

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035578**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.07.09**

**(51)** Int. Cl. *A01N 43/40* (2006.01)

**(21)** Номер заявки  
**201790352**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2015.08.28**

---

**(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКОВОЙ КАХЕКСИИ НА ОСНОВЕ  
АНАМОРЕЛИНА**

---

**(31)** 62/045,976

**(32)** 2014.09.04

**(33)** US

**(43)** 2017.07.31

**(86)** PCT/US2015/047435

**(87)** WO 2016/036598 2016.03.10

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ХЕЛСИНН ХЕЛСКЕА СА (СН)**

**(72)** Изобретатель:  
**Манн Уилльям, Френд Джон,  
Полвино Уилльям, Аллен Сьюзан, Лу  
Мин, Дуус Элизабет (US), Джорджино  
Рубен (СН), Барони Энрико (ИТ)**

**(74)** Представитель:  
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

**(56)** 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; 20 May 2014, vol. 32(15), supplement S, meeting abstract e20694; 1 p.; entire document

US-A1-20080207640

WO-A2-2005014032

US-A1-20070004638

US-A1-20080300194

WO-A1-2013158874

WO-A1-2013175805

---

**(57)** Изобретение относится к способам лечения различных состояний, особенно таких как кахексия, чувство быстрого насыщения и усталость, все из которых связаны со злокачественным новообразованием, с использованием анаморелина. Основной вариант осуществления изобретения относится к способу лечения кахексии у пациента-человека со злокачественным новообразованием, где пациент имеет индекс массы тела меньше чем 20 кг/м<sup>2</sup> и потерю массы тела больше чем 2% за предыдущие 6 месяцев, включающему введение указанному пациенту от 10 до 500 мг анаморелина один раз в сутки в течение периода времени от 3 до 24 недель, наблюдая при этом неожиданную способность анаморелина улучшать качество жизни таких пациентов и повышать общую, безжировую и жировую массу тела в этой популяции.

---

**035578 B1**

**035578 B1**

### Область, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к фармацевтическому лечению при использовании анаморелина, а также относится к лечению состояний и расстройств, ассоциированных с раковой кахексией.

### Предпосылки создания изобретения

Раковая кахексия, которая часто упоминается как синдром раковой анорексии-кахексии (CACS), представляет собой многофакторное состояние с высоким преобладанием при немелкоклеточном раке легкого (NSCLC). Раковая кахексия характеризуется уменьшением массы тела (в основном безжировой массы тела, LBM) и ассоциируется с ухудшением заболеваемости и выживаемости. Стандартные эффективные методы лечения отсутствуют, несмотря на то, что анаморелин был продемонстрирован как перспективный для лечения в этой области. Анаморелин представляет собой новый селективный агонист рецептора грелина с повышающей аппетит и анаболической активностью.

Стандартная терапия не по одобренным показаниям для раковой кахексии представляет собой мегестрол ацетат, который был одобрен для повышения аппетита и предотвращения потери веса у больных СПИДом. Однако мегестрол был продемонстрирован как такой, который только повышает массу тела и содержание воды у пациентов и не улучшает жировую массу или мышечную массу тела.

Мегестрол ацетат также не был продемонстрирован для улучшения качества жизни у пациентов с раковой кахексией. Lesniak et al. провели систематический обзор клинических испытаний при использовании мегестрола ацетата и сообщили следующее: "Основываясь на систематическом обзоре испытаний при использовании мегестрола ацетата у пациентов с синдромом раковой анорексии-кахексии, качество жизни было оценено при использовании разных шкал в 14 исследованиях, и в 13 из 14 исследований не было значимой разницы между пациентами, которые получали мегестрол ацетат, и теми, кто принимал плацебо, дронабинол, эйкозапентаеновую кислоту или глюкокортикостероиды". Leśniak W1, Bala M., Jaeschke R., Krzakowski M., Эффекты мегестрола ацетата у пациентов с синдромом раковой анорексии-кахексии - систематический обзор и мета-анализ. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008 ноябрь; 118(11):636-44.

Другие лекарственные средства также не смогли улучшить качество жизни у пациентов с раковой кахексией. Del Fabbro сообщил о двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании и влиянии мелатонина на аппетит и другие симптомы у пациентов с прогрессирующим раком и кахексией. Не наблюдалось различий между группами мелатонина и плацебо через 4 недели в отношении веса, состава тела (включая безжировую массу тела), показателей симптомов и результатов в отношении качества жизни (измеренных при использовании FACIT-F и FААСТ). Del Fabbro E1, Dev R., Hui D., Palmer L., Bruera E. Воздействие мелатонина на аппетит и другие симптомы у пациентов с прогрессирующим раком и кахексией: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. *J Clin Oncol.* 2013 апрель 1; 31(10): 1271-6.

Энобосарм ((2S)-3-(4-цианофеноксид)-N-[4-циано-3-(трифторометил)фенил]-2-гидрокси-2-метилпропанамид) (также является известным как Остарин, GTx-024 и МК-2866) представляет собой исследуемый селективный модулятор рецептора андрогена (SARM), разрабатываемый для таких состояний, как истощение мышц и остеопороз. Dobs et al. сообщили о данных фазы 2, которые включали в себя некоторые сведения о качестве жизни, измеренные с помощью FААСТ/FACIT-F, но при этом они только сравнивали результаты измерений с исходными показателями в группах лечения, а не оценивали активность по сравнению с плацебо, что затрудняло получение каких-либо заключений. Dobs AS et al. Влияние энобосарма на истощение мышц и физическую функцию у больных раком: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование фазы 2. Dobs AS et al., [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology), Опубликовано online 14 марта 2013 г. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70055-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70055-X).

García и Polvino провели исследование фазы I (одноцентровое, рандомизированное, двойное, слепое и плацебо-контролируемое исследование), в котором здоровые субъекты были разделены на три группы. García, J.M., Polvino, W.J. Влияние на массу тела и безопасность RC-1291, нового перорального миметика грелина и стимулятора секреции гормона роста: результаты фазы I рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с множественными дозами у здоровых добровольцев, *Oncologist*, 2007; 12:594-500. Первая группа получала плацебо или 25 мг анаморелина один раз в сутки в течение 5 дней. Вторая группа получала анаморелин по 25 мг два раза в сутки или по 50 мг один раз в сутки в течение 6 дней, а затем переходила к другому режиму дозирования в течение 5 дней; три пациента из этой группы получали плацебо для всех 11 доз для поддержания двойной анонимности. Третья группа получала плацебо или 75 мг анаморелина один раз в сутки в течение 6 дней. Субъекты, которые получали анаморелин в дозах 50 или 75 мг, имели значительное увеличение массы тела в зависимости от дозы через 6 дней по сравнению с группой плацебо, причем наибольшее увеличение наблюдалось при ежедневном приеме дозы. Среднее увеличение массы тела по сравнению с исходным уровнем после введения 50 мг (один раз в сутки или в виде раздельной дозы) или 75 мг анаморелина один раз в сутки было значимым по сравнению с плацебо.

В последующем исследовании García и Polvino были описаны воздействия анаморелина на уровни гормона роста (GH) у здоровых людей, а также его влияние на инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), белок 3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), сывороточные профили гормонов и углеводный обмен. García, J.M., Polvino, W.J. Фармакодинамические гормональные эффекты

анаморелина, нового перорального миметика грелина и стимулятора секреции гормона роста у здоровых добровольцев, *Growth Horm IGF Res*, 2009; 19:267-73. В этом исследовании (одноцентровое, рандомизированное, двойное слепое и плацебо-контролируемое исследование) использовали те же группы дозировки, что и в предыдущем исследовании (т.е. одна группа получала плацебо или разовую дозу 25 мг анаморелина один раз в сутки, вторая группа получала плацебо или 25 мг анаморелина два раза в сутки или 50 мг анаморелина один раз в сутки в течение 6 дней, а затем переключалась на другой режим приема в течение 5 дней, а третья группа получала плацебо или 75 мг анаморелина один раз в сутки). Все дозы анаморелина значительно повышали уровни GH и IGF-1, особенно 50 мг в виде однократной дозы и доза 75 мг; разделенная доза 50 мг показала увеличение уровней GH и IGF-1, но не в такой степени, как однократная доза 50 мг. Кроме того, значительное увеличение массы тела наблюдалось в группах, получавших дозу 50 мг (однократная или разделенная доза) и дозу 75 мг. Увеличение массы тела коррелировало с увеличением уровней IGF-1.

Затем Garcia et al. провели пилотное исследование (многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, перекрестное исследование) лечения при использовании анаморелина у пациентов с различными видами рака и кахексии, у которых непреднамеренная потеря массы тела превышала 5% за предыдущие 6 месяцев, ожидаемая продолжительность жизни более 3 месяцев и статус работоспособности в соответствии с Восточной кооперативной онкологической группой (ECOG) составлял 0-2. Garcia, J.M., Friend, J., Allen, S. Терапевтический потенциал анаморелина, нового перорального миметика грелина у пациентов с раковой кахексией: многоцентровое рандомизированное, двойное, слепое, перекрестное, пилотное исследование, *Support Care Cancer*, 2013; 21:129-37. Однократную дозу 50 мг анаморелина или плацебо вводили один раз в сутки в течение периода исследования, после чего выведение препарата из организма проводили в течение 3-7 дней, а после этого проводили лечение. Оценки исследования включали вес тела, аппетит, потребление пищи, уровни гормона роста (GH) и оценку симптомов у пациентов (по шкале оценки симптомов Андерсона (ASAS), функциональную оценку терапии хронических заболеваний с дополнительным доменом усталости (FACIT-F) и способ для определения восстановления анорексии/кахексии Bristol-Myers, версия 7 с вопросами (BACRI-7)). Анаморелин значительно увеличивал массу тела по сравнению с плацебо. Уровни GH, IGF-1 и IGFBP-3 также значительно увеличивались при использовании анаморелина, особенно в отношении средних концентраций гормонов в сыворотке. Потребление пищи увеличивалось, но незначительно. Сообщаемый пациентом аппетит значительно улучшился с помощью анаморелина, измеренного в соответствии с ASAS; как было измерено с помощью BACRI-7, не было значимой разницы в аппетите среди групп лечения, хотя значительно больше пациентов сообщали о большем удовольствии от еды во время терапии при использовании анаморелина. Анаморелин также значительно увеличивал показатели FACIT-F.

Garcia et al. проводили исследование фазы II (многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование), которое длилось 12 недель и включало 81 пациента с различными видами рака с кахексией (потеря веса тела более 5% в течение предыдущих 6 месяцев) и показателем ECOG 0-2. Garcia, J., Boccia, R.V., Graham, C., Kumor, K., Polvino, W. Фаза II рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования эффективности и безопасности RC-1291 (RC) для лечения раковой кахексии, *J. Clin. Oncol.*, 2007; 25:18(S): 9133. Пациенты получали либо 50 мг анаморелина один раз в сутки, либо плацебо в течение 12-недельного исследования, на протяжении исследования измеряли качество жизни (FACIT-F), потерю веса, IGF-1 и IGFBP-3.

Общая и безжировая масса тела значительно увеличивались по сравнению с плацебо на 4 и 8 неделях; величина увеличения была стабильной, начиная с недели 4 до 12 для общей и безжировой массы тела. Жировая масса уменьшалась больше у пациентов, получавших плацебо, чем у пациентов, получавших анаморелин, хотя разница не достигала статистической значимости. См. WO 2008/124183 Mann и Polvino. Интересно отметить, что не было отмечено соответствующего увеличения показателей по шкале веса. Уровни IGF-1 и IGFBP-3 были значительно увеличены на 4, 8 и 12 неделях. Не было отмечено никаких значительных воздействий на качество жизни, измеренное в соответствии с тестом FACIT-F. Однако оценки ASAS были улучшены. См. WO 2008/124183 Mann и Polvino.

Temel et al. провели исследование фазы II (многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое и плацебо-контролируемое исследование), которое длилось 12 недель у 226 пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) и показателем ECOG 0-1, которые были кандидатами на лечение карбоплатином/паклитакселом (с или без бевацизумаба). Temel J.B., S; Jain, M et al. Эффективность и безопасность применения анаморелина HCl у пациентов с NSCLC: результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, многоцентрового исследования фазы II, представленного на Европейском онкологическом конгрессе, 27 сентября - 1 октября 2013 г., Амстердам, Нидерланды; реферат № 1308. Пациентам давали 1 раз в сутки дозы 50 или 100 мг анаморелина или соответствующего плацебо, а увеличение веса и уровни IGFBP-3 измерялись в ходе исследования. Группа, которая получала 100 мг анаморелина, имела статистически значимое среднее увеличение веса по сравнению с исходным уровнем до недели 12. Терапия при использовании анаморелина приводила к статистически достоверному увеличению IGFBP-3 по сравнению с плацебо. Анаморелин также улучшал показатели пациентов в соответствии со шкалой оценки симптомов Андерсона (MDASI), которая измеряет тяжесть

симптомов в отношении повседневного функционирования среди онкологических больных, несмотря на то, что улучшение не было значительным.

Исследование анаморелина при NSCLC, представленное на ASCO Quality Care 2013, содержало результаты отдельных вопросов MDASI, включая ответ на усталость. Это исследование было проведено только у пациентов с NSCLC, но не у пациентов с NSCLC, страдающих кахексией. <http://meetinglibrary.asco.org/content/119980-140>.

Патент США № 6330620 раскрывает применение новых соединений, включая анаморелин, для уменьшения кахексии вследствие рака; лечения анорексии; регулирования потребления пищи; повышения мышечной силы; лечения синдрома хронической или острой усталости и резистентности к инсулину; лечения состояний, которые требуют повышенных уровней GH в плазме крови; лечения пациентов с ослабленным иммунитетом и лечения кардиомиопатии, сердечной недостаточности, нарушения сердечной функции и инфаркта миокарда.

В патенте США № 7994329 раскрывается применение агонистов рецептора 1A средства, усиливающего секрецию соматотропного гормона (GHSR 1A), для применения в лекарственных средствах для регулирования потребления пищи, индекса массы тела (BMI) и лечения анорексии, диабета типа II и истощения, связанного с различными заболеваниями и состояниями.

