриманні фармацевтичної композиції, який в загальному випадку є безпечним, нетоксичним або біологічно або іншим чином небажаним, та включає в себе ті, що є прийнятними для ветеринарного використання, а також для фармацевтичного використання людиною. "Фармацевтично прийнятні солі" означають солі, які є фармацевтично прийнятними, як визначено вище, та які мають бажану фармакологічну активність.

Коли вагу активного інгредієнта вказано без посилання на вільну основу або сіль активного інгредієнта, то слід розуміти, що вага може відноситися до ваги вільної основи або всієї солі.

"Кахексія" може бути визначена допомогою безлічі способів в будь-якому з основних варіантів здійснення або субваріантів здійснення даного винаходу. Зокрема, можуть використовуватися такі визначення:

- клінічний синдром, який характеризується одним або комбінацією наступних: анорексія, почуття швидкого насичення, втрата ваги, виснаження м'язової тканини, анемія та набряк, але переважно визначається 3, 4, 5 або усіма з цих станів:

- втрата ваги тіла, яка є більшою або дорівнює 5 %, в попередні 6 місяців та/або індекс маси тіла, який становить менше, ніж 20 кг/м².

- втрата ваги тіла, яка є більшою, ніж 2 %, у попередні 3 або 6 місяців з BMI < 20

- втрата ваги тіла > 2 % в попередні 3 або 6 місяців з апендикулярним індексом скелетних м'язів, який узгоджується з саркопенією (чоловіки < 7,26 кг/м²; жінки < 5,45 кг/м²)/

- багатофакторний синдром, який характеризується важкою втратою маси тіла, втратою жирів та м'язової маси та підвищеним катаболізмом білків з причини основного захворювання (захворювань).

Почуття швидкого насичення відноситься до схильності пацієнта відчувати почуття наповненості або ситості на ранньому етапі при вживанні їжі.

Втома зазвичай визначається як відчуття втоми, змученості або нестачі енергії. Втома також може бути визначена з точки зору балів при різних оцінках або при самооцінці, включаючи питання, призначені для ранжирування почуттів втоми, змученості або нестачі енергії.

Специфічні методи оцінки включають FACIT-F, який складається з 27 пунктів функціональної оцінки ракової терапії - загальна (FACT-G) та відповідно до підшкал втоми (також згадується в даній заявці як "домен втоми"), яка включає 13 питань, які можуть бути оцінені в балах 0-4, та вимірює сприйняття пацієнтом втоми та пов'язаних з анемією скарг. FACIT-F та FACT-G опитувальники описуються в: Функціональна оцінка системи вимірювання хронічної хвороби (FACIT): властивості, застосування та інтерпретація від Webster, K, Cella, D, та Yost, K, Результати здоров'я та якості життя, том 1, опубл. 2003; Manir, Indian J Palliat Care. 2012 травень-серпень; 18 (2): 109-116; та Minton O, Stone P. Систематичний огляд шкал, що використовуються для вимірювання пов'язаної з раком втоми (CRF). Ann Oncol. 2009 року; 20: 17-25. Підвищення оцінки пацієнта в процесі терапії вказує на поліпшення щодо стану стомлюваності.

Як було повідомлено Manir та ін., оцінка FACIT-F являє собою інструмент для визначення якості життя, який використовується для оцінки втоми, пов'язаної з лікуванням раку. Cella DF. Керівництво з функціональної оцінки різних шкал при терапії хронічної хвороби (FACIT). Версія 4. Evanston, Ill: Evanston Northwestern Healthcare. 1997. Він має хорошу надійність повторного тестування (r варіює від 0,82 до 0,92) та є чутливим до змін за період часу. Також було показано, що він має конвергентну та вибірку валидність. Керівництво з функціональної оцінки різних шкал при терапії хронічної хвороби (FACIT). Версія 4. Evanston, Ill: Evanston Northwestern Healthcare. 1997; Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Вимірювання втоми та інших пов'язаних з анемією симптомів при використанні системи вимірювання Функціональна оцінка протипухлинної терапії (FACT). J Pain Symptom Manage. 1997; 13: 63-74. [PubMed: 9095563]; Cella DF, Bonomi AE, Leslie WT, Von Roenn J, Tchekmeydian NS. Якість життя та здорове харчування. Вимірювання та взаємозв'язок. Oncology. 1993; 79 (доповн.): 105-11.

FACIT-F (версія 4) являє собою інструмент для самовизначення, який складається з 40 пунктів. Він включає базову шкалу Функціональної оцінки терапії раку - загальну (FACT-G), що складається з 27 пунктів, та ще одну додаткову з підшкалами (Втома) з 13 пунктів. Пункти FACT-G поділяються на чотири підшкали: а) Фізичне благополуччя (PWB) (7 пунктів), b) Соціальне/сімейне благополуччя (SWB) (7 пунктів), c) Емоційне благополуччя (EWB) (6 пунктів) та (d) Функціональне благополуччя (FWB) (7 пунктів). Оцінки FACIT-F використовують 5-бальну шкалу Лайкерта в діапазоні від "0" (зовсім немає) до "4" (дуже сильно виражено).

Бали отримують в кожному зі спеціальних доменів та при використанні шкали FACT-G (включаючи підсумований бал PWB, SWB, EWB та FWB). Загальна оцінка FACIT була отримана шляхом додавання додаткового показника тривожності (втоми) при використанні FACT-G. Негативно встановлені пункти були змінені на протилежні шляхом віднімання відповіді від "4". Після зміни правильних пунктів всі елементи підшкали підсумовували із загальним значенням, яке представляє собою бал підшкали. Для всіх шкал FACIT та індексів симптомів, чим більш високою була оцінка, тим кращою була якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL). Для пропущених пунктів та пунктів без відповідей оцінка за підшкалами розподіляється пропорційно відповідно до керівництва з оцінки балів FACIT-F. Це зазвичай робиться при використанні формули, наведеної нижче:

Пропорційний бал підшкали = [сума балів пунктів] × [кількість пунктів підшкали] ÷ [кількість пунктів без відповіді].

Коли існують відсутні дані, то пропорційно розрахований таким чином бал підшкали є прийнятним, якщо були відповіді на понад 50 % пунктів (наприклад, мінімум 4 з 7 елементів, 4 з 6 елементів і т. д.). Потім загальний бал розраховується як сума незважених балів підшкали. Шкала FACT вважається прийнятним показником якості життя пацієнта, якщо загальний рівень відповіді на питання перевищує 80 % (наприклад, принаймні, 22 з 27 заповнених пунктів FACT-G).

Переважання втоми в кожній точці вимірювання визначається вибором показника відсікання < 34 в FACIT-F (пункт додаткових скарг). Minton O, Stone P. Систематичний огляд шкал, що використовуються для вимірювань пов'язаної з раком втоми (CRF) Ann Oncol. 2009 року; 20: 17-25. [PubMed: 18678767].

Чотири набори питань підшкали втоми, які називаються Спрощеною оцінкою втоми (SEF), також використовуються для визначення, чи страждає пацієнт від втоми, ці питання знову оцінюються від 0 до 4, з питаннями, спеціально спрямованими на такі аспекти, як бути занадто втомленим, щоб їсти, почуття втоми або слабкості в усьому та необхідність проводити час у ліжку. Збільшення балів пацієнта в процесі терапії переважно принаймні приблизно на 1,0, 1,25, 1,50, 1,75 або 2,0 бала у порівнянні з вихідними значеннями вказує на поліпшення стосовно втоми.

FACT-G включає 4 домена: фізичне благополуччя (PWB, сім пунктів), соціальне/сімейне благополуччя (SWB, сім пунктів), емоційне благополуччя (EWB, шість пунктів) та функціональне благополуччя (FWB, сім пунктів), які можуть бути оцінені від 0 до 4. Питання PWB спрямовані на рівні енергії, нудоту, біль, проблеми з побічними ефектами та погане самопочуття. Питання SWB спрямовані на соціальну та емоційну підтримку з боку друзів, сім'ї та партнера пацієнта. Питання EWB спрямовані на почуття смутку, безнадійності та нервозності, а також занепокоєння про стан вмирання та погіршення. Питання FWB спрямовані на вміння працювати та насолоджуватися життям, здатність спати та загальну якість життя.

Збільшення часу виживання означає збільшення тривалості життя пацієнта.

FAACT відноситься до анкети Функціональної оцінки терапії, спрямованої проти анорексії та кахексії (FAACT). Анкета FAACT описана в: Якість життя та харчування ракового пацієнта, Small, W, Carrara, R., Danford, L, Logemann, J, та Cella, D, ACCC "Інтеграція харчування в вашу програму лікування раку", сторінки 13-14, опублік. в березні/квітні 2002 року. FAACT в домені анорексії/кахексії відноситься до наступної серії з дванадцяти питань, які оцінюють сприйняття пацієнтами проблем, пов'язаних з апетитом, споживанням їжі, збільшенням/втратою ваги, блювотою та шлунковими болями, які можуть бути оцінені в діапазоні 0-4.

ДОДАТКОВІ СКАРГИ	Немає взагалі	Трохи	В незнач. мірі	Суттєво	Дуже сильно
Я маю хороший апетит	0	1	2	3	4
Кількість їжі, яку я споживаю, є достатньою для задоволення моїх потреб	0	1	2	3	4
Я турбуюсь про свою вагу	0	1	2	3	4
Більшість продуктів харчування є неприємними мені на смак	0	1	2	3	4
Я турбуюсь про те, наскільки худим я виглядаю	0	1	2	3	4
Мій інтерес до їжі знижується як тільки я починаю їсти	0	1	2	3	4
Мені важко їсти жирні або "важкі" продукти	0	1	2	3	4
Моя сім'я або друзі заставляють мене їсти	0	1	2	3	4
У мене блювота	0	1	2	3	4
Коли я їм, то мені здається, що я швидко наїдаюся	0	1	2	3	4
У мене болить живіт	0	1	2	3	4
Мій загальний стан здоров'я покращується	0	1	2	3	4

Бали 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 або вище домена анорексії/кахексії FAACT можуть використовуватися для визначення того, що пацієнт страждає від анорексії та/або кахексії; збільшення оцінки пацієнта в процесі терапії переважно на 2, 3, 4, 5 або більше балів у порівнянні з вихідним рівнем вказує на поліпшення кахексії. Підшкала FAACT, що складається з чотирьох питань, що називається Спрощеною оцінкою апетиту (SEA), також використовується

для вимірювання апетиту/споживання їжі, та додатково містить питання від 0 до 4, з питаннями, які є безпосередньо пов'язаними з апетитом, достатністю споживання їжі, наявністю тиску з боку інших та почуттям швидкого насичення, або також почуттям швидкого насичення після початку споживання їжі. Збільшення оцінки пацієнта в процесі терапії, принаймні на 1, 0, 1,25, 1,50, 1,75 або 2,0 бали по відношенню до початкових значень, вказує на поліпшення апетиту.

Загальний бал FААСТ відноситься до балу пацієнта у відповідності з FАСТ-G, який додають до його результату за підшкалами анорексії/кахексії FААСТ. Загальний бал FААСТ 21, 22, 23, 24, 25 або 26 або вище вказує на те, що у пацієнта є кахексія. Збільшення оцінки пацієнта в процесі терапії, переважно на 3, 4, 5 або більше в порівнянні з вихідним рівнем, вказує на поліпшення кахексії.

Показник результату дослідження (ТОІ) FААСТ відноситься до балу пацієнта в підрозділах PWB та FWB FАСТ-G, який додають до його балу за підшкалами анорексії/кахексії FААСТ. FААСТ ТОІ, що перевищує 16, 18, 20, 22 або 24, вказує на те, що у пацієнта є кахексія. Збільшення оцінки пацієнта в процесі терапії, переважно на 3, 4, 5 або більше від вихідного рівня, вказує на поліпшення кахексії.

Загальний показник FACIT-F відноситься до балу пацієнта відповідно до FАСТ-G, доданого до його результату за підшкалами втоми. Загальний бал відповідно до FACIT-F 16, 18, 20, 22, 24 або вище вказує на те, що пацієнт має втому; збільшення оцінки пацієнта в процесі терапії, переважно на 3, 4, 5 або більше у порівнянні з вихідним рівнем, вказує на поліпшення у відношення втомі.