В патенте США № 8394833 раскрывается применение анаморелина для уменьшения тошноты, лечения рвоты, а также оценивается качество жизни, как определяется в соответствии с ASAS (оценка тяжести от 1 до 10 следующих симптомов: боль, усталость, тошнота, депрессия, тревожность, сонливость, одышка, аппетит, сон и ощущение хорошего самочувствия), а также использование секреторных гормонов роста для повышения аппетита и веса тела и уровней IGF-1.

В публикации US № 2005/0261201 раскрыто применение средств, усиливающих секрецию соматотропного гормона, для снижения уровня С-реактивного белка у пациента, страдающего кахексией, анорексией, синдромом хронической усталости, диабетом и метастазами опухолей, а также для индукции секреции GH и IGF-1, и их применение в лечении пациента, который имел или который имеет риск сосудистого события, такого как инфаркт миокарда.

В WO 2013/158874 описано применение анаморелина HCl для лечения связанной с раком кахексии и состояний, которые требуют повышенных уровней GH в плазме крови, а также использование средств, которые усиливают секрецию соматотропного гормона, для повышения аппетита и массы тела.

Ни в одной из этих патентных публикаций не раскрывается использование анаморелина для лечения чувства быстрого насыщения или усталости, возникающих в результате кахексии, или для увеличения времени выживаемости неизлечимых раковых больных. Они также не раскрывают улучшение качества жизни пациентов, измеряемое в отношении анорексии/кахексии при функциональной оценке терапии анорексии/кахексии (ФААСТ), которая измеряет физическое и функциональное благополучие, а также конкретные проблемы, связанные с анорексией и кахексией, при использовании вопросов, касающихся веса тела/внешнего вида, аппетита, потребления пищи, рвоты, чувства быстрого насыщения и боли в желудке.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

Изобретатели в соответствии с настоящим изобретением разработали несколько способов лечения расстройств и состояний, связанных с раковой кахексией, в четко определенных группах пациентов при использовании анаморелина. Первый принципиальный вариант осуществления относится к уникальному состоянию пациентов, имеющих это состояние, и удивительной способности анаморелина увеличивать безжировую массу тела в этой популяции. В этом варианте осуществления изобретение обеспечивает способ лечения кахексии у пациента-человека со злокачественным новообразованием, где пациент имеет индекс массы тела меньше чем  $20 \text{ кг/м}^2$  и потерю массы тела больше чем 2% за предыдущие 6 месяцев, включающий введение указанному пациенту от 10 до 500 мг анаморелина один раз в сутки в течение периода времени от 3 до 24 недель.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает способ лечения кахексии у пациента-человека со злокачественным новообразованием, страдающего от неоперабельной стадии III или IV немелкоклеточного рака легких, где пациент имеет индекс массы тела меньше чем  $20 \text{ кг/м}^2$  и потерю массы тела больше чем 2% за предыдущие 6 месяцев, путем повышения безжировой массы тела указанного пациента, включающий введение указанному пациенту от 10 до 500 мг анаморелина один раз в сутки в течение периода времени от 3 до 24 недель.

Другой вариант осуществления изобретения относится к неожиданной способности анаморелина преодолевать чувство быстрого насыщения, что обычно происходит при раковой кахексии и других связанных с ней состояний. В этом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения чувства быстрого насыщения, развивающегося вследствие кахексии при злокачественном новообразовании у пациента-человека со злокачественным новообразованием, где пациент имеет индекс массы тела меньше чем  $20 \text{ кг/м}^2$  и потерю массы тела больше чем 2% за предыдущие 6 месяцев, включающий введение указанному пациенту от 10 до 500 мг анаморелина ежедневно в течение периода времени от 3 до 24 недель.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает способ лечения усталости, развивающейся вследствие кахексии при злокачественном новообразовании у пациента-человека со злокачественным новообразованием, где пациент имеет индекс массы тела меньше чем  $20 \text{ кг/м}^2$  и потерю массы тела больше чем 2% за предыдущие 6 месяцев, включающий введение указанному пациенту от 10 до 500 мг анаморелина ежедневно в течение периода времени от 3 до 24 недель

Еще один вариант осуществления изобретения относится к применению анаморелина для улучшения специфических показателей качества жизни у ракового больного с кахексией. В этом варианте осуществления изобретение обеспечивает способ улучшения качества жизни, как измерено с помощью ФААСТ (функциональная оценка терапии анорексии/кахексии) у пациента-человека со злокачественным новообразованием, где пациент имеет индекс массы тела меньше чем  $20 \text{ кг/м}^2$  и потерю массы тела больше чем 2% за предыдущие 6 месяцев, включающий введение указанному пациенту от 10 до 500 мг анаморелина ежедневно в течение периода времени от 3 до 24 недель.

Другой вариант осуществления изобретения относится к применению анаморелина для улучшения различных показателей массы тела. В этом варианте осуществления изобретение обеспечивает способ увеличения повышения общей массы тела, безжировой массы тела и жировой массы тела у пациента-человека, страдающего от кахексии при злокачественном новообразовании, где пациент имеет индекс массы тела меньше чем  $20 \text{ кг/м}^2$  и потерю массы тела больше чем 2% за предыдущие 6 месяцев, включающий введение указанному пациенту от 10 до 500 мг анаморелина ежедневно в течение периода времени от 3 до 24 недель. Увеличение массы жира особенно полезно, поскольку оно отражает увеличение запасенной энергии у этих часто слабых и страдающих от недоедания пациентов. Исходя из вышеуказанных способов применения, очевидно что анаморелин может быть использован для увеличения времени выживания раковых пациентов на терминальной стадии заболевания, также как для улучшения других показателей качества жизни у пациентов с раковой кахексией, которые измеряются с помощью

ФААСТ (общий показатель или TOI (общий показатель результата исследования));

SEA показателя;

SEF показателя;

FACIT-G (общий показатель или TOI) или

FACIT-F (общий показатель или TOI).

В любом из приведенных выше основных вариантов осуществления введение предпочтительно является пероральным. Кроме того, введение предпочтительно осуществляют один раз в день. Дополнительные преимущества изобретения изложены частично в последующем описании и частично будут очевидны из описания или могут быть изучены при осуществлении изобретения. Преимущества изобретения будут реализованы и достигнуты с помощью элементов и комбинаций, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения. При этом будет понятно, что как приведенное выше общее описание, так и приведенное ниже подробное описание являются представленными только для примера и пояснения и не являются ограничивающими для заявленного изобретения.

#### **Краткое описание фигур**

Фиг. 1 представляет собой графическое изображение результатов первичной эффективности (безжировая масса тела) в показателях среднего изменения по отношению к исходным значениям в популяции пациентов с целью лечения ("ИТТ") для пациентов, получающих анаморелин и плацебо (РВО) в исследовании Romana 1. Данные показывают только наблюдаемые значения (т.е. отсутствует моделирование или условные значения для отсутствующих данных).

На фиг. 2А, 2В приведены графические представления симптомов и жалоб пациента, связанных с кахексией, которые измеряются изменением показателя по подшкале анорексии/кахексии ФААСТ и показателя SEA, в частности сравнение изменений при лечении по отношению к исходным показателям при каждом посещении популяции пациентов с модифицированным намерением подвергаться лечению ("ИТТ"), получающих анаморелин, и плацебо в исследовании Romana 1. Представленные данные взяты из разнородных результатов модели, которая учитывает зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

Фиг. 3А, 3В являются графическим представлением симптомов пациента и жалоб, связанных с усталостью, которые измеряются изменением показателя по подшкале усталости FACIT-F и оценки SEF, в частности, путем сравнения изменения по отношению к исходному уровню при каждом визите в популяции ИТТ у пациентов, получавших анаморелин и плацебо в модели в Romana 1. Представленные данные взяты из разнородных результатов модели, которая учитывает зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

Фиг. 4 является графическим представлением изменения по отношению к исходным значениям с течением времени по отношению к массе тела в популяции ИТТ, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов при использовании плацебо и анаморелина. Представленные данные взяты из разнородных результатов модели, которая учитывает зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

Фиг. 5А, 5В являются графическим представлением изменений качества жизни, связанного со здоровьем, по отношению к исходным значениям в общих показателях ФААСТ и TOI (общий показатель

результата исследования) в популяции МИТТ в Romana 1. Представленные данные взяты из разнородных результатов модели, которая учитывает зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

На фиг. 6А, 6В изображены графические представления изменения качества жизни, связанного со здоровьем, по отношению к исходным значениям в общих показателях FACIT и TOI в популяции МИТТ в Romana 1. Представленные данные взяты из разнородных результатов модели, которая учитывает зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

Фиг. 7 является графическим представлением результатов первичной эффективности (безжировая масса тела), в показателях среднего изменения по отношению к исходным значениям в популяции ИТТ, для пациентов, получающих анаморелин и плацебо (РВО) в Romana 2. Представленные данные представляют собой только наблюдаемыми значениями (т.е., нет моделирования или условного расчета отсутствующих данных).

На фиг. 8А, 8В приведены графические представления симптомов и жалоб, связанных с кахексией, которые измеряются изменением по подшкале анорексии/кахексии FААСТ и оценкой SEA, в частности сравнение изменений по отношению к исходному уровню при каждом визите в популяции МИТТ у пациентов, получавших анаморелин и плацебо в Romana 2. Представленные данные взяты из разнородных результатов модели, которая учитывает зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

На фиг. 9А, 9В приведены графические изображения симптомов пациента и жалоб, связанных с усталостью, которые измеряются изменением по подшкале усталости FACIT-F, и показателя SEF, в частности сравнение изменений по отношению к исходному уровню при каждом визите в популяции МИТТ у пациентов, получающих анаморелин и плацебо в Romana 2. Представленные данные взяты из разнородных результатов модели, которая учитывает зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

Фиг. 10А-10D являются графическими представлениями результатов для оценки в соответствии с доменом усталости FACIT-F в течение 12-недельного периода исследования в конкретных подгруппах пациентов МИТТ в Romana 2. Представленные данные взяты из разнородных результатов модели, которая учитывает зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

На фиг. 11 изображено графическое представление изменений уровня массы тела по сравнению с исходными показателями в популяции МИТТ в ходе исследования вместе со статистической значимостью изменения (р-значения).

Фиг. 12А, 12В представляют собой гистограммы, изображающие эффект введения 100 мг анаморелина в сутки в течение 12 последовательных недель по сравнению с двумя отдельными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями общей массы тела, безжировой массы тела, массы жира и костной массы у больных раком (среднее значение по сравнению с исходным уровнем) в Romana 1 (12А) и Romana 2 (12В).

На фиг. 13А и 13В показано изменение по сравнению с исходным уровнем в течение периода времени в отдельных вопросах в соответствии с FААСТ, чувство раннего насыщения, в Romana 1 и 2 соответственно.

### **Подробное описание**

#### **Определение и использование терминов**

В данном описании приводятся ссылки на различные публикации. Раскрытие этих публикаций во всей своей полноте включено в настоящее описание посредством ссылки, чтобы более полно описать состояние области техники, к которой относится изобретение. Раскрываемые ссылки также индивидуально и конкретно включены в качестве ссылок в настоящий документ для материала, содержащегося в них, который обсуждается в предложении, в котором приводится ссылка.

Когда в данном документе используется форма единственного числа "какой-либо", "любой", "этот" или подобные термины, они будут пониматься как включающие указания на множественное число, если контекст явно не диктует иное. Так, например, ссылка на "углеводород" включает смеси двух или более таких углеводородов и т.п. Слово "или" или подобные термины, используемые в данном описании, означают любой из членов определенного списка, а также включает в себя любую комбинацию членов этого списка.

При использовании в настоящем документе термин "около" или "приблизительно" будет компенсировать изменчивость, допускаемую в фармацевтической промышленности и присущую фармацевтическим продуктам, такую как различия в прочности продукта и биодоступности по причине производственных различий и зависимость от времени разложение продукта. Термин допускает любые отклонения, которые в практике фармацевтических препаратов позволяют оценивать продукт как такой, который считается фармацевтически эквивалентным или биоэквивалентным, или оба, если этого требует контекст, от указанной силы заявленного продукта. Понятно, что все числовые значения, представленные в данном документе, могут употребляться с термином "приблизительно".

Во всем описании и формуле изобретения термин "содержать" и варианты этого слова, такие как "содержащий" и "содержит", означают "включая, но не ограничиваясь этим" и не предназначены для исключения, например, других добавок, компонентов, целых чисел или этапов.

Когда диапазон значений может использоваться для описания конкретного режима, будет понятно, что диапазон может быть определен путем выборочного объединения любого одного из нижнего диапазона переменных, описанного в документе, с любым из значений из верхнего диапазона переменных, описанных в документе, которые являются математически возможными.

В изобретении, когда стандарт дается со ссылкой на анализ или методику, принятую в настоящее время и применяемую в научном сообществе, этот стандарт будет оцениваться в отношении анализа или методологии, как сообщается в опубликованной литературе на 1 июля 2014 г.

Термины "лечение" и "терапия" при использовании в настоящем документе относятся к медицинскому ведению пациента с намерением излечить, облегчить, стабилизировать или предотвратить заболевание, патологическое состояние или расстройство. Этот термин включает в себя активное лечение, т.е. лечение, направленное конкретно на улучшение в отношении заболевания, патологического состояния или расстройства, а также включает в себя каузальное лечение, т.е. лечение, направленное на устранение причины ассоциированного заболевания, патологического состояния или расстройства. Кроме того, этот термин включает паллиативное лечение, т.е. лечение, предназначенное для облегчения симптомов, а не для лечения заболевания, патологического состояния или расстройства; профилактическое лечение, т.е. лечение, направленное на минимизацию или частичное, или полное ингибирование развития ассоциированного заболевания, патологического состояния или расстройства; а также поддерживающее лечение, т.е. лечение, которое используется для дополнения другой специфической терапии, направленной на улучшение ассоциированного заболевания, патологического состояния или расстройства.

Как используется в данном документе, термин "значимым образом" относится к уровню статистической значимости. Уровень статистического значимого может составлять, например, по крайней мере  $p < 0,05$ , по крайней мере  $p < 0,01$ , по крайней мере  $p < 0,005$  или по крайней мере  $p < 0,001$ . Если не оговорено иное, то уровень статистической значимости при упоминании составляет  $p < 0,05$ . Когда измеряемый результат или эффект выражен или идентифицирован в данном документе, то будет понятно, что результат или эффект предпочтительно оценивается на основе его статистической значимости относительно исходных значений. Подобным же образом, когда лечение описывается в данном документе, то будет понятно, что лечение предпочтительно показывает эффективность до степени статистической значимости.

Как используется в данном документе, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Терапевтически эффективное количество или доза будут зависеть от возраста, пола и веса пациента, а также текущего медицинского состояния пациента. Специалист в данной области техники сможет определить соответствующие дозировки в зависимости от этих и других факторов в дополнение к настоящему описанию.

"Фармацевтически приемлемый" означает такой, который является полезным при получении фармацевтической композиции, который в общем случае является безопасным, нетоксичным или биологически или иным образом нежелательным, и включает в себя те, которые являются приемлемыми для ветеринарного использования, а также для фармацевтического использования человеком. "Фармацевтически приемлемые соли" означают соли, которые являются фармацевтически приемлемыми, как определено выше, и которые обладают желаемой фармакологической активностью.

Когда вес активного ингредиента указан без ссылки на свободное основание или соль активного ингредиента, то следует понимать, что вес может относиться к весу свободного основания или всей соли.

"Кахексия" может быть определена с помощью множества способов в любом из основных вариантов осуществления или субвариантов осуществления настоящего изобретения. В частности, могут использоваться следующие определения:

клинический синдром, который характеризуется одним из или комбинацией анорексии, чувства быстрого насыщения, потери веса, истощения мышечной ткани, анемии и отека, но предпочтительно определяется 3, 4, 5 или всеми из этих состояний;

потеря веса тела, большая или равная 5%, в предыдущие 6 месяцев и/или индекс массы тела, который составляет менее чем  $20 \text{ кг/м}^2$ ;

потеря веса тела, большая чем 2%, в предыдущие 3 или 6 месяцев с  $\text{BMI} < 20$ , потеря веса тела  $> 2\%$  в предыдущие 3 или 6 месяцев с аппендикулярным индексом скелетных мышц, который согласуется с саркопенией (мужчины  $< 7,26 \text{ кг/м}^2$ ; женщины  $< 5,45 \text{ кг/м}^2$ ), многофакторный синдром, характеризующийся тяжелой потерей массы тела, потерей жиров и мышечной массы и увеличенным катаболизмом белков из-за основного заболевания(й).

Чувство быстрого насыщения относится к склонности пациента испытывать чувство наполненности или сытости на раннем этапе при употреблении пищи.

Усталость обычно определяется как чувство утомления, измученности или недостатка энергии. Усталость также может быть определена с точки зрения баллов при различных оценках или самооценках, включая вопросы, предназначенные для ранжирования чувств усталости, измученности или недостатка

энергии. Специфические методы оценки включают FACIT-F, который содержит состоящую из 27 пунктов функциональную оценку раковой терапии - общую (FACT-G) и в соответствии с подшкалой усталости (также упоминается в данной заявке как "домен усталости"), которая включает 13 вопросов, которые могут быть оценены в баллах 0-4, и измеряет восприятие пациентом усталости и связанных с анемией жалоб. FACIT-F и FACT-G вопросники описываются в "Функциональная оценка системы измерения хронической болезни (FACIT): свойства, применение и интерпретация" от Webster, K., Cella, D., и Yost, K., Результаты здоровья и качества жизни, том 1, опублик. 2003 г.; Manir, Indian J. Palliat Care. 2012 май-август; 18(2):109-116; и Minton O., Stone P. Систематический обзор шкал, используемых для измерения связанной с раком усталости (CRF). Ann Oncol. 2009; 20:17-25. Повышение оценки пациента в процессе терапии указывает на улучшение в отношении утомляемости.

Как было сообщено Manir et al., оценка FACIT-F представляет собой инструмент для определения качества жизни, используемый для оценки усталости, связанной с лечением рака. Cella D.F.. Руководство по функциональной оценке различных шкал при терапии хронической болезни (FACIT). Версия 4. Evanston, Ill: Evanston Northwestern Healthcare. 1997. Он имеет хорошую надежность повторного тестирования (г варьирует от 0,82 до 0,92) и является чувствительным к изменениям с течением времени. Также было показано, что он имеет конвергентную и избирательную валидность. Руководство по функциональной оценке различных шкал при терапии хронической болезни (FACIT). Версия 4. Evanston, Ill: Evanston Northwestern Healthcare. 1997; Yellen S.B., Cella D.F., Webster K., Blendowski C., Kaplan E. Измерение усталости и других связанных с анемией симптомов при использовании системы измерения. Функциональная оценка противоопухолевой терапии (FACT). J. Pain. Symptom. Manage. 1997; 13:63-74. [PubMed: 9095563]; Cella D.F., Bonomi A.E., Leslie W.T., Von Roenn J., Tchekmeydian N.S. Качество жизни и здоровое питание. Измерения и взаимоотношения. Oncology. 1993; 79 (дополн.): 105-11.

FACIT-F (версия 4) представляет собой инструмент самоотчета, который состоит из 40 пунктов. Он включает базовую шкалу Функциональной оценки терапии рака - общую (FACT-G) из 27 пунктов и еще одну дополнительную подшкалу (усталость) из 13 пунктов. Пункты FACT-G подразделяются на четыре подшкалы: а) физическое благополучие (PWB, 7 пунктов); б) социальное/семейное благополучие (SWB, 7 пунктов); в) эмоциональное благополучие (EWB, 6 пунктов) и (d) функциональное благополучие (FWB, 7 пунктов).

Оценки FACIT-F используют 5-балльную шкалу Лайкерта в диапазоне от "0" (совсем нет) до "4" (очень сильно выражено).

Баллы получают в каждом из специальных доменов и при использовании шкалы FACT-G (включая суммированный балл PWB, SWB, EWB и FWB). Общая оценка FACIT была получена путем прибавления дополнительной оценки беспокойства (усталости) при использовании FACT-G. Отрицательно установленные пункты были изменены на противоположные путем вычитания ответа из "4". После изменения правильных пунктов все элементы подшкалы суммировали с общим значением, которое представляет собой балл подшкалы. Для всех шкал FACIT и индексов симптомов, чем более высокой была оценка, тем лучше было качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL). Для пропущенных пунктов и пунктов ответов оценка по подшкалам распределяется пропорционально в соответствии с руководством по оценке балла FACIT-F. Это обычно делается при использовании формулы, приведенной ниже:

Пропорциональный балл подшкалы = [сумма баллов пунктов] × [число пунктов подшкалы] - [число пунктов без ответа].

Когда существуют отсутствующие данные, пропорционально рассчитанный таким образом балл подшкалы является приемлемым, если были ответы на более 50% пунктов (например, минимум 4 из 7 элементов, 4 из 6 элементов и т.д.). Затем общий балл рассчитывается как сумма невзвешенных баллов подшкалы. Шкала FACT считается приемлемым показателем качества жизни пациента, если общий уровень ответа на вопросы превышает 80% (например, по крайней мере 22 из 27 заполненных пунктов FACT-G).

Преобладание усталости в каждой точке измерения определяется выбором показателя отсечения <34 в FACIT-F (пункт дополнительных жалоб). Minton O., Stone P. Систематический обзор шкал, используемых для измерений связанной с раком усталости (CRF), Ann. Oncol. 2009; 20:17-25. [PubMed: 18678767].

Четыре набора вопросов подшкалы усталости, которые называются Упрощенной оценкой усталости (SEF), также используются для определения, страдает ли пациент усталостью, которые вновь оцениваются от 0 до 4, с вопросами, специально направленными на то, чтобы быть слишком усталым, чтобы есть, чувство усталости или слабости во всем и необходимость проводить время в постели. Увеличение балла пациента в процессе терапии, предпочтительно по меньшей мере примерно на 1,0, 1,25, 1,50, 1,75 или 2,0 балла по сравнению с исходными значениями указывает на улучшение в отношении усталости.

FACT-G включает 4 домена: физическое благополучие (PWB, 7 пунктов), социальное/семейное благополучие (SWB, 7 пунктов), эмоциональное благополучие (EWB, 6 пунктов) и функциональное благополучие (FWB, 7 пунктов), которые могут быть оценены от 0 до 4.

Вопросы PWB направлены на уровни энергии, тошноту, боль, проблемы с побочными эффектами и плохое самочувствие. Вопросы SWB направлены на социальную и эмоциональную поддержку со сторо-

ны друзей, семьи и партнера пациента. Вопросы EWB направлены на чувства печали, безнадежности и нервозности, а также беспокойства о состоянии умирания и ухудшения. Вопросы FWB направлены на умение работать и наслаждаться жизнью, способность спать и общее качество жизни.

Увеличение времени выживания означает увеличение продолжительности жизни пациента.

ФААСТ относится к вопроснику Функциональной оценке терапии, направленной против анорексии и кахексии (ФААСТ). Анкета ФААСТ описана в "Качество жизни и питание ракового пациента", Small, W., Carrara, R., Danford, L., Logemann, J., и Cella, D., ACCC "Интеграция питания в вашу программу лечения рака", с. 13-14, опублик. в марте/апреле 2002 г. ФААСТ в домене анорексии/кахексии относится к следующей серии из 12 вопросов, которые оценивают восприятие пациентами проблем, связанных с аппетитом, потреблением пищи, увеличением/потерей веса, рвотой и желудочно-кишечными болями, которые могут быть оценены 0-4.

<u>ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЖАЛОБЫ</u>	Нет воо- бще	Чуть- чуть	Не- зна- чит.	Су- щес- тве- нно	Очень силь- но
Я имею хороший аппетит .....	0	1	2	3	4
Количество пищи, которое я принимаю, является достаточным для удовлетворения моих потребностей.....	0	1	2	3	4
Я беспокоюсь о моем весе .....	0	1	2	3	4
Большинство продуктов питания неприятны мне на вкус .....	0	1	2	3	4
Я беспокоюсь о том, насколько худым я выгляжу .....	0	1	2	3	4
Мой интерес к пище снижается как только я начинаю есть .....	0	1	2	3	4
Мне трудно есть жирные или «тяжелые» продукты .....	0	1	2	3	4
Моя семья или друзья заставляют меня есть .....	0	1	2	3	4
У меня рвота.....	0	1	2	3	4
Когда я ем, то кажется, что я быстро наедаюсь.....	0	1	2	3	4
У меня болит область живота .....	0	1	2	3	4
Мое общее состояние здоровья улучшается .....	0	1	2	3	4

Баллы 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или выше домена анорексии/кахексии.

ФААСТ может использоваться для определения того, что пациент страдает от анорексии и/или кахексии; увеличение оценки пациента в ходе терапии, предпочтительно на 2, 3, 4, 5 или более по сравнению с исходным уровнем указывает на улучшение кахексии. Подшкала ФААСТ, состоящая из четырех вопросов, называемая Упрощенной оценкой аппетита (SEA), также используется для измерения аппетита/питания, и дополнительно содержит вопросы от 0 до 4, с вопросами, которые являются непосредственно связанными с аппетитом, достаточностью потребления пищи, наличием давления со стороны других и чувством быстрого насыщения или также чувством быстрого насыщения после начала потребления пищи. Увеличение оценки пациента в ходе терапии по крайней мере на 1, 0, 1,25, 1,50, 1,75 или 2,0 балла по отношению к исходным значениям указывает на улучшение аппетита.

Общий балл ФААСТ относится к баллу пациента по FACT-G, который прибавляют к его результату в подшкале анорексии/кахексии ФААСТ. Общий балл ФААСТ 21, 22, 23, 24, 25 или 26 или выше указывает на то, что у пациента имеется кахексия. Увеличение оценки пациента в ходе терапии, предпочтительно на 3, 4, 5 или более по сравнению с исходным уровнем, указывает на улучшение кахексии.

Показатель результата исследования (TOI) ФААСТ относится к баллу пациента в подразделах PWB и FWB FACT-G, который прибавляют к его баллу по подшкале анорексии/кахексии ФААСТ. ФААСТ TOI, превышающему 16, 18, 20, 22 или 24, указывает на то, что у пациента имеется кахексия. Увеличение оценки пациента в ходе терапии, предпочтительно на 3, 4, 5 или более от исходного уровня, указывает на улучшение кахексии.

Общий показатель FACIT-F относится к баллу пациента в соответствии с FACT-G, добавленному к его результату по подшкале усталости. Общий балл в соответствии с FACIT-F 16, 18, 20, 22, 24 или выше указывает на то, что пациент имеет усталость; увеличение оценки пациента в ходе терапии, предпочтительно на 3, 4, 5 или более от исходного уровня, указывает на улучшение в отношении усталости.

FACIT-F TOI относится к баллу пациента в подразделах PWB и FWB FACT-G, добавленных к его результату в соответствии с подшкалой усталости FACIT-F. Балл FACIT-F TOI 16, 18, 20, 22, 24 или выше указывает на то, что пациент имеет усталость; увеличение оценки пациента в ходе терапии, предпочтительно на 3, 4, 5 или более от исходного уровня, указывает на улучшение в отношении усталости.

Стадия III немелкоклеточного рака легкого включает в себя как стадию IIIA, так и стадию IIIB, как определено Национальным институтом рака при Национальном институте здравоохранения. Стадии IV NSCLC также определяется Национальным институтом рака при Национальном институте здравоохранения. Критерии для определения стадии NSCLC можно найти в Национальной комплексной онкологической сети США. NCCN руководство по клинической практике в онкологии: немелкоклеточный рак легких. Версия 2.2013. является доступной на [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf), получена 24 сентября 2013 г.