FACIT-F ТОІ відноситься до балу пацієнта у підрозділах PWB та FWB FАСТ-G, доданих до його результату за підшкалами втоми FACIT-F. Бал FACIT-F ТОІ 16, 18, 20, 22, 24 або вище вказує на те, що пацієнт має втому; збільшення оцінки пацієнта в процесі терапії, переважно на 3, 4, 5 або більше у порівнянні з вихідним рівнем, вказує на поліпшення у відношення втомі.

Стадія III недрібноклітинного раку легенів включає як стадію IIIA, так і IIIB, як визначено Національним інститутом раку при Національному інституті охорони здоров'я. Стадія IV NSCLC також визначається Національним інститутом раку при Національному інституті охорони здоров'я. Критерії для визначення стадії NSCLC можна знайти в Національній комплексній онкологічній мережі США. NCCN керівництво по клінічній практиці в онкології: недрібноклітинний рак легенів. Версія 2.2013. є доступною на http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. отримана 24 вересня 2013 р.

Шкала ECOG (Східна кооперативна онкологічна група) відноситься до шкал та критеріїв, які використовуються лікарями та дослідниками для оцінки того, як прогресує хвороба пацієнта, оцінки того, як хвороба впливає на повсякденні життєві можливості пацієнта, а також визначення відповідного лікування та прогнозу.

Загальний стан онкологічного хворого за шкалою ECOG *

Ступінь	ECOG
0	Повністю активний, здатний здійснювати свою активність, як і до хвороби, без обмежень
1	Є обмеженим у фізично напруженій діяльності, але є амбулаторним та здатен виконувати легку або сидячу роботу, наприклад, легку домашню роботу, офісну роботу
2	Є амбулаторним та здатен піклуватися про себе, але не здатен виконувати яку-небудь роботу. Аж до та приблизно більше 50 % часу знаходиться у стані неспанья.
3	Є здатним до обмеженого догляду за собою, є прикутим до ліжка або крісла протягом більше, ніж 50 % часу неспанья
4	Повна інвалідизація. Не може здійснювати догляд за собою. Повністю прикутий до ліжка або крісла.
5	Смерть

* Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, R.P.: Критерії токсичності та відповіді Східної кооперативної онкологічної групи. Am J Clin Oncol 5:649-555, 1982.

Обговорення

Як згадано вище, винахідники розробили кілька способів лікування розладів та станів, пов'язаних з раковою кахексією при використанні анамореліну. У першому основному варіанті здійснення винахід відноситься до способу лікування кахексії у ракового пацієнта, який являє собою людину, шляхом збільшення безжирової маси тіла зазначеного пацієнта, який включає

введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу.

У другому основному варіанті здійснення винахід відноситься до способу лікування кахексії у ракового пацієнта, який страждає від неоперабельного недрібноклітинного раку легенів стадії III або IV та кахексії, як визначається втратою маси тіла, що перевищує або дорівнює 5 % в попередні 6 місяців, або індексом маси тіла, меншим за 20 кг/м^2 , за рахунок збільшення безжирової маси тіла згаданого пацієнта, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу.

У третьому основному варіанті здійснення винахід забезпечує спосіб лікування почуття швидкого насичення, що є результатом ракової кахексії у людини, яка страждає на рак, що включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу.

У четвертому основному варіанті здійснення винахід відноситься до способу лікування втоми, що виникає в результаті ракової кахексії у людини, що страждає на рак, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу. Втома може виникати з різних причин, включаючи депресію, анемію, саркопенію, анорексію, недостатність харчування, викликану блювотою, хіміотоксичність, вживання опіоїдів або порушення сну, або будь-яку комбінацію перерахованих вище станів.

У п'ятому основному варіанті здійснення винахід забезпечує спосіб збільшення часу виживання пацієнта з невиліковним раком, що включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу.

У шостому основному варіанті здійснення винахід забезпечує спосіб поліпшення якості життя, як вимірюється за допомогою FААСТ в домені анорексії/кахексії, ракового пацієнта, який являє собою людину, що включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу.

У сьомому основному варіанті здійснення винахід забезпечує спосіб збільшення загальної маси тіла, безжирової маси тіла та маси жиру у пацієнта, що страждає від ракової кахексії, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу. Переважно цей метод застосовується у пацієнта, який втратив загальну масу тіла, м'язову масу тіла, а також жирову масу за попередні три або шість місяців. Пацієнт може втратити більше 1, 2, 3, 4 або навіть 5 % від загальної маси тіла, м'язової маси тіла та жирової маси в будь-якій комбінації відсотків, але найбільш переважно втратив більше 2 % від загальної маси тіла, м'язової маси тіла та жирової маси за попередні шість місяців.

У восьмому основному варіанті здійснення винахід забезпечує спосіб поліпшення якості життя ракового пацієнта, який являє собою людину, що включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості анамореліну протягом терапевтично ефективного періоду часу, в якому поліпшення якості життя вимірюється за допомогою:

- FААСТ (загальний показник результатів дослідження або ТОІ);
- SЕА показника;
- SЕF показника;
- FАCІT-G (загальний показник результатів дослідження або ТОІ); або
- FАCІT-F (загальний показник результатів дослідження або ТОІ).

У будь-якому з наведених вище основних варіантів здійснення введення переважно є пероральним, а лікарський засіб переважно вводять один раз на добу.

У будь-якому з наведених вище основних варіантів здійснення пацієнт в різних субварінтах здійснення винаходу протягом попередніх трьох, шести місяців або дванадцяти місяців страждає від:

- анорексії, почуття швидкого насичення, втрати ваги, виснаження м'язової тканини, анемії або набряку, або 3, 4, 5 із цих станів;
- втрати ваги тіла, що є більшою ніж або дорівнює 5 %, та/або індексу маси тіла меншого, ніж 20 кг/м^2 ;
- втрати ваги тіла, що є більшою, ніж 2, 3, 4 або 5 % з $\text{BMI} < 20$;
- більшої, ніж 2, 3, 4 або 5 % втрати загальної маси тіла, жирової маси тіла або м'язової маси з $\text{BMI} < 20$;
- втрати ваги тіла, що є більшою ніж 2, 3, 4 або 5 % з апендикулярним індексом скелетної мускулатури, що відповідає саркопенії (чоловіки $< 7,26 \text{ кг/м}^2$; жінки $< 5,45 \text{ кг/м}^2$);

- більшої ніж 2, 3, 4 або 5 % втрати загальної маси тіла, жирової маси тіла або м'язової маси та підвищеного катаболізму білків;
- зниження на 3, 4 або 5 пунктів FААСТ, FACIT-F, FACT-G, SEF, FААСТ в домені анорексії/кахексії, FААСТ ТОI, FACIT-F ТОI або FACT-G ТОI.

Будь-який із вказаних вище основних варіантів винаходу може бути здійснений при будь-якій формі раку, але кожен із цих способів переважно застосовується при формі раку, яка зазвичай асоціюється з раковою кахексією. Необмежуючі приклади відповідних злоякісних пухлин включають, наприклад, рак молочної залози, рак передміхурової залози, множинну мієлому, перехідноклітинну карциному, рак легенів (наприклад, недрібноклітинний рак легенів (NSCLC)), рак нирок, рак щитовидної залози та інші види раку, які викликають гіперпаратиреоз, аденокарциному, лейкомію (наприклад, хронічний мієлолейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз, хронічний лімфолейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз), лімфому (наприклад, лімфому В-клітин, лімфому Т-клітин, неходжкінську лімфому, лімфому Ходжкіна), рак голови та шиї, рак стравоходу, рак шлунка, рак товстої кишки, рак кишечника, колоректальний рак, рак прямої кишки, рак підшлункової залози, рак печінки, рак жовчного протоку, рак жовчного міхура, рак яєчника, рак ендометрія матки, вагінальний рак, рак шийки матки, рак сечового міхура, нейробластоми, саркому, остеосаркому, злоякісну меланому, плоскоклітинний рак, рак кісток, включаючи як первинні кісткові пухлини (наприклад, остеосаркому, хондросаркому, саркому Юїнга, фібросаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитому, адамантиному, пухлину гігантських клітин та хордому), а також вторинні (метастатичні) види раку кісток, саркому м'яких тканин, карциному базальних клітин, ангіосаркому, гемангіосаркому, міксосаркому, ліпосаркому, остеогенну саркому, ангіосаркому, ендотеліосаркому, лімфангіосаркому, лімфангіоендотеліосаркому, синовіому, рак яєчка, рак матки, шлунково-кишковий рак, мезотеліому, лейміосаркому, рабдіоміосаркому, аденокарциному, карциному потових залоз, карциному сальних залоз, папілярний рак, макроглобулінемію Вальденстрема, папілярні аденокарциноми, цистаденокарциному, бронхогенну карциному, хоріокарциному, семіному, ембріональну карциному, пухлину Вільмса, епітеліальну карциному, гліому, гліобластоми, астроцитому, медулобластоми, краніофарингіому, епендимому, аденоми шишковидного тіла, гемангіобластоми, невриноми слухового нерва, олігодендрогліому, менінгіому, ретинобластоми, мозкову карциному, тімому, саркому і т. д. У переважному варіанті здійснення рак являє собою недрібноклітинний рак легенів (NSCLC), більш переважно неоперабельну стадію III або IV NSCLC.

Пацієнт може отримувати або не отримувати хіміотерапію в будь-якому з наведених вище основних варіантів здійснення винаходу. Необмежуючі приклади хіміотерапевтичних агентів включають антиметаболіти, такі як аналоги піримідину (наприклад, 5-фторурацил [5-FU], флоксурин, капецитабін, гемцитабін та цитарабін) та аналоги пурину, антагоністи фолату та родинні інгібітори (наприклад, меркаптопурин, тіогуанін, пентостатин та 2-хлордезоксіденозин (кладрибін)); антипроліферативні/антимітотичні агенти, включаючи природні продукти, такі як алкалоїди барвінку (наприклад, вінбластин, вінкрисдин та вінорелбін), дезінтегратори мікротрубочок такі, як таксани (наприклад, паклітаксел, доцетаксел), вінкрисдин, вінбластин, нокадазол, епотілоні та навелбін, епідиподофілотоксини (наприклад, етопозид, теніпозид), агенти, які пошкоджують ДНК (наприклад, актиноміцин, амсакрин, антрацикліни, блеоміцин, бусульфани, камптотецини, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, неаплатин, циклофосфамід, цитоксан, дактиноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, аксарубіцин, пуларубіцин, гексаметинеламіноксалиплатин, іфосфамід, мелфалан, мерхлоретамін, мітоміцин, мітоксантрон, нітрозосечовину, німустин, ранімусти, естрамусти, плікаміцин, прокарбазин, таксол, таксотер, теніпозид, триетилентіофосфорамід та етопозид (VP16)); антибіотики (наприклад, дактиноміцин (актиноміцин D), даунорубіцин, доксорубіцин (адріаміцин), ідарубіцин, антрацикліни, мітоксантрон, блеоміцин, плікаміцин (мітраміцин), плеоміцин, пепломіцин, мітоміцин (наприклад, мітоміцин C), актиноміцини (наприклад, актиноміцин D), зиностатинстималамер); ферменти (наприклад, L-аспарагіназа); неокарциностатин; антитромбоцитарні засоби; антипроліферативні/антимітотичні алкілувальні агенти такі, як азотистий іприт (наприклад, мехлоретамін, циклофосфамід та аналоги, імідазол карбоксамід, мелфалан, хлорамбуцил, гідрохлорид азотистого іприту, іфосфамід), етиленімін та метилмеламіни (наприклад, гексаметилмеламін, тіотепа, карбоквон, триетилентіофосфорамід), алкілсульфонати (наприклад, бусульфани, ізопротосульфанил тозилат), нітрозосечовини (наприклад, кармусти (BCNU) та аналоги, стрептозоцин), тразен-дакарбазинін (DTIC); сполуки епоксидного типу (наприклад, мітобронітол); антипроліферативні/антимітотичні антиметаболіти такі, як аналоги фолієвої кислоти (наприклад, метотрексат); координаційні комплекси платини (наприклад, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), прокарбазин, гідроксисечовина, мітотан,

аміноглютетимід; гормони, аналоги гормонів (наприклад, естроген, тамоксифен, гoserелін, бікалутамід, нілутамід) та інгібітори ароматази (наприклад, летрозол, анастрозол); антикоагулянти (наприклад, гепарин, синтетичні гепаринові солі та інші інгібітори тромбіну); фібринолітичні агенти (наприклад, активатор тканинного плазміногену, стрептокіназа та урокіназа), аспірин, дипіридамо́л, тиклопідин, клопідогрель, абциксимаб; антиміграційні агенти; антисекреторні агенти (наприклад, бревелдін); імунодепресанти (наприклад, циклоспорин, такролімус (FK-506), сиролімус (рапаміцин), азатіоприн, мікофенолят мофетил); антиангіогенні сполуки (наприклад, TNP-470, геністеїн, бевацизумаб) та інгібітори фактора росту (наприклад, інгібітори фактора росту фібробластів (FGF)); блокатори рецепторів ангіотензину; донори оксиду азоту; антисмислові олігонуклеотиди; антитіла (наприклад, трастузумаб); інгібітори клітинного циклу та індуктори диференціювання (наприклад, третиноїн); інгібітори mTOR, інгібітори топоізомерази (наприклад, доксорубіцин (адріаміцин), амсакрин, камптотецин, даунорубіцин, дактиноміцин, еніпозид, епірубіцин, етопозид, ідарубіцин, мітоксантрон, топотекан, іринотекан); інгібітори кінази сигнальної трансдукції фактора росту; індуктори мітохондріальної дисфункції; дезінтегратор хроматину; собузоксан; третиноїн; пентостатин; флутамід; порфімер натрію; фадрозол; прокарбазин; ацеглатоном та мітоксантрон.