Шкала ECOG (Восточная кооперативная онкологическая группа) относится к шкалам и критериям, которые используются врачами и исследователями для оценки того, как прогрессирует болезнь пациента, оценки того, как болезнь влияет на повседневные жизненные возможности пациента, а также определения соответствующего лечения и прогноза.

Общее состояние онкологического больного по шкале ECOG \*

Степень	ECOG
0	Полностью активен, способен осуществлять свою активность, как и до болезни без ограничений
1	Ограничен в физически напряженной деятельности, но является амбулаторным и способен выполнять легкую или сидячую работу, например, легкую домашнюю работу, офисную работу
2	Является амбулаторным и способен ухаживать за собой, но не способен выполнять какую-либо работу. Вплоть до и приблизительно более 50% времени проводит в состоянии бодрствования.
3	Является способным к ограниченному уходу за собой, прикованный к кровати или креслу более чем в течение 50% часов бодрствования
4	Полная инвалидизация. Не может осуществлять уход за собой. Полностью прикован к кровати или креслу.
5	Смерть

\* Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Критерии токсичности и ответа Восточной кооперативной онкологической группы. Am. J. Clin. Oncol. 5:649-555, 1982.

#### Обсуждение.

Как упомянуто выше, изобретатели разработали несколько способов лечения расстройств и состояний, связанных с раковой кахексией при использовании анаморелина. В первом основном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения кахексии у ракового пациента, который представляет собой человека, путем увеличения безжировой массы тела указанного пациента, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества анаморелина в течение терапевтически эффективного периода времени, как описано выше.

Во втором основном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения кахексии у ракового пациента, который страдает от неоперабельного немелкоклеточного рака легкого стадии III или IV и кахексии, как определяется потерей массы тела, которая превышает 2% в предыдущие 6 месяцев, или индексом массы тела менее 20 кг/м<sup>2</sup> за счет увеличения безжировой массы тела упомянутого пациента, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества анаморелина в течение терапевтически эффективного периода времени, как описано выше.

В третьем основном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ лечения или предотвращения чувства быстрого насыщения, являющегося результатом раковой кахексии у человека, страдающего раком, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества анаморелина в течение терапевтически эффективного периода времени, как описано выше.

В четвертом основном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения усталости, возникающей в результате раковой кахексии у человека, страдающего раком, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества анаморелина в течение терапевтически эффективного периода времени, как указано выше. Усталость может возникать в силу различных причин, включая депрессию, анемию, саркопению, анорексию, недостаточность питания, вызванную

рвотой, химиотоксичность, употребление опиоидов или нарушение сна или любую комбинацию вышеперечисленных состояний.

Также настоящее изобретение обеспечивает увеличение времени выживания пациента с неизлечимым раком путем введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества анаморелина в течение терапевтически эффективного периода времени, как описано выше.

В пятом основном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ улучшения качества жизни, как измеряется с помощью FААСТ в домене анорексии/кахексии у ракового пациента, который представляет собой человека, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества анаморелина в течение терапевтически эффективного периода времени, как описано выше.

В шестом основном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ увеличения общей массы тела, безжировой массы тела и массы жира у пациента, страдающего от раковой кахексии, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества анаморелина в течение терапевтически эффективного периода времени, как описано выше. Предпочтительно этот способ применяется у пациента, который потерял общую массу тела, мышечную массу тела, а также жировую массу за предшествующие три или шесть месяцев. Пациент может потерять более 1, 2, 3, 4 или даже 5% от общей массы тела, мышечной массы тела и жировой массы в любой комбинации процентов, но наиболее предпочтительно потерял более 2% от общей массы тела, мышечной массы тела и жировой массы за предыдущие шесть месяцев.

Также настоящее изобретение обеспечивает улучшение качества жизни ракового пациента, который представляет собой человека, путем введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества анаморелина в течение терапевтически эффективного периода времени, как описано выше, в котором улучшение качества жизни измеряется с помощью

FААСТ (общий показатель результатов исследования или ТОI);

SEA показателя;

SEF показателя;

FACIT-G (общий показатель результатов исследования или ТОI) или

FACIT-F (общий показатель результатов исследования или ТОI).

В любом из приведенных выше основных вариантов осуществления введение предпочтительно является пероральным, и лекарственное средство предпочтительно вводят один раз в день.

В любом из приведенных выше основных вариантов осуществления пациент в различных субвариантах осуществления изобретения в течение предыдущих трех, шести месяцев или двенадцати месяцев страдает от

анорексии, чувства быстрого насыщения, потери веса, истощения мышечной ткани, анемии или отека или 3, 4, 5 всех из этих состояний;

потери веса тела, большей чем или равной 5%, и/или индексом массы тела меньшим чем  $20 \text{ кг/м}^2$ ;

потери веса тела, большей чем 2, 3, 4 или 5% с  $\text{BMI} < 20$ ;

большей чем 2, 3, 4 или 5% потери общей массы тела, жировой массы тела или мышечной массы с  $\text{BMI} < 20$ ;

потери веса тела, большей чем 2, 3, 4 или 5% с аппендикулярным индексом скелетной мускулатуры, соответствующим саркопении (мужчины  $< 7,26 \text{ кг/м}^2$ ; женщины  $< 5,45 \text{ кг/м}^2$ );

большей чем 2, 3, 4 или 5% потери общей массы тела, жировой массы тела или мышечной массы и повышенного катаболизма белков;

снижения на 3, 4 или 5 пунктов FААСТ, FACIT-F, FACIT-G, SEF, FААСТ в домене анорексии/кахексии, FААСТ ТОI, FACIT-F ТОI или FACIT-G ТОI.

Любой из вышеуказанных основных вариантов осуществления может быть осуществлен при любом виде рака, но каждый из этих способов предпочтительно применяется при таком виде раке, который обычно ассоциируется с раковой кахексией. Неограничивающие примеры соответствующих злокачественных опухолей включают, например, рак молочной железы, рак предстательной железы, множественную миелому, переходноклеточную карциному, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почек, рак щитовидной железы и другие виды рака, которые вызывают гиперпаратиреоз, аденокарциному, лейкемию (например, хронический миелолейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфолейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз), лимфому (например, лимфому В-клеток, лимфому Т-клеток, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина), рак головы и шеи, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак кишечника, колоректальный рак, рак прямой кишки, рак поджелудочной железы, рак печени, рак желчного протока, рак желчного пузыря, рак яичника, рак эндометрия матки, вагинальный рак, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, нейробластома, саркому, остеосаркому, злокачественную меланому, плоскоклеточный рак, рак костей, включая как первичные костные опухоли (например, остеосаркому, хондросаркому, саркому Юинга, фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, адвантиному, опухоль гигантских клеток и хордому), а также вторичные (метастатические) виды рака костей, саркому мягких тканей, карциному базальных клеток, ангиосаркому, гемангиосаркому, миксосаркому, липосаркому, остеогенную саркому, ангиосаркому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, рак яичка, рак матки, желудочно-кишечный рак, мезотелиому,

леймиосаркому, рабдомиосаркому, аденокарциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярный рак, макроглобулинемию Вальденстрема, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, хориокарциному, семиному, эмбриональную карциному, опухоль Вильмса, эпителиальную карциному, глиому, глиобластому, астроцитому, медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, аденому шишковидного тела, гемангиобластому, невриному слухового нерва, олигодендроглиому, менингиому, ретинобластому, медуллярную карциному, тимому, саркому и т.д. В предпочтительном варианте осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), более предпочтительно неоперабельную стадию III или IV NSCLC.

Пациент может получать или не получать химиотерапию в любом из приведенных выше основных вариантов осуществления изобретения. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают

- антиметаболиты, такие как аналоги пиримидина (например, 5-фторурацил [5-FU], флоксуридин, капецитабин, гемцитабин и цитарабин) и аналоги пурина, антагонисты фолата и родственные ингибиторы (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордезоксиаденозин (кладрибин));

- антипролиферативные/антимитотические агенты, включая природные продукты, такие как алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин и винорелбин), дезинтеграторы микротрубочек, такие как таксаны (например, паклитаксел, доцетаксел), винкристин, винбластин, нокодазол, эпотилоны и навелбин, эпидиподофиллотоксины (например, этопозид, тенипозид), агенты, повреждающие ДНК (например, актиномицин, амсакрин, антрациклины, блеомицин, бусульфан, камптотецин, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, надаплатин, циклофосфамид, цитоксан, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, аксарубицин, пуарубицин, гексаметинеламиноксалиплатин, ифосфамид, мелфалан, мерхлорэтамин, митомицин, митоксантрон, нитрозомочевина, нимустин, ранимустин, эстрамустин, пликамицин, прокарбазин, таксол, таксотер, тенипозид, триэтилендиофосфорамид и этопозид (VP16)); антибиотики (например, дактиномицин (актиномицин D), даунорубицин, доксорубицин (адриамицин), идарубицин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин), плеомицин, пепломицин, митомицины (например, митомицин C), актиномицины (например, актиномицин D), зиностатин-стималамер);

- ферменты (например, L-аспарагиназа);

- неокарциностагин; анттромбоцитарные средства;

- антипролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, такие как азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид и аналоги, имидазол карбоксамид, мелфалан, хлорамбуцил, гидрорхлорид азотистого иприта, ифосфамид), этиленимины и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа, карбоквон, триэтилен тиофосфарамид), алкилсульфонаты (например, бусульфан, изопропсульфанил тозилат), нитрозомочевины (например, кармустин (BCNU) и аналоги, стрептозоцин), тразены-дакарбазинин (DTIC);

- соединения эпоксидного типа (например, митобронитол);

- антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат);

- координационные комплексы платины (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоклотегимид; гормоны, аналоги гормонов (например, эстроген, тамоксифен, госерелин, бикалутамид, нилутамид) и ингибиторы ароматазы (например, летрозол, анастрозол);

- антикоагулянты (например, гепарин, синтетические гепариновые соли и другие ингибиторы тромбина);

- фибринолитические агенты (например, активатор тканевого плазминогена, стрептокиназа и урокиназа), аспирин, дипиридамол, тиклопидин, клопидогрель, абциксимаб; антимиграционные агенты; антисекреторные агенты (например, бревелдин); иммунодепрессанты (например, циклоспорин, такролимус (FK-506), сиролимус (рапамицин), азатиоприн, микофенолят мофетил);

- антиангиогенные соединения (например, TNP-470, генистеин, бевацизумаб) и ингибиторы фактора роста (например, ингибиторы фактора роста фибробластов (FGF));

- блокаторы рецепторов ангиотензина; доноры оксида азота;

- антисмысловые олигонуклеотиды; антители (например, трастузумаб);

- ингибиторы клеточного цикла и индукторы дифференцировки (например, третиноин);

- ингибиторы mTOR, ингибиторы топоизомеразы (например, доксорубицин (адриамицин), амсакрин, камптотецин, даунорубицин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, митоксантрон, топотекан, иринотекан);

- ингибиторы киназы сигнальной трансдукции фактора роста;

- индукторы митохондриальной дисфункции;

- дезинтегратор хроматина; собузоксан; третиноин; пентостатин; флутамид; порфирин натрия; фадрозол; прокарбазин; ацеглатаном и митоксантрон.

В любом из приведенных выше основных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество анаморелина может варьировать в диапазоне подходящих доз на основе состояния здоровья

пациента, желаемого ответа, дозированной формы и способа введения. В предпочтительном подварианте осуществления изобретения терапевтически эффективное количество составляет от примерно 10 до примерно 500 мг/сутки анаморелина, предпочтительно от 25 до 300 мг/сутки, более предпочтительно от 50 до 150 мг/сутки. В еще более предпочтительном варианте осуществления дозу вводят в виде однократного введения один раз в сутки, предпочтительно перед первым приемом пищи в течение дня.

В любом из приведенных выше основных вариантов осуществления терапевтически эффективное количество анаморелина предпочтительно является эффективным для увеличения безжировой массы тела у указанного пациента или для увеличения общей массы тела и безжировой массы тела пациента с пониженной массой тела, или для увеличения общей массы тела, безжировой массы тела и жировой массы тела пациента.

Особенно неожиданным аспектом любого из приведенных выше основных вариантов осуществления изобретения является устойчивость эффекта, наблюдаемого у больных раком, что отражается в терапевтически эффективном периоде введения. Эта устойчивость может наблюдаться у пациентов с любым показателем ECOG, включая показатель ECOG, превышающий примерно 2, 0, 2, 5, 3, 3, 5 или 4. В любом из приведенных выше вариантов осуществления терапевтически эффективный период времени предпочтительно составляет 12 недель. В альтернативных вариантах терапевтически эффективный период составляет 3, 6, 9, 12, 13, 15, 18, 21 или 24 недели или любой диапазон, определяемый этими конечными точками, например от 13 до 24 недель. Когда задан конкретный период времени, то будет понятно, что анаморелин можно вводить в течение большего периода времени, пока требуемый ответ наблюдается в течение указанного периода времени. Далее будет понятно, что ответ на лечение можно наблюдать за пределами установленного периода. То есть, введение в течение 12 недель включает введение в течение по крайней мере 12 недель, а лечение в течение 12 недель означает лечение в течение по крайней мере 12 недель.

Эффект лечения в любом из приведенных выше основных вариантов осуществления изобретения может коррелировать или не коррелировать с уровнями IGF-1 и/или с уровнями IGFBP-3. В одном варианте осуществления для любого из приведенных выше способов лечебный эффект не коррелирует с увеличением уровней IGF-1. В другом варианте осуществления лечебный эффект не коррелирует с увеличением уровней IGFBP-3.

Любой из приведенных выше основных вариантов осуществления может быть осуществлен на практике на основе ECOG статуса пациента. Таким образом, например, любой из вариантов осуществления может быть осуществлен на практике у пациента, имеющего показатель общего состояния по шкале ECOG, равный 2, 2,5, 3, 4 или выше, т.е. от 2 до 4 или 2, 3 или 4.

Любой из приведенных выше основных вариантов осуществления также может быть осуществлен на практике на основе возраста. Таким образом, например, любой из описанных выше способов может быть осуществлен на практике у индивидуума в возрасте более 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В одном конкретном варианте осуществления изобретение осуществляется в популяции пациентов, имеющих возраст в диапазоне от 50 до 90, которые в одном варианте осуществления страдают от рака легких.

Любой из приведенных выше основных вариантов осуществления изобретения может быть дополнительно разделен на основе BMI статуса. Таким образом, например, любой из приведенных выше способов может быть осуществлен на практике у индивидуума, имеющего BMI менее 22, 20, 19, 18,5 или даже 18. В качестве альтернативы любой из приведенных выше вариантов осуществления может быть осуществлен на практике у индивидуума, имеющего BMI больше чем 14, 16, 18 или 20.

Любой из приведенных выше вариантов осуществления также может быть ограничен на основе других параметров. Таким образом, в любом из приведенных выше основных вариантов осуществления рак может быть определен при использовании гистологии сквамозной опухоли. В любом из приведенных выше основных вариантов осуществления рак пациента может иметь или не иметь метастазы. В любом из приведенных выше основных вариантов осуществления пациент может получать или не получать химиотерапию и/или лучевую терапию. В любом из приведенных выше основных вариантов осуществления пациент может получать или не принимать опиоиды.

Дозированные формы/способы введения.

Далее предлагаются фармацевтические композиции для профилактики и/или лечения субъекта, включающие терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или его аддукт и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

"Фармацевтически приемлемый" наполнитель представляет собой такой, который не является биологически или иным образом нежелательным, т.е. материал может вводиться субъекту при отсутствии какого-либо нежелательного биологического воздействия или взаимодействия вредным образом с любым из других компонентов фармацевтической композиции, в которой он содержится. Носитель может быть выбран таким образом, чтобы свести к минимуму любую деградацию активного ингредиента и минимизировать любые неблагоприятные побочные эффекты у субъекта, как это будет хорошо известно специалистам в данной области техники. Носитель может быть твердым, жидким или обоими.

Описанные соединения можно вводить любым подходящим путем, предпочтительно в виде фармацевтической композиции, адаптированной к такому способу введения, и в дозе, эффективной для пред-

полагаемого лечения или профилактики. Активные соединения и композиции, например, можно вводить перорально, ректально, парентерально, окулярно, ингаляционно или местно. В частности, введение может быть кожным, ингаляционным, в виде клизмы, конъюнктивальным, в виде глазных капель, ушных капель, альвеолярным, назальным, интраназальным, вагинальным, интравагинальным, трансвагинальным, окулярным, интраокулярным, трансокулярным, энтеральным, пероральным, интраоральным, трансоральным, интестинальным, ректальным, интаректальным интрадермальным, трансректальным, в виде инъекции, инфузии, внутривенным, интраартериальным, внутримышечным, интрацеребральным, интравентрикулярным, интрацеребровентрикулярным, подкожным, внутрикостным (эндостальным), интрадермальным, интратекальным, интраперитонеальным, интравезикальным, интракавернозным, интрамедуллярным, интраокулярным, интракраниальным, трансдермальным, трансмукозальным, трансназальным, ингаляционным, интрацистернальным, эпидуральным, перидуральным, интравитреальным и т.д.

### Примеры

Следующие два исследования были проведены для оценки влияния анаморелина на LBM у пациентов с NSCLC, а также для определения его влияния на вес тела, жалобы пациентов относительно кахексии и усталости и общей выживаемости. Были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении чисел (например, количества, температуры и т.д.), однако следует учитывать некоторые ошибки и отклонения. Следующие примеры приведены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как осуществляются и оцениваются способы в соответствии с настоящей заявкой, и указанные примеры являются предназначенными исключительно для иллюстрации изобретения и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатели считают своим изобретением.

Пример 1. Анаморелин HCl в лечении немелкоклеточного рака легких - кахексии (NSCLC-C): рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое, исследование III фазы для оценки безопасности и эффективности анаморелина HCl у пациентов с NSCLC-C (Romana 1).

Характерные особенности исследования Romana 1 являются следующими.

Модель: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое, исследование 3 фазы для оценки безопасности и эффективности анаморелина HCl у пациентов с NSCLC-кахексией (59 сайтов; 15 стран).

Основной конечный показатель: безжировая масса тела (LBM), оценивается с помощью DXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбция).

Вторичные конечные показатели:

ключевой: совокупная общая выживаемость, субдомен анорексии/кахексии;

субдомен усталости, Упрощенная оценка аппетита (SEA) и Упрощенная оценка усталости (SEF);

другие: вес тела, исследование специфического общего выживания, FААСТ/FACIT-F показатель результата исследования (ТОI) и общие показатели, дополнительные LBM анализы.

Эксплоративная конечная точка: шкала оценки голода (HAS), Карнофски (KPS), анализ пациентов, достигших терапевтического эффекта в соответствии с Карнофски (KPS), фармакокинетики популяции (PK) у 90% пациентов.

Исследуемая популяция: прогрессирующий NSCLC (неоперабельная стадия III или IV) и кахексия ( $\geq 5\%$  веса тела в течение 6 месяцев или отсев BMI  $< 20$  кг/м<sup>2</sup>).

Размер выборки: 484 пациента; соотношение рандомизации 2:1 (анаморелин: плацебо).

Дозировка: плацебо или 100 мг анаморелина в течение 12 недель.

Оценки безопасности: побочные эффекты (AEs), метки, наиболее важные цели, ECG.

Фиг. 1 представляет собой графическое представление результатов исследования первичной эффективности (безжировая масса тела), в частности среднее изменение по отношению к исходным значениям в популяции ITT. Панель А отражает изменения LBM у пациентов, которые получают плацебо (PBO) против анаморелина в течение 12-недельного периода лечения. Пациенты, которые получали анаморелин, продемонстрировали более существенное повышение LBM по сравнению с пациентами, которые получали плацебо.

Таблица 1

Анализ изменений безжировой массы тела по отношению к исходным значениям в течение 12 недель - ИТТ популяция

	Безжировая масса тела	
	Плацебо (N=161)	100 мг анаморелина (N=323)
N*	158	316
Среднее значение	-0,44	1,10
95% доверительный интервал	(-0,88, 0,20)	(0,76, 1,42)
Среднее значение	1,54	
Значение P **	< 0,0001	

\* Размер выборки учитывает тех, кто был исключен из-за отсутствия значений исходных значений и/или отсутствующих дат смерти.

\*\* Значение P получали при использовании критерия суммы рангов Уилкоксона, принимая во внимание недостающие пост-исходные значения (т.е. условная оценка), в результате чего более низкие ранги представляют худшие результаты. Порядок ранжирования определяется средним изменением по отношению к исходным значениям в LBM на неделе 6 и неделе 12 с условными значениями, а также датой выживания.

Как показано в табл. 1, для LBM существовали статистически значимые (основанные на нескорректированных значениях p) эффекты, предпочтительные для анаморелина. Это было справедливо для всех подгрупп, кроме возраста >65, BMI <18,5, ECOG 2 и женщин, что может быть связано с небольшим размером выборки в этих подгруппах.

Основные вторичные конечные точки были измерены в популяции ИТТ, с кратким обобщением результатов следующим образом. Эти результаты далее объясняются и демонстрируются на следующих фигурах и в таблицах.

Что касается измерений качества жизни, связанного со здоровьем (HR-QoL), то результаты оценки домена анорексии/кахексии в соответствии с FААСТ показали, что анаморелин обеспечивает статистически значимое и клинически значимое устранение жалоб пациентов, связанных с этими проблемами. Пациенты в группе анаморелина также имели статистически значимые и клинически значимые улучшения в соответствии с оценкой SEA, которая фокусируется на чувстве быстрого насыщения, аппетите, потреблении пищи и давлении со стороны других для того, чтобы заставить пациента есть. Оценки HR-QoL, связанные с усталостью, вялостью и слабостью, измеренные в соответствии с доменом усталости FACIT-F, показали статистически значимые улучшения на неделях 9 и 12. Некоторые подгруппы продемонстрировали тенденцию к улучшению оценки FACIT-F с помощью лечения анаморелином. Наблюдалась общая тенденция улучшения оценки SEF, которая фокусируется на чувствах усталости и общей слабости. Пациенты в некоторых подгруппах также имели тенденции улучшения в отношении оценки SEF.

Фиг. 2А, 2В представляют собой графические изображения симптомов пациента и проблем, связанных с кахексией, как измеряется с помощью подшкалы анорексии/кахексии FААСТ и оценкой SEA, в частности, сравнением изменения с исходным уровнем при каждом посещении в популяции ИТТ. Панель А показывает результаты для домена анорексии/кахексии FААСТ в популяции ИТТ за 12-недельный период исследования, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов с помощью плацебо и анаморелина (значения p). Пациенты в группе анаморелина показали статистически значимые и клинически значимые улучшения в отношении QoL, связанные с кахексией. На панели В представлены результаты оценки SEA шкалы FААСТ в популяции ИТТ за 12-недельный период исследования, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов с помощью плацебо и анаморелина (значения p). Пациенты в группе анаморелина показали статистически значимые и клинически значимые улучшения в отношении QoL, измеренные при использовании SEA, такие как улучшение общего аппетита и потребление достаточного количества пищи, а также снижение чувства быстрого насыщения и давления со стороны других людей, чтобы заставить пациента есть. Результаты также представлены в табл. 2. Представленные данные взяты из разнородных результатов модели, учитывающей зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

Таблица 2

Анализ изменений в симптомах пациента и проблемах, связанных с анорексией/кахексией по отношению к исходным значениям в течение 12 недель - МИТТ популяция

	Домен анорексии/кахексии		Показатель SEA	
	Плацебо (N=141)	100 мг анаморелина (N=284)	Плацебо (N=141)	100 мг анаморелина (N=284)
N	141	282	140	281
Среднее средних по группам (SE)	1,92 (0,805)	4,12 (0,752)	0,92 (0,339)	1,57 (0,317)
Отличие в лечении (анаморелин против плацебо)				
Среднее средних по группам (SE)	2,21 (0,617)		0,65 (0,262)	
95% доверительный интервал	(0,99, 3,42)		(0,14, 1,16)	
Значение P	0,0004		0,0134	

\*Примечание: разница значимости оценивается в ~3 балла для домена анорексии/кахексии и ~1 балл для показателя SEA, оба были выполнены с применением лечения анаморелином.

Фиг. 3А, 3В представляют собой графическое изображение симптомов пациента и проблем, связанных с усталостью, измеренных в домене усталости FACIT-F и баллом SEF, в частности сравнение изменений по сравнению с исходными значениями при каждом посещении в популяции МИТТ. Панель А представляет результаты для домена усталости в соответствии с оценкой FACIT-F в течение 12-недельного периода исследования у МИТТ пациентов, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов с помощью плацебо и анаморелина. Как видно из данных для этой группы, статистически значимые улучшения оценки присутствовали на 9 и 12 неделях у пациентов, которые принимали анаморелин, по сравнению с пациентами группы плацебо. Подгруппы, представляющие интерес, получающие анаморелин, показали тенденции к улучшению их уровня утомляемости. Панель В представляет результаты для оценки SEF в соответствии с FACIT-F за 12-недельный период исследования у МИТТ пациентов, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов с помощью плацебо и анаморелина. Здесь была отмечена общая небольшая тенденция к улучшению среди пациентов группы анаморелина с точки зрения меньшей утомляемости, более низкой общей слабости и меньшего количества времени, проведенного в постели; подгруппы также продемонстрировали эти тенденции улучшения. Результаты также представлены в табл. 3, а конкретные результаты для подгрупп также представлены ниже. Данные, приведенные на фиг. 3А, 3В, взяты из модели, учитывающей зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

Таблица 3

Симптомы и жалобы пациентов, которые относятся к усталости - анализ изменений по отношению к исходным значениям в течение 12 недель -МИТТ популяция

	Домен усталости		Показатель SEF	
	Плацебо (N=141)	100 мг анаморелина (N=284)	Плацебо (N=141)	100 мг анаморелина (N=284)
N	141	282	139	280
Среднее средних по группам (SE)	-1,91 (0,933)	0,26 (0,886)	-0,23 (0,325)	0,11 (0,309)
Отличие в лечении (анаморелин против плацебо)				
Среднее средних по группам (SE)	1,45 (0,752)		0,33 (0,265)	
95% доверительный интервал	(-0,02, 2,93)		(-0,19, 0,85)	
Значение P	0,0537		0,2098	

Анализ подгрупп указанных выше данных в отношении изменений по отношению к исходным значениям в домене усталости FACIT-F в популяции МИТТ показывает тенденцию к улучшению подгрупп. Конкретные тенденции включали следующие подгруппы. В подгруппе пациентов в возрасте 65 лет и младше с одновременным использованием опиоидов и ECOG 2 (на 9- и 12-й неделях) и BMI ≤18,5 улучшение на 3-, 6- и 9-й неделях, 12 пациентов показали статистически значимое улучшение.

Кроме того, наблюдали следующие тенденции подгрупп: 1) среди пациентов без сопутствующего применения опиоидов отмечалась меньшая общая тенденция улучшения; 2) среди пациентов с ECOG 0-1 было отмечено увеличение разрыва между группами плацебо и анаморелина с 3-, 6-, 9- до 12-й недели; 3) среди пациентов с BMI >18,5 наблюдалась меньшая тенденция улучшения с 3- до 12-й недели и 4) наблюдалась общая тенденция улучшения у мужчин с 3- до 6-й недели (улучшение было статистически значимым на 9-й неделе, с пограничным изменением на 12-й неделе).

Анализ подгрупп указанных выше данных в отношении изменения исходных значений в Упрощенной оценке усталости (SEF) в популяции MITT показывает общую небольшую тенденцию улучшения подгрупп в плане усталости и общей слабости. Наблюдались следующие тенденции подгрупп: 1) сопутствующее употребление опиоидов показало небольшую тенденцию улучшения и 2) пациенты с BMI ≤18,5 продемонстрировали улучшение в течение 12 недель (статистически значимые на 3- и 6-й неделях).