У будь-якому з наведених вище основних варіантів здійснення терапевтично ефективна кількість анамореліну може варіювати в діапазоні відповідних доз на основі стану здоров'я пацієнта, бажаної відповіді, дозованої форми та способу введення. У кращому підваріанті здійснення винаходу терапевтично ефективна кількість становить від приблизно 10 до приблизно 500 мг/доба анамореліну, переважно від 25 до 300 мг/доба, більш переважно від 50 до 150 мг/доба. У більш переважному варіанті здійснення дозу вводять у вигляді одноразового введення один раз на добу, переважно перед першим прийомом їжі протягом дня.

У будь-якому з наведених вище основних варіантів здійснення терапевтично ефективна кількість анамореліну переважно є ефективною для збільшення безжирової маси тіла у зазначеного пацієнта або для збільшення загальної маси тіла та безжирової маси тіла пацієнта зі зниженою масою тіла, або для збільшення загальної маси тіла, безжирової маси тіла та жирової маси тіла пацієнта.

Особливо несподіваним аспектом будь-якого з наведених вище основних варіантів здійснення винаходу є стійкість ефекту, що спостерігається, у хворих на рак, що відображається у терапевтично ефективному періоді введення. Ця стійкість може спостерігатися у пацієнтів з будь-яким показником ECOG, включаючи показник ECOG, що перевищує приблизно 2,0, 2,5, 3, 3,5 або 4. В будь-якому з наведених вище варіантів здійснення терапевтично ефективний період часу переважно становить 12 тижнів. В альтернативних варіантах терапевтично ефективний період становить 3, 6, 9, 12, 13, 15, 18, 21 або 24 тижні або будь-який діапазон, який визначається цими кінцевими точками, наприклад від 13 до 24 тижнів. Коли задано конкретний період часу, то буде зрозумілим, що анаморелін можна вводити протягом більшого періоду часу, поки необхідна відповідь спостерігається протягом зазначеного періоду часу. Далі буде зрозумілим, що відповідь на лікування можна спостерігати за межами встановленого періоду часу. Тобто, введення протягом 12 тижнів включає введення протягом принаймні 12 тижнів, а лікування протягом 12 тижнів означає лікування протягом принаймні 12 тижнів.

Ефект лікування в будь-якому з наведених вище основних варіантів здійснення винаходу може корелювати або не корелювати з рівнями IGF-1 та/або з рівнями IGFBP-3. В одному варіанті здійснення для будь-якого з наведених вище способів лікувальний ефект не корелює зі збільшенням рівнів IGF-1. В іншому варіанті здійснення лікувальний ефект не корелює зі збільшенням рівнів IGFBP-3.

Будь-який з наведених вище основних варіантів здійснення може бути здійснений на практиці на основі ECOG статусу пацієнта. Таким чином, наприклад, будь-який з варіантів здійснення може бути здійснений на практиці у пацієнта, що має показник загального стану за шкалою ECOG, рівний 2, 2,5, 3, 4 або вище, тобто від 2 до 4 або 2, 3 або 4.

Будь-який з наведених вище основних варіантів здійснення також може бути здійснений на практиці на основі віку. Таким чином, наприклад, будь-який з описаних вище способів може бути здійснений на практиці у індивідуума у віці понад 50, 55, 60, 65 або 70 років. В одному конкретному варіанті здійснення винахід здійснюється в популяції пацієнтів, що мають вік в діапазоні від 50 до 90, які в одному варіанті здійснення страждають на рак легенів.

Будь-який з наведених вище основних варіантів здійснення винаходу може бути додатково розділений на основі BMI статусу. Таким чином, наприклад, будь-який з наведених вище способів може бути здійснений на практиці в індивідуума, що має BMI менше 22, 20, 19, 18,5 або навіть 18. Як альтернатива, будь-який з наведених вище варіантів здійснення може бути реалізований на практиці у індивідуума, що має BMI більше, ніж 14, 16, 18 або 20.

Будь-який з наведених вище варіантів здійснення також може бути обмежений на основі інших параметрів. Таким чином, в будь-якому з наведених вище основних варіантів здійснення рак може бути визначений при використанні гістології сквамозної пухлини. У будь-якому з наведених вище основних варіантів здійснення рак пацієнта може мати або не мати метастази.

5 У будь-якому з наведених вище основних варіантів здійснення пацієнт може отримувати або не отримувати хіміотерапію та/або променеви терапію. У будь-якому з наведених вище основних варіантів здійснення пацієнт може приймати або не приймати опіоїди.

Дозовані форми/способи введення

Далі пропонуються фармацевтичні композиції для профілактики та/або лікування суб'єкта, що включають терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або її аддукта та один або кілька фармацевтично прийнятних наповнювачів.

"Фармацевтично прийнятний" наповнювач являє собою такий, що не є біологічно або іншим чином небажаним, тобто матеріал може вводиться суб'єкту за відсутності будь-якого небажаного біологічного впливу або шкідливої взаємодії з будь-яким з інших компонентів фармацевтичної композиції, в якій він міститься. Носій може бути вибраний таким чином, щоб звести до мінімуму будь-яку деградацію активного інгредієнта та мінімізувати будь-які несприятливі побічні ефекти у суб'єкта, як це буде добре відомим фахівцям в даній галузі техніки. Носій може бути твердим, рідким або обома.

Описані сполуки можна вводити будь-яким прийнятним способом, переважно у вигляді фармацевтичної композиції, адаптованої до такого способу введення, та в дозі, ефективній для передбаченого лікування або профілактики. Активні сполуки та композиції, наприклад, можна вводити перорально, ректально, парентерально, окулярно, інгаляційно або місцево. Зокрема, введення може бути шкірним, інгаляційним, у вигляді клізми, кон'юнктивальним, у вигляді очних крапель, вушних крапель, альвеолярним, назальним, інтраназальним, вагінальним, піхвовим, трансвагінальним, окулярним, інтраокулярним, трансокулярним, ентеральним, пероральним, інтраоральним, трансокулярним, інтестинальним, ректальним, інтраректальним, інтрадермальним, трансректальним, у вигляді ін'єкції, інфузії, внутрішньовенним, інтраартеріальним, внутрішньом'язовим, інтрацеребральним, інтравентрикулярним, інтрацеребровентрикулярним, підшкірним, внутрішньокістковим (ендостальним), інтрадермальним, інтратекальним, інтраперитонеальним, інтравезикальним, інтракавернозним, інтрамедулярним, інтраокулярним, інтракраніальним, трансдермальним, трансмукозальним, трансназальним, інгаляційним, інтрацистернальним, епідуральним, перидуральним, інтравітреальним і т. д.

Приклади

Наступні два дослідження були проведені для оцінки впливу анамореліну на LBM у пацієнтів з NSCLC, а також для визначення його впливу на вагу тіла, скарги пацієнтів щодо кахексії та втоми та загального виживання. Були докладені зусилля для забезпечення точності відносно чисел (наприклад, кількості, температури і т. д.), Проте слід враховувати деякі помилки та відхилення. Наступні приклади наведені для того, щоб надати фахівцям в даній галузі техніки повне розкриття та опис того, як здійснюються та оцінюються способи відповідно до цієї заявки, крім того, зазначені приклади є призначеними виключно для ілюстрації винаходу та не призначені для обмеження об'єму того, що винахідники вважають своїм винаходом.

Приклад 1 Анаморелін HCl у лікуванні недрібноклітинного раку легенів - кахексії (NSCLC-C): рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження III фази для оцінки безпеки та ефективності анамореліну HCl у пацієнтів з NSCLC-C (Romana 1)

Характерні особливості дослідження Romana 1 є наступними:

- **МОДЕЛЬ:** рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження 3 фази для оцінки безпеки та ефективності анамореліну HCl у пацієнтів з NSCLC-кахексією (59 сайтів; 15 країн)

- **ОСНОВНИЙ КІНЦЕВИЙ ПОКАЗНИК:** безжирова маса тіла (LBM) оцінюється за допомогою DXA (двохенергетична рентгенівська абсорбція)

- **ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПОКАЗНИКИ:**

- Ключовий: сукупна загальна виживаність, субдомен анорексії/кахексії,

- Субдомен втоми, спрощена оцінка апетиту (SEA) та спрощена оцінка втоми (SEF)

- Інші: вага тіла, дослідження специфічного загального виживання, FААСТ/FAСIT-F показник результату дослідження (TOI) та загальні показники, додаткові LBM аналізи

- експлоративна кінцева точка: шкала оцінки голоду (HAS) Карнофські (KPS), аналіз пацієнтів, які досягли терапевтичного ефекту відповідно до Карнофські (KPS); фармакокінетики популяції (PK) у 90 пацієнтів

- досліджуванa популяція: прогресуючий NSCLC (неоперабельна стадія III або IV) та кахексія ($\geq 5\%$ ваги тіла протягом 6 місяців або відсів BMI $< 20 \text{ кг/м}^2$)
- РОЗМІР ВИБІРКИ: 484 пацієнта; співвідношення рандомізації 2:1 (анаморелін:плацебо)
- Дозування: плацебо або 100 мг анамореліну протягом 12 тижнів
- ОЦІНКА БЕЗПЕКИ: побічні ефекти (AE), мітки, найбільш важливі цілі, ECG.

Фігура 1 являє собою графічне представлення результатів дослідження первинної ефективності (безжирова маса тіла), зокрема, середню зміну по відношенню до вихідних значень у популяції ІТТ. Панель А відображає зміни LBM у пацієнтів, які отримували плацебо (РВО) проти анамореліну протягом 12-тижневого періоду лікування. Пацієнти, які отримували анаморелін, продемонстрували більш істотне підвищення LBM у порівнянні з пацієнтами, які одержували плацебо.

Таблиця 1

Аналіз змін безжирової маси тіла по відношенню до початкових значень протягом 12 тижнів - ІТТ популяція

	Безжирова маса тіла	
	Плацебо (N=161)	100 мг анамореліну (N=323)
N*	158	316
Середнє значення	-0,44	1,10
95 % довірчий інтервал	(-0,88, 0,20)	(0,76, 1,42)
Середнє значення	1,54	
Значення P **	< 0,0001	

* Розмір вибірки враховує тих, хто був виключений з причини відсутності вихідних даних та/або відсутніх дат смерті.

** Значення P одержували при використанні критерію суми рангів Уїлкоксона, беручи до уваги відсутні пост-вихідні значення (тобто, умовна оцінка), в результаті цього більш низькі ранги представляють собою гірші результати. Порядок ранжування визначається середньою зміною по відношенню до вихідних значень LBM на тижні 6 та на тижні 12 з умовними значеннями, а також датою виживання.

Як показано в Таблиці 1, наведеній вище, для LBM існували статистично значущі (які базуються на нескорегованих значеннях p) ефекти, що є переважними для анамореліну. Це було справедливо для всіх підгруп, крім віку > 65 , BMI $< 18,5$, ECOG 2 та жінок, що може бути пов'язане з невеликим розміром вибірки в цих підгрупах.