Другие вторичные конечные точки, измеренные в популяции MITT, наряду с результатами, включали следующее:

Вес тела: статистически значимое и клинически значимое улучшение наблюдались у пациентов, которые принимали анаморелин, против тех, кто получал плацебо.

Другие LBM-анализы: измеряли процентное изменение по отношению к исходным значениям в LBM, при этом LBM демонстрировал постоянное улучшение в течение 12-недельного периода исследования.

Другие исследования FААСТ/FACIT-F: FААСТ TOI и общий балл продемонстрировали статистически значимые и клинически значимые улучшения для TOI с преимуществом в тенденции для общего балла среди пациентов, которые принимают анаморелин. Это указывает на то, что лечение с помощью анаморелина улучшает жалобы пациента по поводу аппетита, потребления пищи, чувства быстрого насыщения, боли или рвоты. FACIT-F TOI и общий балл также продемонстрировали преимущество среди пациентов, которые принимают анаморелин. Такое улучшение указывает на то, что лечение при использовании анаморелина улучшает состояние пациента в отношении усталости и слабости.

Общая выживаемость: специфическая для исследования общая выживаемость - данные находятся на рассмотрении.

Фиг. 4 представляет собой графическое изображение изменения массы тела от массы тела в популяции MITT с течением времени, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов с помощью плацебо и анаморелина. В ходе исследования пациенты, получавшие анаморелин, показали большее статистически достоверное увеличение массы тела по сравнению с пациентами в группе плацебо; результаты также представлены в табл. 4. Представленные данные взяты из смешанных эффектов модели, учитывающей зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

Таблица 4  
Анализ изменений веса тела в течение 12 недель - MITT популяция

Общее изменение по сравнению с исходными значениями	Плацебо (N=141)	100 мг анаморелина (N=284)
Количество	141	283
Среднее средних по группам (SE)	0,14 (0,363)	2,20 (0,326)
Отличие в лечении (анаморелин против плацебо)		
Среднее средних по группам (SE)		2,07 (0,325)
95% доверительный интервал		(1,43, 2,70)
Значение P		< 0,0001

Фиг. 5А, 5В представляют собой графические представления изменений качества жизни, связанных со здоровьем по отношению к исходным значениям в показателях общего FААСТ и TOI (общий показатель результата исследования) в популяции MITT. Панель А представляет результаты полной оценки FААСТ за 12-недельный период исследования у MITT пациентов, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов с помощью плацебо и анаморелина (р-значения). Общая разница в лечении для общего FААСТ составила 2,67±1,459; P=0,0673. Панель В представляет результаты для оценки, FААСТ TOI за 12-недельный период исследования у MITT пациентов, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов при использовании плацебо и анаморелина (р-значения). Общая разница в лечении для показателя FААСТ составила 2,86±1,161; P=0,0140. Как было упомянуто выше, FААСТ TOI показала статистически значимые и клинически значимые улучшения, кроме того, в общей оценке среди пациентов, которые принимали анаморелин, было выявлено преимущество, свидетельствующее о том, что лечение с помощью анаморелина улучшает жалобы пациентов по поводу аппетита, потребления пищи, чувства быстрого насыщения, боли или рвоты. Представленные данные взяты из разнородных результатов модели, учитывающей зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

Фиг. 6А, 6В представляют собой графическое изображение изменения качества жизни, связанного со здоровьем, по отношению к исходным значениям в показателях общего FACIT и TOI (общий показа-

тель результата исследования) в популяции MITT. Панель А представляет результаты полной оценки FААСТ за 12-недельный период исследования у MITT пациентов, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов с помощью плацебо и анаморелина (р-значения). Общая разница в лечении для общего FACIT составила  $2,07 \pm 1,651$ ;  $P=0,2100$ . Панель В представляет результаты оценки FACIT TOI за 12-недельный период исследования у MITT пациентов, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов с помощью плацебо и анаморелина (р-значения). Общая разница в лечении для показателя FACIT TOI составила  $1,90 \pm 1,358$ ;  $P=0,1615$ . Как уже упоминалось выше, общий FACIT-F и TOI показали тенденцию к улучшению среди пациентов, принимающих анаморелин. Такое улучшение указывает на то, что лечение с помощью анаморелина улучшает состояние пациента в отношении усталости и слабости. Представленные данные взяты из разнородных эффектов модели, учитывающей зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

Исследование Romana 1 позволило сделать следующие общие выводы относительно эффективности лечения с помощью анаморелина. Исходные демографические данные были сбалансированными (N=484). Средний медианный возраст = 62 года, мужчины (76%), ECOG = 2 (18,6%), больные с метастазами (76,4%) и предшествующая потеря веса >10% (39,5%). Через 12 недель анаморелин значительно увеличивал значение LBM по сравнению с плацебо (медианное изменение по сравнению с исходным уровнем 1,10 кг [95% доверительный интервал 0,76, 1,42] против -0,44 кг [95% доверительный интервал 0,88, 0,20],  $p < 0,0001$ ). Было обнаружено, что увеличение количества безжировой массы тела (LBM) является статистически значимым ( $p < 0,0001$ ).

В плане вторичной эффективности вес тела значительно повышался у пациентов, получавших анаморелин по сравнению с плацебо ( $2,20 \pm 0,3$  против  $0,14 \pm 0,4$  кг,  $p < 0,0001$ ). Показатель результата исследования (TOI) в соответствии с оценкой FААСТ, домен анорексии/кахексии и показатели Упрощенной оценки аппетита (SEA), при использовании которых измерялись изменения аппетита, чувство быстрого насыщения и потребление пищи, были значительно повышены и превышали минимально важные разностные пороги, в то время как общие показатели продемонстрировали тенденцию к получению преимуществ для пациентов, которые принимали анаморелин, против таковых в группе плацебо. FACIT-F оценка домена усталости была статистически значимой для недель 9 и 12; Упрощенная оценка усталости (SEF), TOI и общие показатели статистически не отличались от таковых для плацебо, но были отмечены общие тенденции улучшения при использовании анаморелина. В частности, симптомы и жалобы пациентов в отношении усталости и слабости, по-видимому, стабилизировались в группе анаморелина и ухудшались в группе плацебо с течением времени, достигая статистически значимых различий в показателях FACIT-F на 9-й неделе ( $0,33 \pm 0,9$  против  $-1,50 \pm 1,0$ ;  $p=0,0331$ ) и 12-й неделе ( $0,48 \pm 1,0$  против  $-2,10 \pm 1,0$ ,  $p=0,0244$ ). За весь 12-недельный период лечения разница между лечением не достигала статистической значимости ( $1,45 \pm 0,8$ ,  $p=0,0537$ ); тенденция была благоприятной для анаморелина. Показатели FААСТ значительно улучшились за 12 недель в группах анаморелина по сравнению с группой плацебо (показатели FААСТ составили  $4,12 \pm 0,8$  против  $1,92 \pm 0,8$ ,  $p=0,0004$ ).

Тенденции улучшения отдельных подгрупп пациентов включали 1) возраст менее 65 лет; 2) сопутствующее применение опиоидов; 3) ECOG 2 на неделе 9, 12 и 4) BMI <18,5.

В целом, исследование показало, что лечение с помощью анаморелина в течение 12 недель хорошо переносилось и что терапия анаморелином увеличивала LBM и вес тела, снижая CACS симптомы/жалобы у пациентов с прогрессирующим NSCLC с кахексией. Эти увеличения были в высокой степени статистически значимыми и, как представляется, продолжали увеличиваться с увеличением времени воздействия. Анаморелин также стабилизировал симптомы/жалобы пациентов, связанные с усталостью, в течение 12 недель лечения, в дополнение к статистически значимому различию в лечении симптомов/жалоб, связанных с усталостью на неделях 9 и 12.

Пример 2 Анаморелин HCl в лечении немелкоклеточного рака легких - кахексии (NSCLC-C): рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое, исследование III фазы для оценки безопасности и эффективности анаморелина HCl у пациентов с NSCLC-C (Romana 2).

Характерные особенности исследования Romana 2 являются следующими:

Модель: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое, исследование фазы 3 для оценки безопасности и эффективности анаморелина HCl (анаморелина) у пациентов с NSCLC-кахексией (59 сайтов; 15 стран).

Основной конечный показатель: безжировая масса тела (LBM), оценивается с помощью DXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбция).

Вторичные конечные показатели:

ключевой: совокупная общая выживаемость, субдомен анорексии/кахексии;

субдомен усталости, Упрощенная оценка аппетита (SEA) и Упрощенная оценка усталости (SEF);

другие: вес тела, исследование специфического общего выживания, FААСТ/FACIT-F показатель результата исследования (TOI) и общие показатели, дополнительные LBM анализы.

Эксплоративные конечные точки: шкала оценки голода (HAS), Карнофски (KPS), анализ пациентов, достигших терапевтического эффекта; фармакокинетики популяции (PK) у 90 пациентов (KPS).

Исследуемая популяция: прогрессирующий NSCLC (неоперабельная стадия III или IV) и кахексия ( $\geq 5\%$  веса тела в течение 6 месяцев или отсев BMI  $< 20$  кг/м<sup>2</sup>).

Размер выборки: 495 пациентов, соотношение рандомизации 2:1 (анаморелин: плацебо).

Дозировка: плацебо или 100 мг анаморелина в течение 12 недель.

Оценки безопасности: побочные эффекты (AE), метки, наиболее важные цели, ECG.

Фиг. 7 является графическим представлением результатов первичного исследования эффективности (безжировая масса тела), в частности медианного изменения по отношению к исходным значениям в популяции ИТТ в отношении этих конечных точек. Фигура показывает изменения в LBM у пациентов, которые получали плацебо (PBO) против анаморелина в течение 12-недельного периода исследования. Пациенты, получающие анаморелин, показали более высокие увеличения LBM по сравнению с пациентами, получающими плацебо. Эти результаты также представлены в табл. 5.

Таблица 5

Анализ изменений по сравнению с исходными значениями в течение 12 недель в отношении безжировой массы тела - ИТТ популяция

	Безжировая масса тела	
	Плацебо (N=165)	100 мг анаморелина (N=330)
N*	157	321
Среднее значение	-0,96	0,75
95% доверительный интервал	-1,27, -0,46	0,51, 1,00
Различия в лечении (анаморелин против плацебо)		
Среднее значение	1,71	
Значение P **	< 0,0001	

\* Размер выборки учитывает тех, кто был исключен из-за отсутствия исходных значений и/или отсутствующих дат смерти.

\*\* Значение P получали при использовании критерия суммы рангов Уилкоксона, принимая во внимание недостающие значения пост-исходных значений (т.е. условную оценку), в результате чего более низкие ранги представляют худшие результаты. Порядок ранжирования определяется средним изменением по отношению к исходным значениям в LBM на неделе 6 и неделе 12 с условными значениями, а также датой выживания.

Как показано на фиг. 7 и в табл. 5, приведенной выше, пациенты, принимающие анаморелин, показали весьма статистически значимое улучшение в отношении безжировой массы тела (LBM). Это справедливо для всех подгрупп, кроме пациентов с BMI  $\leq 18,5$  (что может быть связано с весьма малым размером выборки этой подгруппы).

Основные вторичные конечные точки были измерены в популяции ИИТТ, краткое обобщение результатов осуществляли следующим образом. Эти результаты более подробно описаны на следующих фигурах и в таблицах.

Что касается измерений качества жизни, связанных со здоровьем (HR-QoL), то результаты анализа домена анорексии/кахексии оценки FААСТ показали, что анаморелин обеспечивает статистически значимое и клинически значимое улучшение жалоб пациентов, связанных с этими проблемами. Пациенты в группе анаморелина также имели статистически значимые и клинически значимые улучшения в отношении оценки SEA, которая фокусируется на чувстве быстрого насыщения, аппетите, потреблении пищи и давлении со стороны других лиц, чтобы заставить пациента есть. Оценка HR-QoL, связанная с усталостью, вялостью и слабостью, как измеряется при использовании домена FACIT-F, показала тенденции улучшения в определенных подгруппах, которые получали анаморелин, таких как пациенты в возрасте 65 лет и младше, пациенты с сопутствующим применением опиоидов, пациенты с ECOG на уровне 2 и пациенты с BMI  $\leq 18,5$ . Пациенты в некоторых подгруппах, особенно больные с сопутствующим приемом опиоидов и пациенты с BMI  $\leq 18,5$ , также имели тенденции улучшения в отношении показателя SEF, который фокусируется на чувствах усталости и общей слабости.

Фиг. 8А, 8В представляют собой графическое изображение симптомов пациента и проблем, связанных с кахексией, как измеряется с помощью подшкалы анорексии/кахексии FААСТ и оценки SEA, в частности, путем сравнения изменений при лечении с исходными данными при каждом посещении в популяции ИИТТ, включая статистическую значимость любых различий в результатах, полученных от пациента, принимавшего плацебо против анаморелина (р-значения). Панель А показывает результаты для домена анорексии/кахексии FААСТ в популяции ИИТТ за 12-недельный период исследования, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов, принимающих плацебо и анаморелин (значения р). Пациенты в группе анаморелина показали статистически значимые и клинически значимые улучшения в QoL, связанные с жалобами по поводу кахексии. На панели В представлены

результаты в отношении показателя SEA FААСТ в популяции МІТТ за 12-недельный период исследования, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов, принимающих плацебо и анаморелин (значения  $p$ ). Пациенты в группе анаморелина показали статистически значимые и клинически значимые улучшения в отношении QoL жалоб, измеренные с помощью SEA, таких, как улучшение общего аппетита и потребление достаточного количества пищи, а также снижение чувства быстрого насыщения и давления со стороны других, чтобы заставить пациента поесть. Результаты также представлены в табл. 6. Представленные данные взяты из разнородных эффектов модели, учитывающей зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

Таблица 6

Анализ изменений по сравнению с исходными значениями  
в показателях HR-QoL в течение 12 недель - МІТТ популяция

	Домен анорексии/кахексии		Показатель SEA	
	Плацебо (N=136)	100 мг анаморелина (N=268)	Плацебо (N=136)	100 мг анаморелина (N=268)
N	133	266	133	266
Среднее средних по группам (SE)	1,34 (1,032)	3,48 (0,944)	0,41 (0,435)	1,08 (0,400)
Различия в лечении (анаморелин против плацебо)				
Среднее средних по группам (SE)	2,14 (0,676)		0,66 (0,283)	
95% доверительный интервал	(0,81, 3,47)		(0,11, 1,22)	
Значение P	0,0016		0,0192	

\*Примечание: минимально значимое различие оценивается в ~3 балла для домена анорексии/кахексии и ~1 балл для показателя SEA, и оба были выполнены с применением лечения анаморелином.