Основні вторинні кінцеві точки були виміряні в популяції МІТТ, при цьому результати узагальнювали наступним чином. Ці результати далі пояснюються та демонструються на наступних фігурах та таблицях.

Що стосується вимірювання якості життя, пов'язаного зі здоров'ям (HR-QoL), то результати оцінки домену анорексії/кахексії відповідно до FААСТ показали, що анаморелін забезпечує статистично значуще та клінічно значуще усунення скарг пацієнтів, пов'язаних з цими проблемами. Пацієнти в групі анамореліну також мали статистично значущі та клінічно значущі поліпшення у відповідності з оцінкою SEA, яка фокусується на почутті швидкого насичення, апетиті, споживанні їжі та тиску з боку інших для того, щоб змусити пацієнта їсти. Оцінки HR-QoL, пов'язані з втомою, змученістю та слабкістю, які вимірювали відповідно до домену втоми FACIT-F, показали статистично значущі поліпшення на тижнях 9 та 12. Деякі підгрупи продемонстрували тенденцію до поліпшення оцінки FACIT-F при використанні лікування анамореліном. Спостерігалася загальна тенденція поліпшення оцінки SEF, яка фокусується на почуттях втоми та загальної слабкості. Пацієнти в деяких підгрупах також мали тенденції до поліпшення оцінки SEF.

Фігури 2А-В являють собою графічні зображення симптомів пацієнта та проблем, пов'язаних з кахексією, як вимірюється за допомогою підшкали анорексії/кахексії FААСТ та оцінки SEA, зокрема, при порівнянні зміни у порівнянні із вихідним рівнем при кожному відвідуванні в популяції МІТТ. Панель А показує результати для домену анорексії/кахексії FААСТ в популяції МІТТ за 12-тижневий період дослідження, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в результатах лікування пацієнтів за допомогою плацебо та анамореліну (значення p). Пацієнти в групі анамореліну показали статистично значущі та клінічно значущі поліпшення щодо QoL, пов'язані з кахексією. На панелі В представлені результати оцінки SEA шкали FААСТ в популяції МІТТ за 12-тижневий період дослідження, включаючи статистичну

значущість будь-яких відмінностей в результатах лікування пацієнтів за допомогою плацебо та анамореліну (значення р). Пацієнти в групі анамореліну показали статистично значущі та клінічно значущі поліпшення щодо QoL, виміряні при використанні SEA, такі, як поліпшення загального апетиту та споживання достатньої кількості їжі, а також зниження почуття швидкого насичення та тиску з боку інших людей, щоб змусити пацієнта їсти. Результати також представлені нижче в Таблиці 2. Представлені дані взяті з різних результатів моделі, що враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

Таблиця 2

Аналіз змін у симптомах пацієнта та проблемах, пов'язаних з анорексією/кахексією, у порівнянні із вихідними значеннями протягом 12 тижнів - MITT популяція.

	Домен анорексії/кахексії		Показник SEA	
	Плацебо (N=141)	100 мг анамореліну (N=284)	Плацебо (N=141)	100 мг анамореліну (N=284)
N	141	282	140	281
Середнє середніх за групами (SE)	1,92 (0,805)	4,12 (0,752)	0,92 (0,339)	1,57 (0,317)
Відмінність у лікуванні (анаморелін проти плацебо)				
Середнє середніх за групами (SE)	2,21 (0,617)		0,65 (0,262)	
95 % довірчий інтервал	(0,99, 3,42)		(0,14, 1,16)	
Значення Р	0,0004		0,0134	

* Примітка, значущість відмінності оцінюється у ~ 3 бали для домену анорексії/кахексії та в ~ 1 бал для показника SEA, обидва були виконанні при використанні лікування анамореліном

Фігури 3А-В являють собою графічне зображення симптомів пацієнта та проблем, пов'язаних із втомою, виміряних в домені втоми FACIT-F та балом SEF, зокрема, порівняння змін по відношенню до вихідних значень при кожному відвідуванні в популяції MITT. Панель А представляє результати для домену втоми відповідно до оцінки FACIT-F протягом 12-тижневого періоду дослідження у MITT пацієнтів, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в результатах лікування пацієнтів за допомогою плацебо та анамореліну. Як видно з даних для цієї групи, статистично значущі поліпшення оцінки були присутніми на 9 та 12 тижнях у пацієнтів, які приймали анаморелін, у порівнянні з пацієнтами групи плацебо. Підгрупи, що представляють інтерес та які отримували анаморелін, показали тенденції до поліпшення їх рівня стомлюваності. Панель В представляє результати для оцінки SEF у відповідності з FACIT-F за 12-тижневий період дослідження у MITT пацієнтів, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в результатах лікування пацієнтів за допомогою плацебо та анамореліну. Тут була відзначена загальна невелика тенденція до поліпшення серед пацієнтів групи анамореліну з точки зору меншої стомлюваності, нижчою загальною слабкістю та меншою кількістю часу, проведеного в ліжку; підгрупи також продемонстрували ці тенденції поліпшення. Результати представлені в Таблиці 3, наведеній нижче, а конкретні результати для підгруп також представлені нижче. Дані, представлені на Фігурах 3А-В, узяті з моделі, що враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

Таблиця 3

Симптоми та скарги пацієнтів, які відносяться до втоми - аналіз змін по відношенню до початкових значень протягом 12 тижнів - MITT популяція.

	Домен втоми			Показник SEF	
	Плацебо (N=141)	100 мг анамореліну (N=284)		Плацебо (N=141)	100 мг анамореліну (N=284)
N	141	282		139	280
Середнє середніх за групами (SE)	-1,91 (0,933)	0,26 (0,886)		-0,23 (0,325)	0,11 (0,309)
Відмінність у лікуванні (анаморелін проти плацебо)					
Середнє середніх за групами (SE)	1,45 (0,752)			0,33 (0,265)	
95 % довірчий інтервал	(-0,02, 2,93)			(-0,19, 0,85)	
Значення P	0,0537			0,2098	

Аналіз підгруп зазначених вище даних щодо змін по відношенню до вихідних значень в домені втоми FACIT-F в популяції MITT показує тенденцію до поліпшення підгруп. Конкретні тенденції включали наступні підгрупи. У підгрупі пацієнтів у віці 65 років та молодше з одночасним використанням опіоїдів та ECOG 2 (на 9-ому та 12-ому тижнях) та BMI < 18,5 12 пацієнтів показали статистично значуще поліпшення на 3-му, 6-ому та 9-ому тижнях.

Крім того, спостерігали такі тенденції підгруп: 1) серед пацієнтів без супутнього застосування опіоїдів відзначалася менша загальна тенденція поліпшення; 2) серед пацієнтів з ECOG 0-1 було відзначено збільшення розриву між групами плацебо та анмореліну з 3, 6, 9 до 12 тижня; 3) серед пацієнтів з BMI > 18,5 спостерігалася менша тенденція до поліпшення з 3-го до 12-го тижня; та 4) спостерігалася загальна тенденція поліпшення у чоловіків з 3 до 6-ого тижнів (поліпшення було статистично значущим на 9-му тижні, із граничною зміною на 12-му тижні).

Аналіз підгруп зазначених вище даних щодо зміни вихідних значень у Спрощеній оцінці втоми (SEF) в популяції MITT показує загальну невелику тенденцію до поліпшення підгруп в плані втоми та загальної слабкості. Спостерігалися такі тенденції підгруп: 1) супутнє вживання опіоїдів показало невелику тенденцію поліпшення; та 2) пацієнти з BMI < 18,5 продемонстрували поліпшення протягом 12 тижнів (статистично значущі на 3-ому та 6-ому тижнях).

Інші вторинні кінцеві точки, виміряні в популяції MITT, поряд з результатами, включали наступні:

Вага тіла: статистично значуще та клінічно значуще поліпшення спостерігали у пацієнтів, які приймали анморелін, проти тих, хто отримував плацебо.

Інші LBM-аналізи: вимірювали процентну зміну по відношенню до вихідних значень в LBM, при цьому LBM демонстрував постійне поліпшення протягом 12-тижневого періоду дослідження.

Інші дослідження FAACT/FACIT-F: FAACT TOI та загальний бал продемонстрували статистично значущі та клінічно значущі поліпшення для TOI з перевагою в тенденції для загального бала серед пацієнтів, які приймають анморелін. Це вказує на те, що лікування за допомогою анмореліну покращує скарги пацієнта з приводу апетиту, споживання їжі, почуття швидкого насичення, болю або блювоти. FACIT-F TOI та загальний бал також продемонстрували перевагу серед пацієнтів, які приймали анморелін. Таке поліпшення вказує на те, що лікування при використанні анмореліну покращує стан пацієнта щодо втоми та слабкості.

Загальне виживання: специфічна для дослідження загальна виживаність - дані знаходяться на розгляді.

Фігура 4 являє собою графічне зображення зміни маси тіла від маси тіла в популяції MITT у процесі дослідження, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в результатах

лікування пацієнтів за допомогою плацебо та анамореліну. В процесі дослідження пацієнти, які отримували анаморелін, показали більше статистично достовірне збільшення маси тіла у порівнянні з пацієнтами в групі плацебо; результати також представлені в Таблиці 4, приведений нижче. Представлені дані взяті з різних ефектів моделі, що враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

Таблиця 4

Аналіз змін ваги тіла протягом 12 тижнів - MITT популяція.

Загальні зміни у порівнянні із вихідними значеннями	Плацебо (N=141)	100 мг анамореліну (N=284)
Кількість	141	283
Середнє середніх за групами (SE)	0,14 (0,363)	2,20 (0,326)
Відмінність у лікуванні (анаморелін проти плацебо)		
Середнє середніх за групами (SE)		2,07 (0,325)
95 % довірчий інтервал		(1,43, 2,70)
Значення P		< 0,0001

Фігури 5A-B являють собою графічні представлення змін якості життя, пов'язаних зі здоров'ям, по відношенню до вихідних значень в показниках загального FAACT та TOI (загальний показник результату дослідження) в популяції MITT. Панель А представляє результати повної оцінки FAACT за 12-тижневий період дослідження у MITT пацієнтів, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в результатах лікування пацієнтів за допомогою плацебо та анамореліну (р-значення). Загальна різниця у лікуванні для загального FAACT складала $2,67 \pm 1,459$; $P=0,0673$. Панель В представляє результати оцінки FAACT TOI за 12-тижневий період дослідження у MITT пацієнтів, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в результатах лікування пацієнтів при використанні плацебо та анамореліну (р-значення). Загальна різниця в лікуванні для показника FAACT TOI складала $2,86 \pm 1,161$; $P=0,0140$. Як було згадано вище, FAACT TOI показала статистично значущі та клінічно значущі поліпшення, крім того, в загальній оцінці серед пацієнтів, які приймали анаморелін, було виявлено перевагу, що свідчить про те, що лікування за допомогою анамореліну покращує скарги пацієнтів з приводу апетиту, споживання їжі, почуття швидкого насичення, болю або блювоти. Представлені дані взяті з різних результатів моделі, що враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

Фігури 6A-B являють собою графічне зображення зміни якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, по відношенню до вихідних значень в показниках загального FACIT та TOI (загальний показник результату дослідження) в популяції MITT. Панель А представляє результати повної оцінки FAACT за 12-тижневий період дослідження у MITT пацієнтів, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в результатах лікування пацієнтів за допомогою плацебо та анамореліну (р-значення). Загальна різниця в лікуванні для загального FACIT складала $2,07 \pm 1,651$; $P=0,2100$. Панель В представляє результати оцінки FACIT TOI за 12-тижневий період дослідження у MITT пацієнтів, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в результатах лікування пацієнтів за допомогою плацебо та анамореліну (р-значення). Загальна різниця в лікуванні для показника FACIT TOI складала $1,90 \pm 1,358$; $P=0,1615$. Як вже згадувалося вище, загальний FACIT-F та TOI показали тенденцію до поліпшення серед пацієнтів, що приймають анаморелін. Таке поліпшення вказує на те, що лікування за допомогою анамореліну покращує стан пацієнта щодо втоми та слабкості. Представлені дані взяті з різних ефектів моделі, що враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

Дослідження Romana 1 дозволило зробити наступні загальні висновки щодо ефективності лікування за допомогою анамореліну. Вихідні демографічні дані були збалансованими (N=484). Середній вік = 62 роки, чоловіки (76 %), ECOG=2 (18,6 %), хворі з метастазами (76,4 %) та попередня втрата ваги > 10 % (39,5 %). Через 12 тижнів прийому анаморелін значно підвищував значення LBM у порівнянні з плацебо (середня зміна у порівнянні з вихідним рівнем 1,10 кг [95 % довірчий інтервал 0,76, 1,42] проти - 0,44 кг [95 % довірчий інтервал 0, 88, 0,20], $p < 0,0001$). Було виявлено, що збільшення кількості безжирової маси тіла (LBM) є статистично значущим ($p < 0,0001$).

У плані вторинної ефективності вага тіла значно підвищувалася у пацієнтів, які отримували анаморелін, у порівнянні з групою плацебо ($2,20 \pm 0,3$ проти $0,14 \pm 0,4$ кг, $p < 0,0001$). Показник результату дослідження (TOI) відповідно до оцінки FААСТ, домен анорексії/кахексії та показники спрощеної оцінки апетиту (SEA), при використанні яких вимірювали зміну апетиту, відчуття швидкого насичення та споживання їжі, були значно підвищені та перевищували мінімально важливі пороги відмінностей, в той час як загальні показники продемонстрували тенденцію до отримання переваг для пацієнтів, які приймали анаморелін, проти таких у групі плацебо. FACIT-F оцінка домену втоми була статистично значущою для тижнів 9 та 12; Спрощена оцінка втоми (SEF), TOI та загальні показники статистично не відрізнялися від таких для плацебо, але були відзначені загальні тенденції поліпшення при використанні анамореліну. Зокрема, симптоми та скарги пацієнтів щодо втоми та слабкості, очевидно, стабілізувалися в групі анамореліну та погіршувалися в групі плацебо у процесі дослідження, досягаючи статистично значущих відмінностей в показниках FACIT-F на 9-му тижні ($0,33 \pm 0,9$ проти $-1,50 \pm 1,0$; $p=0,0331$) та 12-му тижні ($0,48 \pm 1,0$ проти $-2,10 \pm 1,0$, $p=0,0244$). За весь 12-тижневий період лікування різниця між лікуваннями не досягала статистичної значущості ($1,45 \pm 0,8$, $p=0,0537$); тенденція була сприятливою для анамореліну. Показники FААСТ значно покращувалися за 12 тижнів у групах анамореліну в порівнянні з групою плацебо (показники FААСТ складали $4,12 \pm 0,8$ проти $1,92 \pm 0,8$, $p=0,0004$).

Тенденції поліпшення окремих підгруп пацієнтів включали: 1) вік менше 65 років; 2) супутнє застосування опіоїдів; 3) ECOG 2 на тижні 9, 12; та 4) BMI < 18,5.

В цілому, дослідження показало, що лікування при використанні анамореліну протягом 12 тижнів добре переноситься, та що терапія при використанні анамореліну збільшувала LBM та вагу тіла, знижуючи CACS симптоми/скарги у пацієнтів з прогресуючим NSCLC з кахексією. Ці збільшення були у високому ступені статистично значущими і, як передбачається, продовжували збільшуватися далі. Анаморелін також стабілізував симптоми/скарги пацієнтів, пов'язані із втомою, протягом 12 тижнів лікування, на доповнення до статистично значущої відмінності в лікуванні симптомів/скарг, пов'язаних з втомою на тижнях 9 та 12.

Приклад 2 Анаморелін HCl у лікуванні недрібноклітинного раку легенів - кахексії (NSCLC-C): рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження III фази для оцінки безпеки та ефективності анамореліну HCl у пацієнтів з NSCLC-C (Romana 2)

Характерні особливості дослідження Romana 2 були наступними:

- МОДЕЛЬ: рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження фази 3 для оцінки безпеки та ефективності анамореліну HCl (анамореліну) у пацієнтів з NSCLC-кахексією (59 сайтів; 15 країн)

- ОСНОВНИЙ КІНЦЕВИЙ ПОКАЗНИК: безжирова маса тіла (LBM), оцінюється за допомогою DXA (двохенергетична рентгенівська абсорбція)

- ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПОКАЗНИКИ:

- Ключовий: сукупна загальна виживаність, субдомен анорексії/кахексії,
- Субдомен втоми, Спрощена оцінка апетиту (SEA) та Спрощена оцінка втоми (SEF)
- Інші: вага тіла, дослідження специфічного загального виживання, FААСТ/FACIT-F показник результату дослідження (TOI) та загальні показники, додаткові LBM аналізи

- ЕКСПЛОРАТИВНІ КІНЦЕВІ ТОЧКИ: шкала оцінки голоду (HAS) Карнофські (KPS), аналіз пацієнтів, які досягли терапевтичного ефекту; фармакокінетики популяції (PK) у 90 пацієнтів (KPS)

- досліджуванА популяція: прогресуючий NSCLC (неоперабельна стадія III або IV) та кахексія ($\geq 5\%$ ваги тіла протягом 6 місяців або відсів BMI < 20 кг/м^2)

- РОЗМІР ВИБІРКИ: 495 пацієнтів; співвідношення рандомізації 2:1 (анаморелін:плацебо)

- Дозування: плацебо або 100 мг анамореліну протягом 12 тижнів

- ОЦІНКА БЕЗПЕКИ: побічні ефекти (AE), мітки, найбільш важливі цілі, ECG

Фігура 7 є графічним представленням результатів первинного дослідження ефективності (безжирова маса тіла), зокрема, медіанної зміни по відношенню до вихідних значень у популяції ІТТ щодо цих кінцевих точок. Фігура показує зміни LBM у пацієнтів, які отримували плацебо (РВО), проти групи анамореліну протягом 12-тижневого періоду дослідження. Пацієнти, які отримували анаморелін, показали більш високі збільшення LBM у порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо. Ці результати також є представленими в Таблиці 5, приведеній нижче.

Таблиця 5

Аналіз змін у порівнянні з вихідними значеннями протягом 12 тижнів стосовно безжирової маси тіла - ІТТ популяція.

	Безжирова маса тіла	
	Плацебо (N=165)	100 мг анамореліну (N=330)
N*	157	321
Середнє значення	-0,96	0,75
95 % довірчий інтервал	-1,27, -0,46	0,51, 1,00
Відмінності у лікуванні (анаморелін проти плацебо)		
Середнє значення	1,71	
Значення P **	< 0,0001	

* Розмір вибірки враховує тих, хто був виключений з причини відсутності вихідних значень та/або відсутніх дат смерті.

5 ** Значення P отримували при використанні критерію суми рангів Уїлкоксона, беручи до уваги відсутні значення пост-вихідних значень (тобто, умовну оцінку), в результаті чого більш низькі ранги представляли гірші результати. Порядок ранжирування визначається середньою зміною по відношенню до вихідних значень стосовно LBM на тижні 6 і тижні 12 з умовними значеннями, а також датою виживання.

10 Як показано на Фігурі 7 та у Таблиці 5, наведеній вище, пацієнти, що приймали анаморелін, показали досить статистично значуще поліпшення щодо безжирової маси тіла (LBM). Це було справедливим для всіх підгруп, крім пацієнтів з BMI $\leq 18,5$ (що може бути пов'язане з дуже малим розміром вибірки цієї підгрупи).

15 Основні вторинні кінцеві точки були виміряні в популяції МІТТ, коротке узагальнення результатів здійснювали наступним чином. Ці результати більш детально описані в наступних фігурах та таблицях.

Що стосується вимірів якості життя, пов'язаних зі здоров'ям (HR-QoL), то результати аналізу домену анорексії/кахексії оцінки FААСТ показали, що анаморелін забезпечує статистично значуще та клінічно значуще поліпшення скарг пацієнтів, пов'язаних з цими проблемами. 20 Пацієнти в групі анамореліну також мали статистично значущі та клінічно значущі поліпшення щодо оцінки SEA, яка фокусується на почутті швидкого насичення, апетиті, споживанні їжі та тиску з боку інших осіб, щоб змусити пацієнта їсти. Оцінка HR-QoL, пов'язана із втомою, змученістю та слабкістю, як вимірюється при використанні домену FACIT-F, показала тенденції поліпшення в певних підгрупах, які отримували анаморелін, таких, як пацієнти у віці 65 років та 25 молодше, пацієнти з супутнім застосуванням опіоїдів, пацієнти з ECOG на рівні 2 та пацієнти з BMI < 18,5. Пацієнти в деяких підгрупах, особливо хворі з супутнім прийомом опіоїдів та пацієнти з BMI < 18,5, також мали тенденції поліпшення щодо показника SEF, який фокусується на почуттях втоми та загальної слабкості.

Фігури 8A-B являють собою графічне зображення симптомів пацієнта та проблем, 30 пов'язаних з кахексією, як вимірюється за допомогою підшкали анорексії/кахексії FААСТ та оцінки SEA, зокрема, шляхом порівняння змін при лікуванні з вихідними даними при кожному відвідуванні в популяції МІТТ, включаючи статистичну значимість будь-яких відмінностей в результатах, отриманих від пацієнта, який приймав плацебо проти анамореліну (значення p). Панель А показує результати для домену анорексії/кахексії FААСТ в популяції МІТТ за 12-тижневий період дослідження, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в 35 результатах лікування пацієнтів, що приймали плацебо та анаморелін (значення p). Пацієнти в групі анамореліну показали статистично значущі та клінічно значущі поліпшення стосовно QoL, пов'язані зі скаргами з приводу кахексії. На панелі B представлені результати щодо показника SEA FААСТ в популяції МІТТ за 12-тижневий період дослідження, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в результатах лікування пацієнтів, що приймали плацебо та 40 анаморелін (значення p). Пацієнти в групі анамореліну показали статистично значущі та клінічно значущі поліпшення щодо QoL скарг, виміряні за допомогою SEA, таких, як поліпшення загального апетиту та споживання достатньої кількості їжі, а також зниження почуття швидкого насичення та тиску з боку інших, щоб змусити пацієнта їсти. Результати також представлені 45 нижче в Таблиці 6. Представлені дані взяті з різних ефектів моделі, що враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

Таблиця 6

Аналіз змін у порівнянні із вихідними значеннями у показниках HR-QoL протягом 12 тижнів - MITT популяція.

Домен анорексії/кахексії			Показник SEA	
	Плацебо (N=136)	100 мг анамореліну (N=268)	Плацебо (N=136)	100 мг анамореліну (N=268)
N	133	266	133	266
Середнє середніх груп (SE) за	1,34 (1,032)	3,48 (0,944)	0,41 (0,435)	1,08 (0,400)
Відмінності у лікуванні (анаморелін проти плацебо)				
Середнє середніх груп (SE) за	2,14 (0,676)		0,66 (0,283)	
95 % довірчий інтервал	(0,81, 3,47)		(0,11, 1,22)	
Значення P	0,0016		0,0192	

* Примітка, мінімально значуща відмінність оцінюється у ~ 3 бали для домену анорексії/кахексії та в ~ 1 бал для показника SEA, та обидва з них були співставлені із застосуванням лікування анамореліном.

Фігури 9A-B являють собою графічне зображення симптомів пацієнта та проблем, пов'язаних із втомою, вимірюваних при використанні підшкали втоми FACIT-F та показника SEF, зокрема, порівняння змін з вихідним рівнем при кожному відвідуванні в популяції MITT, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в результатах, отриманих від пацієнта, що приймав плацебо проти анамореліну (р значення). Панель А представляє результати для домену втоми оцінки FACIT-F протягом 12-тижневого періоду дослідження у MITT пацієнтів, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в результатах лікування пацієнтів, що приймали плацебо та анаморелін. Як можна бачити на цій панелі, статистично значущі поліпшення в оцінці були присутні у пацієнтів, що приймали анаморелін, у порівнянні з тими, які приймали плацебо. Підгрупи пацієнтів, що представляють інтерес та які отримували анаморелін, показали тенденції поліпшення їх рівнів втоми; більш детальна інформація про ці підгрупи представлена нижче та на Фігурах 10A-D (приведені нижче). Панель В представляє результати щодо показника SEF оцінки FACIT-F за 12-тижневий період дослідження у MITT пацієнтів, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в результатах лікування пацієнтів за допомогою плацебо та анамореліну. У даному випадку існувала загальна невелика тенденція поліпшення серед пацієнтів групи анамореліну з точки зору меншої стомлюваності, нижчої загальної слабкості та меншої кількості часу, проведеного в ліжку; підгрупи також показали ці тенденції поліпшення. Специфічні поліпшення були відзначені в підгрупах пацієнтів з супутнім прийомом опіоїдів та у пацієнтів з BMI < 18,5. Дані, наведені на Фігурах 10A-D, узяті з різних ефектів моделі, що враховує залежність між імовірністю відсутності даних та характеристиками процесу вибування.