Фиг. 9А, 9В представляют собой графическое изображение симптомов пациента и проблем, связанных с усталостью, измеренных при использовании подшкалы усталости FACIT-F и показателя SEF, в частности, путем сравнения изменений с исходным уровнем при каждом посещении в популяции МІТТ, включая статистическую значимость любых различий в результатах, полученных от пациента, обработанного плацебо против анаморелина ( $p$ -значения). Панель А представляет результаты для домена усталости оценки FACIT-F в течение 12-недельного периода исследования у МІТТ пациентов, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов, принимающих плацебо и анаморелин. Как можно видеть на этой панели, статистически значимые улучшения в оценке присутствовали у пациентов, принимающих анаморелин, по сравнению с теми, которые принимали плацебо. Подгруппы пациентов, представляющие интерес, которые получали анаморелин, показали тенденции улучшения их уровней усталости; более подробная информация об этих подгруппах представлена ниже и на фиг. 10А-10D. Панель В представляет результаты в отношении показателя SEF оценки FACIT-F за 12-недельный период исследования у МІТТ пациентов, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов с помощью плацебо и анаморелина. Здесь существовала общая небольшая тенденция улучшения среди пациентов группы анаморелина с точки зрения меньшей утомляемости, более низкой общей слабости и меньшего количества времени, проведенного в постели; подгруппы также показали эти тенденции улучшения. Специфические улучшения были отмечены в подгруппах пациентов с сопутствующим приемом опиоидов и у пациентов с BMI  $\leq 18,5$ . Данные, приведенные на фиг. 10А-10D, взяты из разнородных эффектов модели, учитывающей зависимость между вероятностью отсутствия данных и характеристиками процесса выбывания.

Фиг. 10А-10D являются графическим представлением результатов для домена усталости оценки FACIT-F за 12-недельный период исследования в определенных подгруппах пациентов МІТТ. Каждая из этих подгрупп показала улучшение оценки среди пациентов, принимающих анаморелин, по сравнению с пациентами в группе плацебо. Панель А показывает улучшение показателей FACIT-F в отношении усталости в течение периода исследования у пациентов в возрасте до 65 лет; в то время как после 3-й недели наблюдалось некоторое снижение показателя усталости, эти пациенты в подгруппе лечения не испытывали такого серьезного снижения оценки, как у пациентов в группе плацебо, что свидетельствует об улучшенной оценке усталости (т.е. меньшей усталости и/или слабости) благодаря лечению анаморелином. Панель В показывает результаты оценки FACIT-F усталости у пациентов, которые одновременно принимали опиоиды; и вновь, несмотря на некоторое снижение оценки после 3-й недели, у пациентов, принимающих анаморелин, не было такого серьезного снижения показателей, как в группе плацебо, что также указывает на то, что лечение анаморелином приводит к улучшению оценки усталости (т.е. устало-

сти и/или слабости) в этой подгруппе. Панель С представляет результаты оценки пациентов с ECOG, равным 2. В этой подгруппе лечение с помощью анаморелина обеспечило общую тенденцию улучшения показателя FACIT-F, что указывает на то, что у этих пациентов была меньше усталость и/или слабость по сравнению с таковыми в группе плацебо. Панель D демонстрирует показатель усталости FACIT-F у пациентов с BMI, меньшим или равным 18,5. Пациенты в этой подгруппе, которые находились в группе анаморелина, сохраняли стабильный результат после 3-й недели, в то время как у пациентов в группе плацебо наблюдалось устойчивое снижение баллов в течение этих недель, что указывает на то, что пациенты в группе анаморелина имели меньше усталости и/или слабости по сравнению с таковыми в группе плацебо.

Основные вторичные конечные точки в популяции MITT, а также краткая информация о результатах конечных точек представлены ниже. Фиг. 11 и табл. 9, приведенные ниже, предоставляют дополнительные данные об изменениях веса тела в этой популяции.

Статистически значимые и клинически значимые улучшения в массе тела в популяции MITT наблюдались у пациентов, принимающих анаморелин, по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Кроме того, наблюдалось последовательное улучшение LBM у пациентов, принимающих анаморелин. В завершение, пациенты в группе анаморелина показали тенденцию к улучшению в отношении кахексии в соответствии с изменениями в FААСТ ТОI и общей оценкой. Никаких преимуществ анаморелина не наблюдалась в FACIT-F ТОI и общей оценке.

Фиг. 11 представляет собой графическое изображение изменения массы тела популяции MITT в течение всего исследования, включая статистическую значимость любых различий в результатах лечения пациентов, принимающих плацебо, по сравнению с таковыми, которые принимали анаморелин (р-значения). Пациенты в группе анаморелина испытывали статистически значимое увеличение веса тела в течение 12-недельного периода исследования, причем наибольшая прибавка массы наблюдалась на 3-й неделе. Увеличение массы поддерживалось в группе анаморелина. У пациентов в группе плацебо наблюдалась общая тенденция к снижению прибавки веса.

Таблица 7

## Анализ изменений веса тела в течение 12 недель - MITT популяция

Общее изменение по сравнению с исходным уровнем	Плацебо (N=136)	100 мг анаморелина (N=268)
N	135	267
Среднее средних по группам (SE)	-0,57 (0,438)	0,95 (0,386)
Отличие в лечении (анаморелин против плацебо)		
Среднее средних по группам (SE)		1,53 (0,327)
95% доверительный интервал		(0,89, 2,17)
Значение P		< 0,0001

\*Примечание: вес тела может продолжать увеличиваться с продолжением лечения после 12 недель (т.е. наблюдаемые средние значения изменений по сравнению с исходным уровнем для недели 3, 6, 9 и 12 для анаморелина составляли 1,11, 1,37, 1,76 и 1,91 кг соответственно).

В целом исследование Romana 2 продемонстрировало, что первичная конечная точка эффективности LBM показала статистически значимое увеличение ( $p < 0,0001$ ) у пациентов в группе анаморелина по сравнению с пациентами, получающими плацебо.

Оценка качества жизни, связанная со здоровьем, показала, что лечение с помощью анаморелина приводило к улучшению качества жизни. Оценка FААСТ анорексии/кахексии и Упрощенная оценка аппетита (SEA), которая измеряет изменения аппетита, чувство быстрого насыщения и потребление пищи, была значительно повышена и превысила минимально важные пороговые значения различий, в то же время FААСТ ТОI и общие баллы показали преимущества для пациентов, получающих анаморелин, по сравнению с группами плацебо. Кроме того, пациенты в группе терапии анаморелином продемонстрировали улучшения, связанные с анорексией/кахексией (основанные на оценке FААСТ) и улучшенные уровни аппетита (на основе оценки SEA), которые были статистически значимыми и имели медицинское значение. Оценка FACIT домена утомляемости и Упрощенная оценка усталости (SEF), ТОI и общие баллы статистически не отличались от плацебо, но были отмечены общие тенденции улучшения в некоторых подгруппах с терапией анаморелином. В частности, улучшение утомляемости наблюдалось у пациентов в возрасте 65 лет и младше, у пациентов с сопутствующим приемом опиоидов, у пациентов с ECOG 2 и у пациентов с BMI  $\leq 18,5$ .

В соответствии с описанными выше абсолютными изменениями по отношению к исходным значениям LBM, как описано выше, показатели процента изменения LBM также демонстрируют последовательные повышения в группе пациентов, принимающих анаморелин, и снижения в плацебо группе пациентов.

Фиг. 13А и 13В показывают изменение по отношению к исходным значениям с течением времени в отдельных вопросах в отношении FААСТ, чувства быстрого насыщения в Romana 1 и 2 соответственно. Симптомы чувства быстрого насыщения и аппетита показали улучшение в группе анаморелина в

Romana 2. Romana 2 также продемонстрировало улучшение в отношении проблем, связанных с весом и структурой тела.

В целом исследование Romana 2 показало, что лечение анаморелином в течение 12 недель было хорошо переносимым и что терапия при использовании анаморелина увеличивала LBM и вес тела, снижая симптомы/проблемы CACS у пациентов с прогрессирующим NSCLC с кахексией. Эти увеличения были высоко статистически значимыми и, как представляется, продолжают увеличиваться с увеличением времени воздействия. Некоторые подгруппы испытали улучшения в оценках усталости.

В данном документе упоминаются различные публикации, раскрытие этих публикаций во всей их полноте включено в описание посредством ссылки, чтобы более полно описать состояние уровня техники, к которому относится изобретение. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что в настоящем изобретении могут быть сделаны различные модификации и изменения без отхода от объема или сущности изобретения. Другие варианты осуществления изобретения будут очевидны для специалистов в данной области из рассмотрения описания и практики раскрытого здесь изобретения. Предполагается, что описание и примеры будут рассматриваться только в качестве типичных примеров, при этом истинный объем и сущность изобретения указаны в формуле изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения кахексии у пациента-человека со злокачественным новообразованием, где пациент имеет индекс массы тела меньше чем  $20 \text{ кг/м}^2$  и потерю массы тела больше чем 2% за предыдущие 6 месяцев, включающий введение указанному пациенту от 10 до 500 мг анаморелина один раз в сутки в течение периода времени от 3 до 24 недель.

2. Способ лечения кахексии у пациента-человека со злокачественным новообразованием, страдающего от неоперабельной стадии III или IV немелкоклеточного рака легких, где пациент имеет индекс массы тела меньше чем  $20 \text{ кг/м}^2$  и потерю массы тела больше чем 2% за предыдущие 6 месяцев, путем повышения безжировой массы тела указанного пациента, включающий введение указанному пациенту от 10 до 500 мг анаморелина один раз в сутки в течение периода времени от 3 до 24 недель.

3. Способ лечения или предотвращения чувства быстрого насыщения, развивающегося вследствие кахексии при злокачественном новообразовании у пациента-человека со злокачественным новообразованием, где пациент имеет индекс массы тела меньше чем  $20 \text{ кг/м}^2$  и потерю массы тела больше чем 2% за предыдущие 6 месяцев, включающий введение указанному пациенту от 10 до 500 мг анаморелина ежедневно в течение периода времени от 3 до 24 недель.

4. Способ лечения усталости, развивающейся вследствие кахексии при злокачественном новообразовании у пациента-человека со злокачественным новообразованием, где пациент имеет индекс массы тела меньше чем  $20 \text{ кг/м}^2$  и потерю массы тела больше чем 2% за предыдущие 6 месяцев, включающий введение указанному пациенту от 10 до 500 мг анаморелина ежедневно в течение периода времени от 3 до 24 недель.

5. Способ улучшения качества жизни, как измерено с помощью FААСТ (функциональная оценка терапии анорексии/кахексии) у пациента-человека со злокачественным новообразованием, где пациент имеет индекс массы тела меньше чем  $20 \text{ кг/м}^2$  и потерю массы тела больше чем 2% за предыдущие 6 месяцев, включающий введение указанному пациенту от 10 до 500 мг анаморелина ежедневно в течение периода времени от 3 до 24 недель.

6. Способ повышения общей массы тела, безжировой массы тела и жировой массы тела у пациента-человека, страдающего от кахексии при злокачественном новообразовании, где пациент имеет индекс массы тела меньше чем  $20 \text{ кг/м}^2$  и потерю массы тела больше чем 2% за предыдущие 6 месяцев, включающий введение указанному пациенту от 10 до 500 мг анаморелина ежедневно в течение периода времени от 3 до 24 недель.

7. Способ по п.4, где указанная усталость вызвана депрессией, анемией, саркопенией, анорексией, недостаточным питанием, связанным с рвотой, токсичностью химиотерапии, использованием опиоидов и/или нарушением сна.

8. Способ по любому из пп.3-6, где указанный пациент-человек со злокачественным новообразованием страдает от неоперабельной стадии III или IV немелкоклеточного рака легких.

9. Способ по любому из пп.1-6, включающий введение указанному пациенту 100 мг анаморелина HCl на основании веса соли.

10. Способ по любому из пп.1-6, включающий введение указанному пациенту 100 мг анаморелина HCl на основании веса соли перорально один раз в сутки по меньшей мере за 1 ч перед первым приемом пищи.

11. Способ по любому из пп.1-5, где указанное количество анаморелина эффективно для повышения безжировой массы тела указанного пациента.

12. Способ по любому из пп.1-5, где указанное количество анаморелина эффективно для повышения общей массы тела и безжировой массы тела у указанного пациента.

13. Способ по любому из пп.1-5, где указанное количество анаморелина эффективно для повыше-

ния общей массы тела, безжировой массы тела и жировой массы тела указанного пациента.

14. Способ по любому из пп.1-6, где указанный период времени составляет 12 недель.

15. Способ по любому из пп.1-6, где указанный период времени составляет от 13 до 24 недель.

16. Способ по любому из пп.1-6, где указанный пациент имеет общее состояние согласно оценке ECOG 2 или больше.