Фігури 10A-D є графічним представленням результатів для домену втоми оцінки FACIT-F за 12-тижневий період дослідження в певних підгрупах пацієнтів MITT. Кожна з цих підгруп показала поліпшення оцінки серед пацієнтів, що приймали анаморелін, у порівнянні з пацієнтами в групі плацебо. Панель А показує поліпшення показників FACIT-F щодо втоми протягом періоду дослідження у пацієнтів у віці до 65 років; в той час як після 3-го тижня спостерігалася деяке зниження показника втоми, ці пацієнти в підгрупі лікування не відчували такого серйозного зниження оцінки, як пацієнтів у групі плацебо, що свідчить про поліпшену оцінку втоми (тобто меншу втому та/або слабкість) завдяки лікуванню анамореліном. Панель В показує результати оцінки FACIT-F втоми у пацієнтів, які одночасно приймали опіоїди; у даному випадку знову, незважаючи на деяке зниження оцінки після 3-го тижня, у пацієнтів, що приймали анаморелін, не було такого серйозного зниження показників, як у групі плацебо, що також вказує на те, що лікування анамореліном призводить до поліпшення оцінки втоми (тобто, втоми та/або слабкості) в цій підгрупі. Панель С представляє результати оцінки пацієнтів з ECOG, рівним 2. У цій підгрупі лікування за допомогою анамореліну забезпечило загальну тенденцію

поліпшення показника FACIT-F, що вказує на те, що у цих пацієнтів була меншою втома та або слабкість у порівнянні з такими в групі плацебо. Панель D демонструє показник втоми FACIT-F у пацієнтів з BMI, меншим або рівним 18,5. Пацієнти в цій підгрупі, які перебували в групі анамореліну, зберігали стабільний результат після 3-го тижня, в той час як у пацієнтів у групі плацебо спостерігалася стійке зниження балів протягом цих тижнів, що вказує на те, що пацієнти в групі анамореліну мали меншу втому та/або слабкість у порівнянні з такими в групі плацебо.

Основні вторинні кінцеві точки в популяції MITT, а також коротка інформація про результати кінцевих точок представлені нижче. Фігура 11 та Таблиця 9, що наведені нижче, надають додаткові дані про зміни ваги тіла в цій популяції.

Статистично значущі та клінічно значущі поліпшення в масі тіла для популяції MITT спостерігалися у пацієнтів, які приймали анаморелін, у порівнянні з тими, які приймали плацебо. Крім того, спостерігалася послідовне поліпшення LBM у пацієнтів, що приймали анаморелін. На завершення, пацієнти в групі анамореліну показали тенденцію до поліпшення щодо кахексії у відповідності зі змінами у FAACT TOI та загальної оцінки. Ніяких переваг анамореліну не спостерігалася в FACIT-F TOI та загальній оцінці.

Фігура 11 являє собою графічне зображення зміни маси тіла популяції MITT протягом всього дослідження, включаючи статистичну значущість будь-яких відмінностей в результатах лікування пацієнтів, що приймали плацебо, у порівнянні з такими, які приймали анаморелін (р значення). Пацієнти в групі анамореліну відчували статистично значуще збільшення ваги тіла протягом 12-тижневого періоду дослідження, причому найбільша прибавка маси спостерігалася на 3-му тижні. Збільшення маси підтримувалося в групі анамореліну. У пацієнтів в групі плацебо спостерігалася загальна тенденція до зниження прибавки ваги.

Таблиця 7

Аналіз змін ваги тіла протягом 12 тижнів - MITT популяція.

Загальна зміна у порівнянні з вихідним рівнем	Плацебо (N=136)	100 мг анамореліну (N=268)
N	135	267
Середнє середніх за групами (SE)	-0,57 (0,438)	0,95 (0,386)
Відмінності у лікуванні (анаморелін проти плацебо)		
Середнє середніх за групами (SE)		1,53 (0,327)
95 % довірчий інтервал		(0,89, 2,17)
Значення P		< 0,0001

* Примітка: вага тіла може продовжувати збільшуватися з продовженням лікування після 12 тижня (тобто, середні значення змін, які спостерігали у порівнянні з вихідним рівнем, для тижнів 3, 6, 9 та 12 для анамореліну складали 1,11 кг, 1,37 кг, 1,76 кг та 1,91 кг, відповідно).

В цілому дослідження Romana 2 продемонструвало, що первинна кінцева точка ефективності LBM показала статистично значуще збільшення ($p < 0,0001$) у пацієнтів в групі анамореліну в порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо.

Оцінка якості життя, пов'язана зі здоров'ям, показала, що лікування при використанні анамореліну приводило до поліпшення якості життя. Оцінка FAACT анорексії/кахексії та Спрощена оцінка апетиту (SEA), яка вимірює зміни апетиту, відчуття швидкого насичення та споживання їжі, була значно підвищена та перевищувала мінімально важливі порогові значення відмінностей, в той же час FAACT TOI та загальні бали показали переваги для пацієнтів, які отримували анаморелін, у порівнянні з групами плацебо. Крім того, пацієнти в групі терапії анамореліном продемонстрували поліпшення, пов'язані з анорексією/кахексією (що базуються на оцінці FAACT) та поліпшені рівні апетиту (на основі оцінки SEA), які були статистично значущими та мали медичне значення. Оцінка FACIT домену стомлюваності та Спрощена оцінка втоми (SEF), TOI та загальні бали статистично не відрізнялися від плацебо, але були відзначені загальні тенденції поліпшення в деяких підгрупах з терапією при використанні анамореліну. Зокрема, поліпшення стомлюваності спостерігалася у пацієнтів у віці 65 років та молодше, у пацієнтів з супутнім прийомом опіоїдів, у пацієнтів з ECOG 2 та у пацієнтів з BMI \leq 18,5.

У відповідності з описаними вище абсолютними змінами по відношенню до початкових значень LBM, як представлено вище, показники відсотка зміни LBM також демонстрували

послідовні підвищення в групі пацієнтів, що приймали анаморелін, та зниження в плацебо групі пацієнтів.

5 Фігури 13a та 13b показують зміни по відношенню до вихідних значень у процесі дослідження в окремих питаннях щодо FААСТ, почуття швидкого насичення в Romana 1 та 2, відповідно. Симптоми почуття швидкого насичення та апетиту показали поліпшення в групі анамореліну в Romana 2. У Romana 2 також були виявлені покращення по відношенню до проблем, пов'язаних з вагою та структурою тіла.

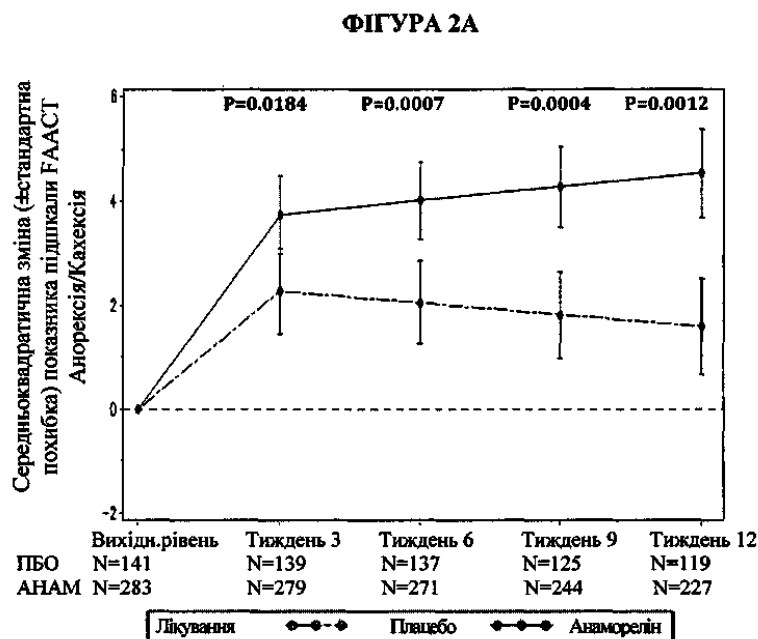
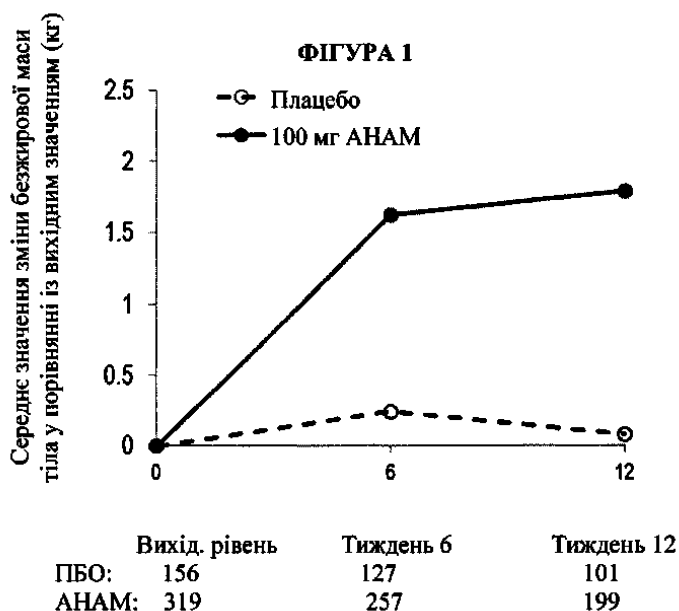
10 В цілому дослідження Romana 2 показало, що лікування анамореліном протягом 12 тижнів було добре переносимим та що терапія при використанні анамореліну збільшувала LBM та вагу тіла, знижуючи симптоми/скарги CACS у пацієнтів з прогресуючим NSCLC з кахексією. Ці збільшення були високо статистично значущими і, як передбачається, продовжують збільшуватися зі збільшенням часу впливу. Деякі підгрупи виявляли поліпшення в оцінках втоми.

15 У цій заявці згадуються різні публікації, розкриття цих публікацій у всій їх повноті включено в опис даної заявки шляхом посилання, щоб більш повно описати стан рівня техніки, до якого відноситься винахід. Фахівцям в даній галузі техніки буде очевидним, що в цьому винаході можуть бути зроблені різні модифікації та зміни без відходу від обсягу або суті винаходу. Інші варіанти здійснення винаходу будуть очевидними для фахівців в даній галузі з розгляду опису та практики розкритого в даній заявці винаходу. Передбачається, що опис та приклади будуть розглядатися тільки як типові приклади, при цьому справжній обсяг та суть винаходу представлени у приведеній нижче формулі винаходу.

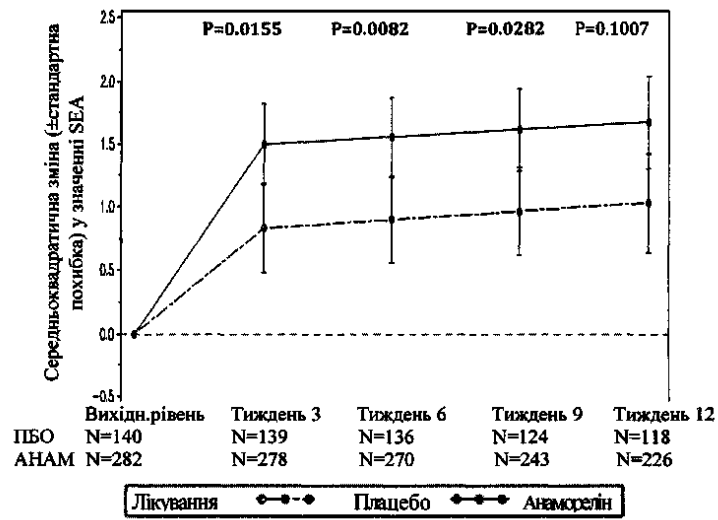
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 25 1. Застосування анамореліну для лікування втоми, що розвивається внаслідок кахексії при злоякісному новоутворенні у пацієнта-людини зі злоякісним новоутворенням, причому зазначена кахексія визначається як індекс маси тіла менше 20 кг/м^2 , де зазначене застосування включає введення зазначеному пацієнтові анамореліну на щоденній основі протягом терапевтично ефективного періоду часу.
- 30 2. Застосування анамореліну для поліпшення якості життя, яке вимірюється за допомогою FААСТ в домені анорексія/кахексія у пацієнта-людини зі злоякісним новоутворенням, причому зазначена кахексія визначається як індекс маси тіла менше 20 кг/м^2 , де зазначене застосування включає введення зазначеному пацієнтові анамореліну на щоденній основі протягом терапевтично ефективного періоду часу.
- 35 3. Застосування анамореліну для підвищення загальної маси тіла, безжирової маси тіла та жирової маси у пацієнта-людини, що страждає від кахексії при злоякісному новоутворенні, причому зазначена кахексія визначається як індекс маси тіла менше 20 кг/м^2 , де зазначене застосування включає введення зазначеному пацієнтові анамореліну на щоденній основі протягом терапевтично ефективного періоду часу.
- 40 4. Застосування за пунктом 1, де зазначена втома викликана депресією, анемією, саркопенією, анорексією, недостатнім харчуванням, пов'язаним з блюванням, токсичністю хіміотерапії, використанням опіоїдів та/або порушенням сну.
5. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де вказаний пацієнт-людина зі злоякісним новоутворенням страждає від неоперабельної стадії III або IV недрібноклітинного раку легенів.
- 45 6. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де доза анамореліну становить 100 мг анамореліну HCl в перерахунку на масу солі.
7. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де доза анамореліну становить 100 мг анамореліну HCl в перерахунку на масу солі, що вводиться перорально один раз на добу принаймні за одну годину перед першим прийомом їжі.
- 50 8. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де вказаний терапевтично ефективний період часу становить дванадцять тижнів.
9. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де вказаний терапевтично ефективний період часу становить від 13 до 24 тижнів.
10. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де вказаний пацієнт має функціональний статус у відповідності з оцінкою ECOG 2 або більше.
- 55 11. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де вказаний пацієнт має сквамозну пухлину за гістологією.
12. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де вказане злоякісне новоутворення має метастази.

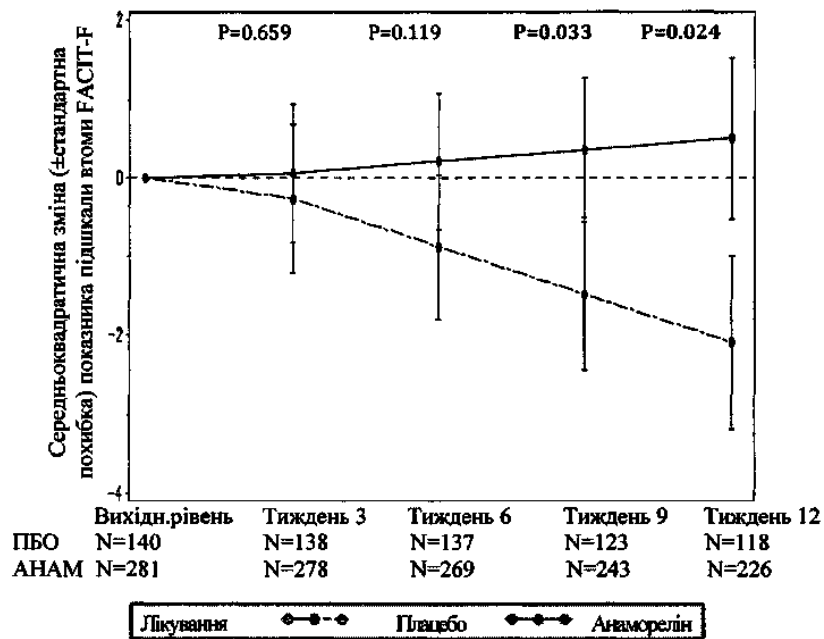
13. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де вказаний пацієнт не отримує хіміотерапію або променеву терапію.
14. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де вказаний пацієнт отримує хіміотерапію або променеву терапію.
- 5 15. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де вказаний пацієнт отримує опіоїди та/або протибільовотні засоби.



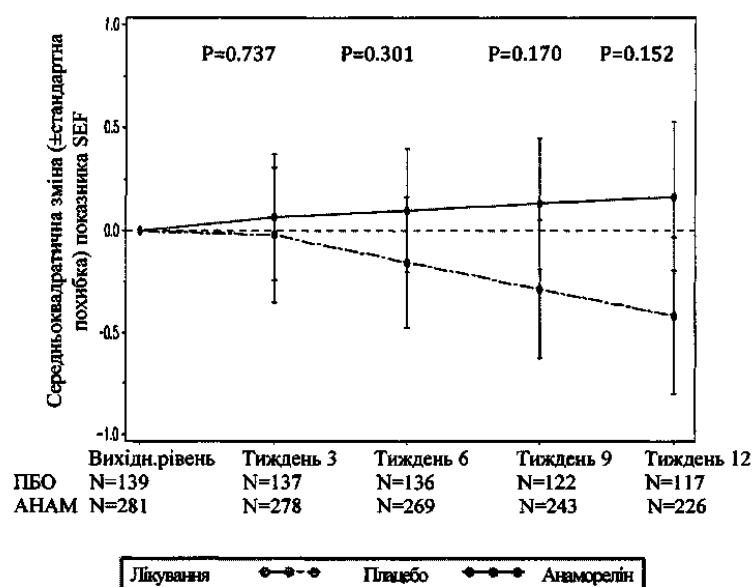
ФІГУРА 2В



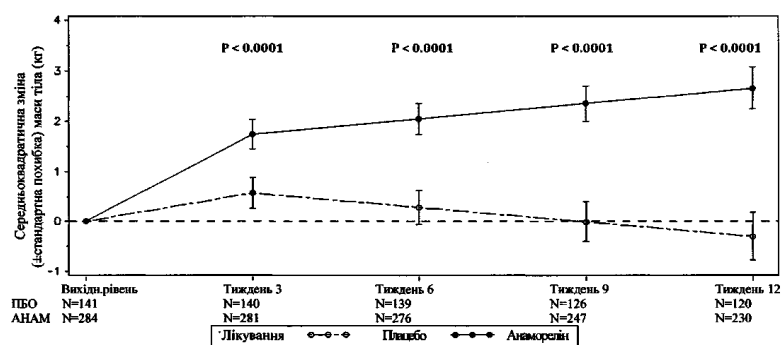
ФІГУРА 3А



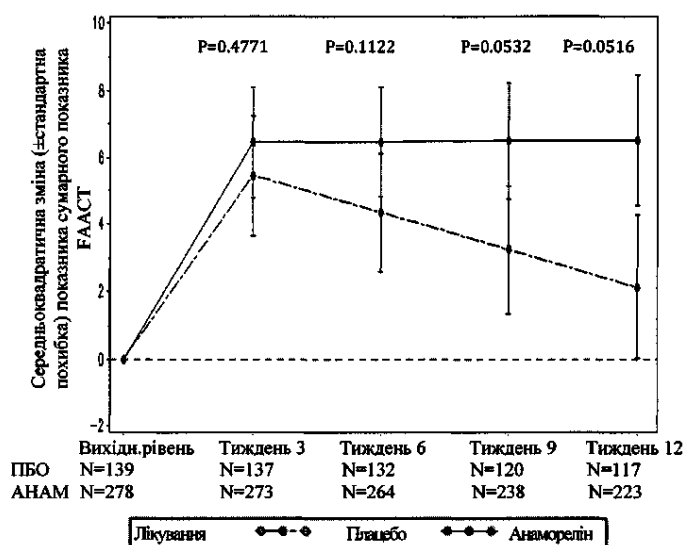
ФІГУРА 3В



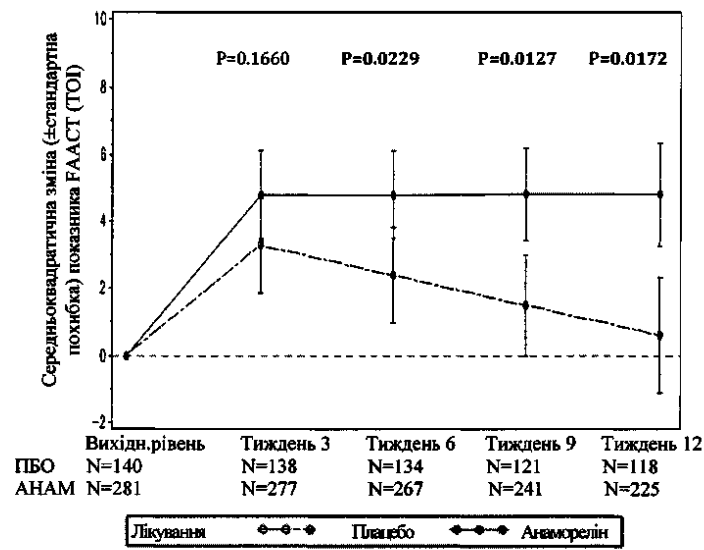
ФІГУРА 4



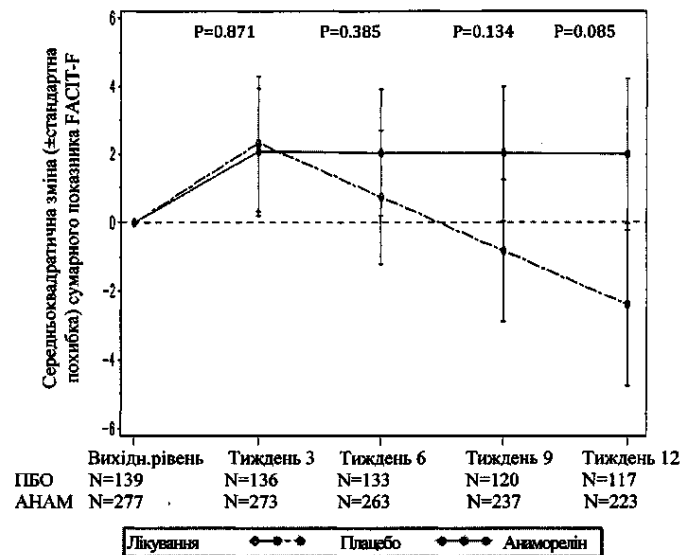
ФІГУРА 5A



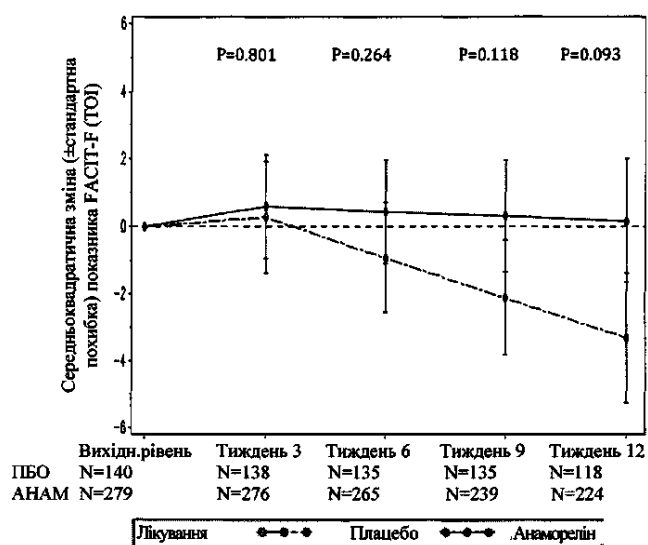
ФІГУРА 5В



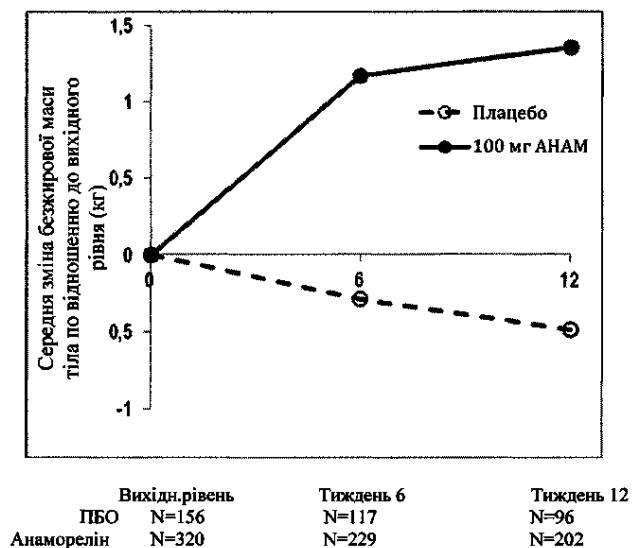
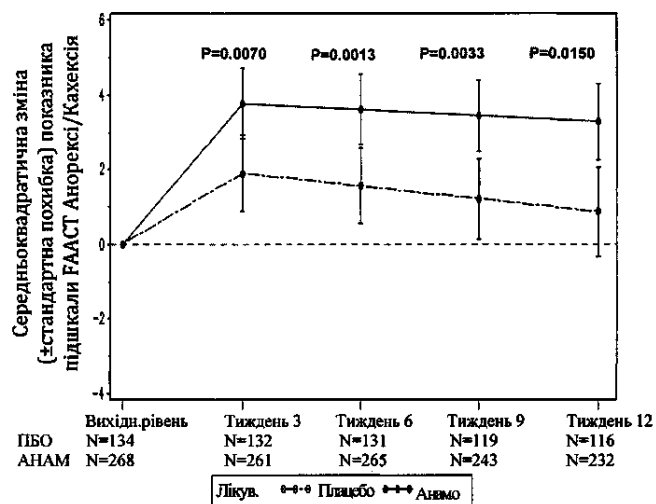
ФІГУРА 6А



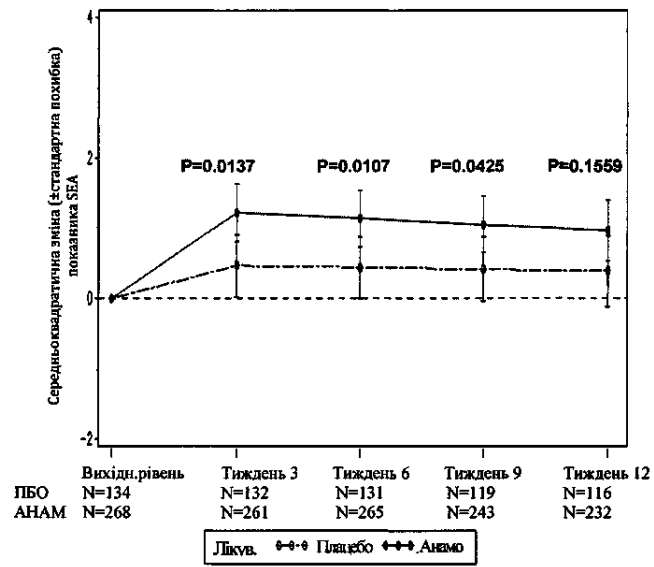
ФИГУРА 6В



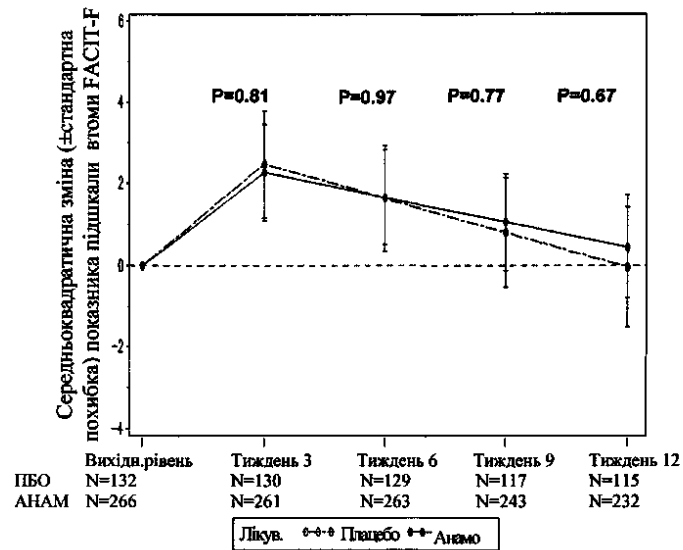
ФИГУРА 7

**ΦΙΓΥΡΑ 8Α**

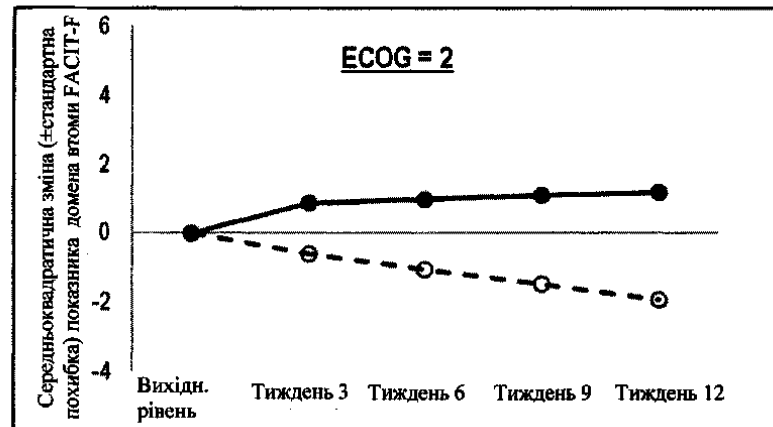
ФІГУРА 8В



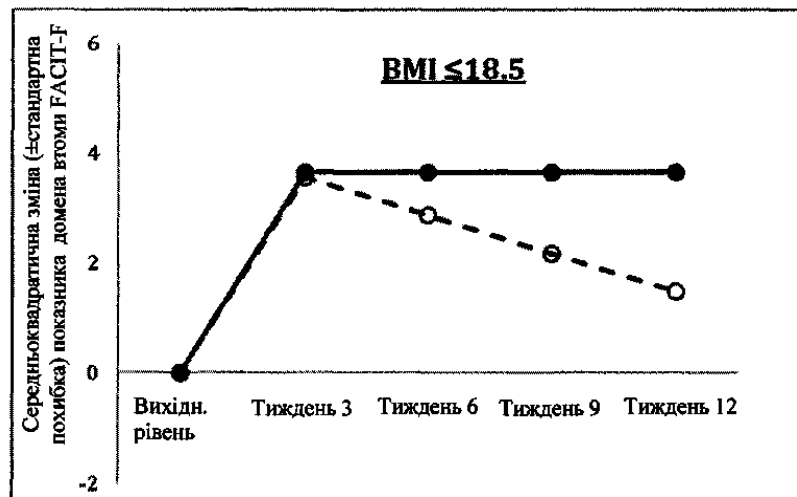
ФІГУРА 9А



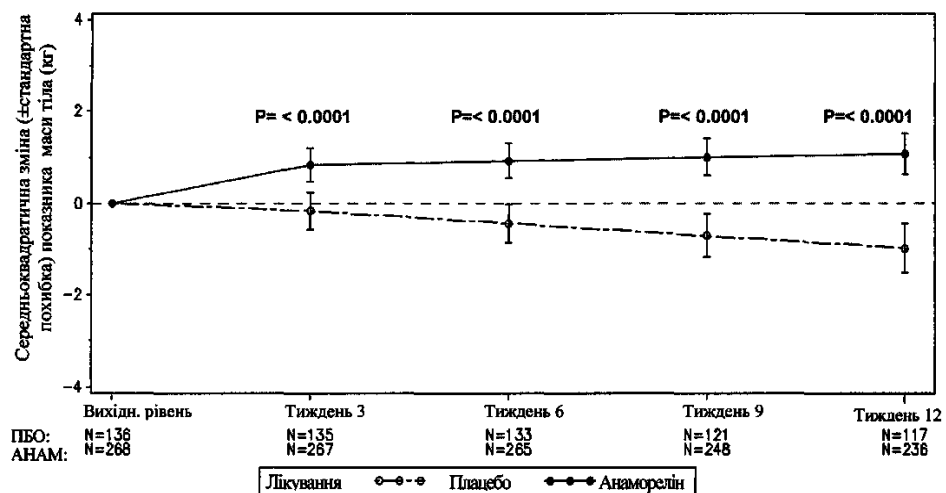
ФІГУРА 10С



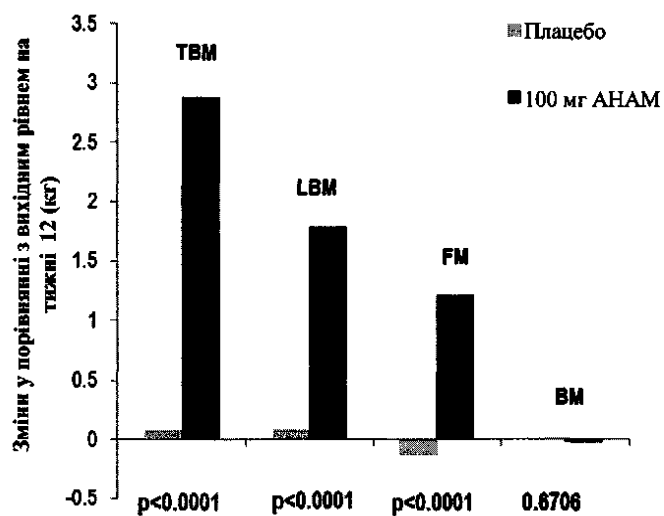
ФІГУРА 10D



ФІГУРА 11

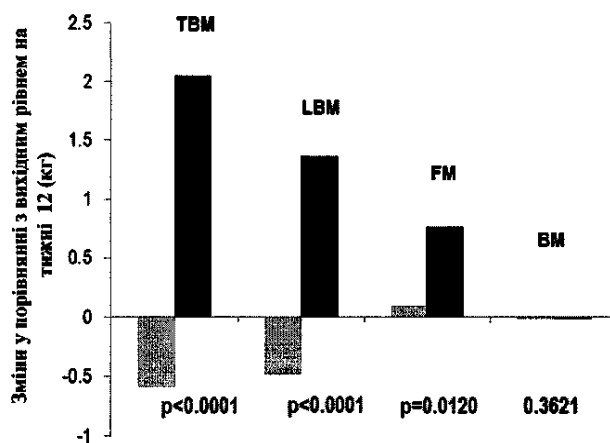


ФІГУРА 12А



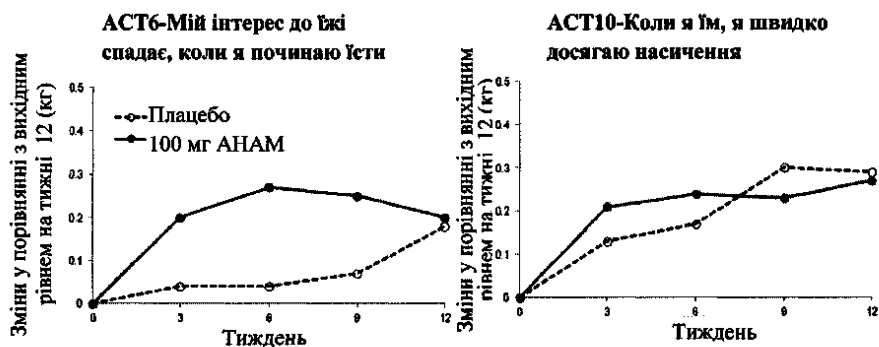
TBM=загальна маса тіла; LBM=безжирова маса тіла; FM=жирова маса; BM=кісткова маса

ФІГУРА 12В

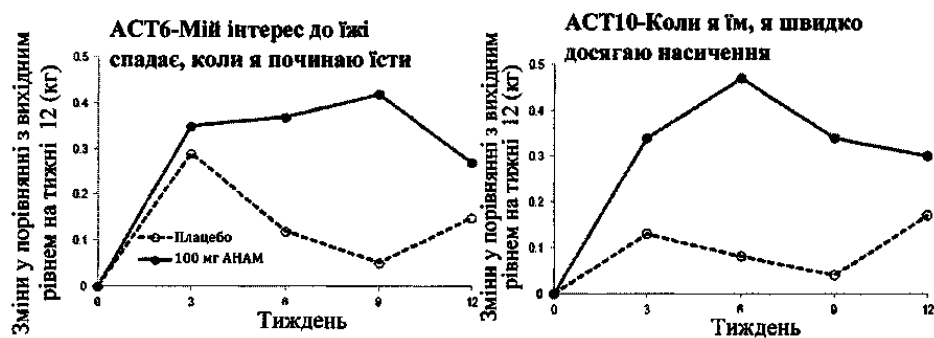


TBM=загальна маса тіла; LBM=безжирова маса тіла; FM=жирова маса; BM=кісткова маса

ФІГУРА 13А



ФІГУРА 13В



Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
 вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601