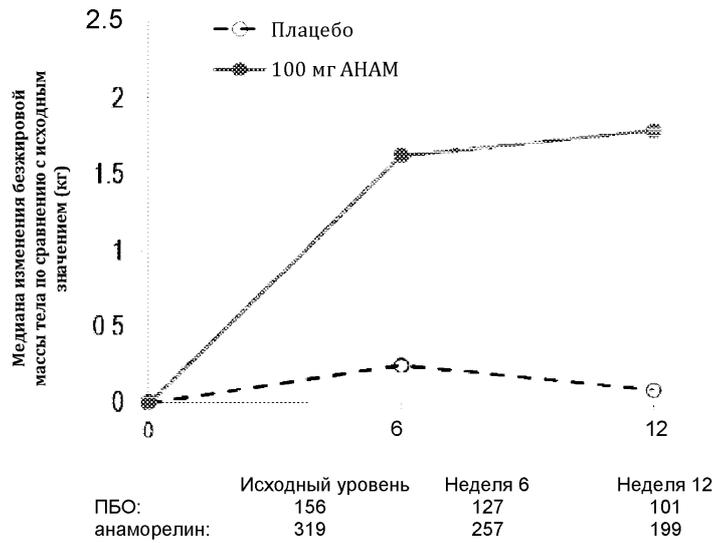
17. Способ по любому из пп.1-6, где указанный пациент имеет плоскоклеточную опухоль по гистологии.

18. Способ по любому из пп.1-6, где указанное злокачественное новообразование имеет метастазы.

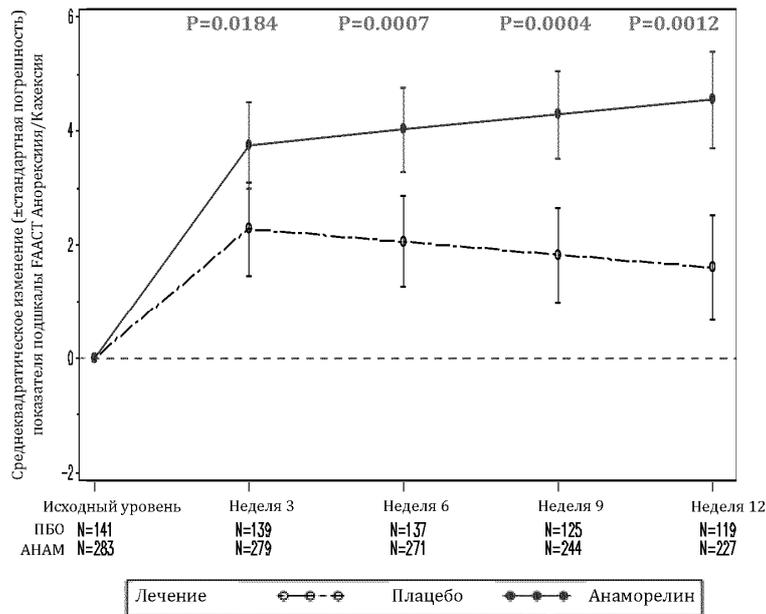
19. Способ по любому из пп.1-6, где указанный пациент не получает химиотерапии или лучевой терапии.

20. Способ по любому из пп.1-6, где указанный пациент получает химиотерапию или лучевую терапию.

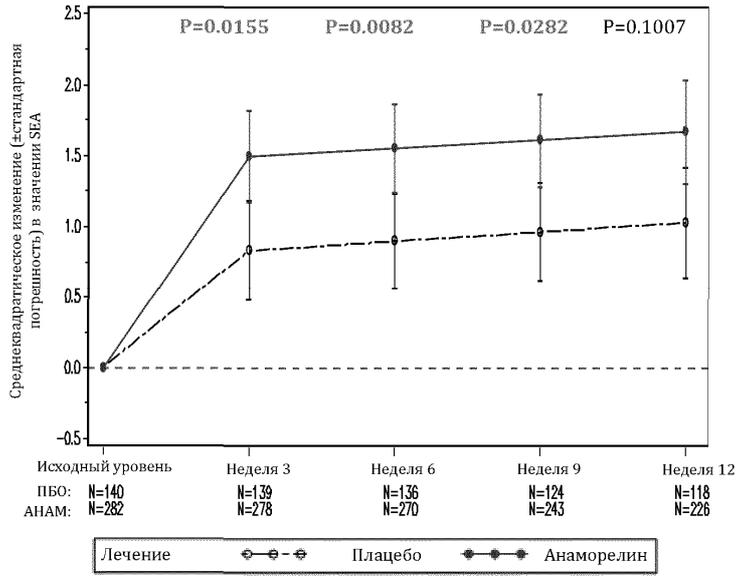
21. Способ по любому из пп.1-6, где указанный пациент получает опиоиды и/или противорвотные средства.



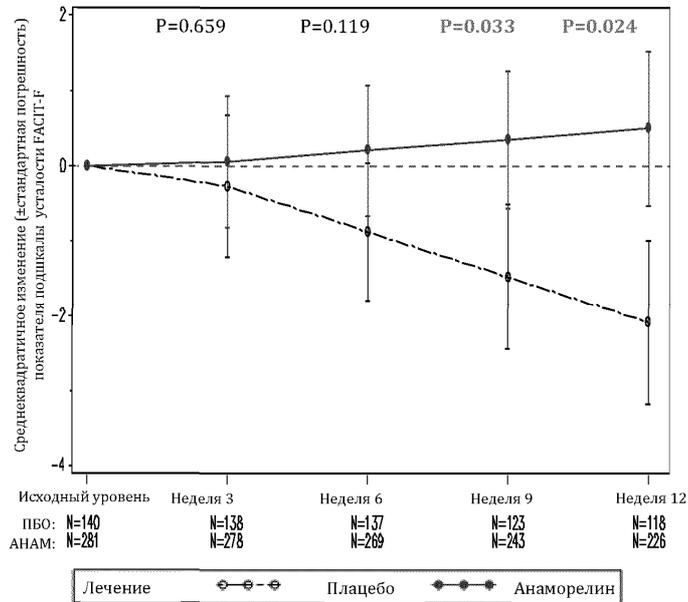
Фиг. 1



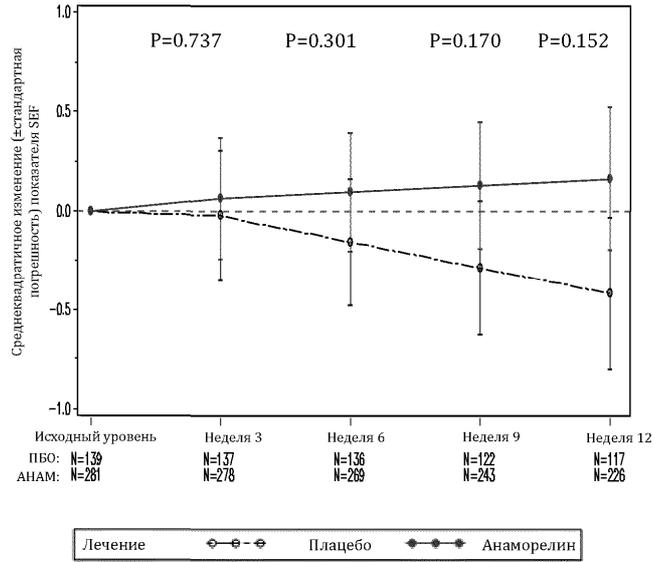
Фиг. 2А



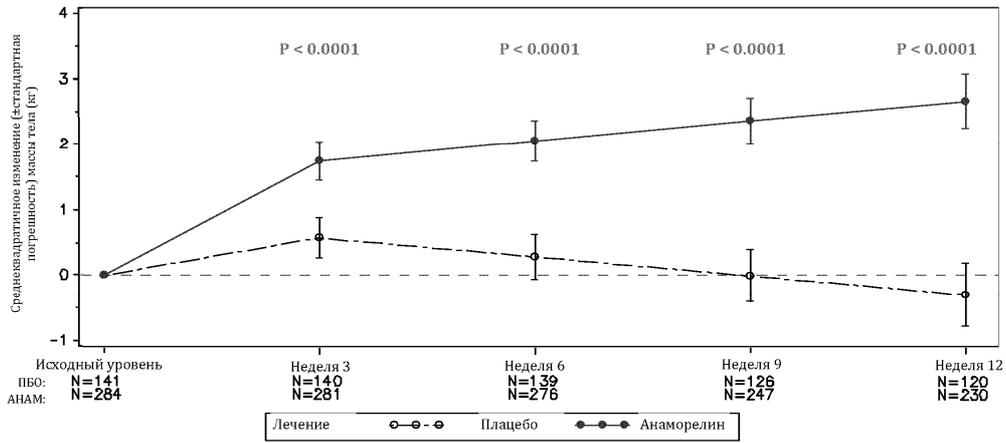
Фиг. 2В



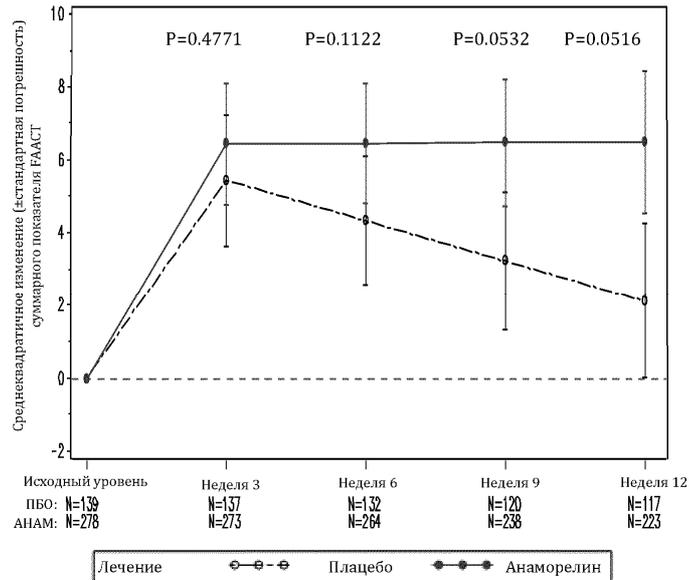
Фиг. 3А



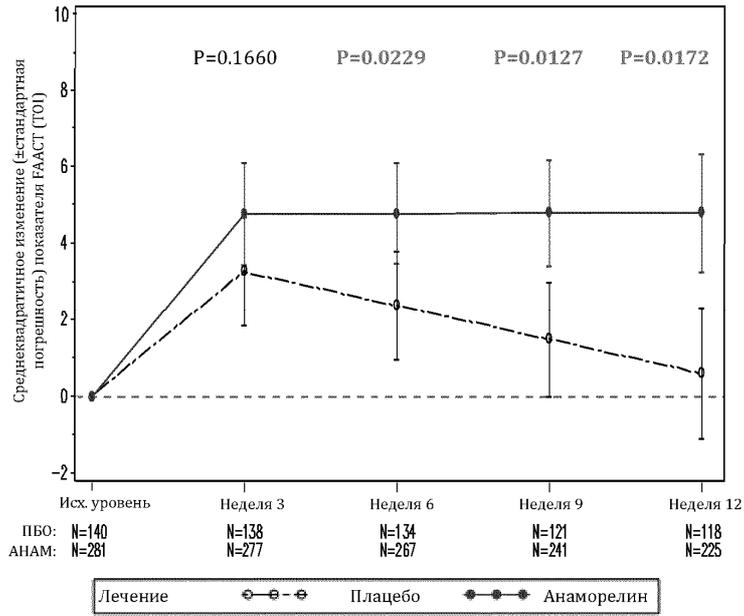
Фиг. 3В



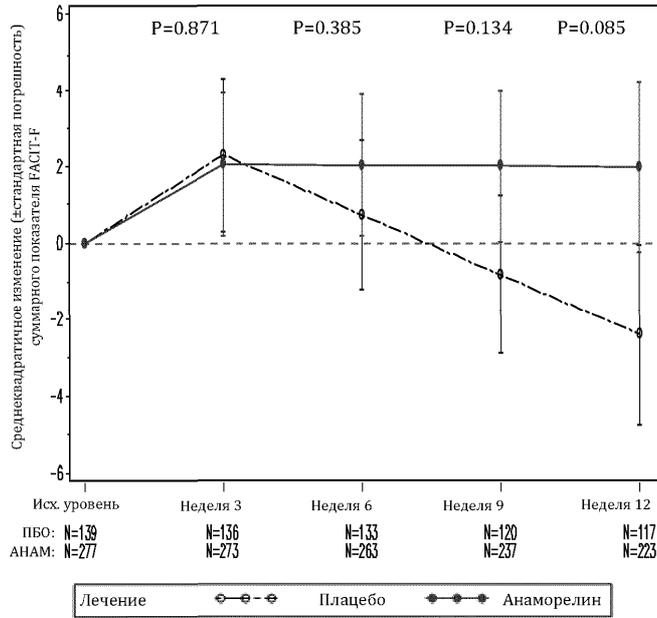
Фиг. 4



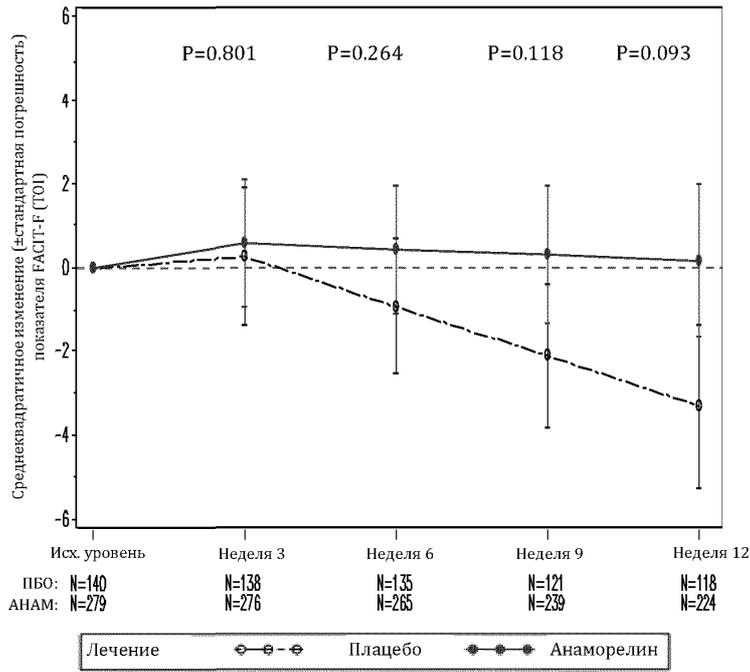
Фиг. 5А



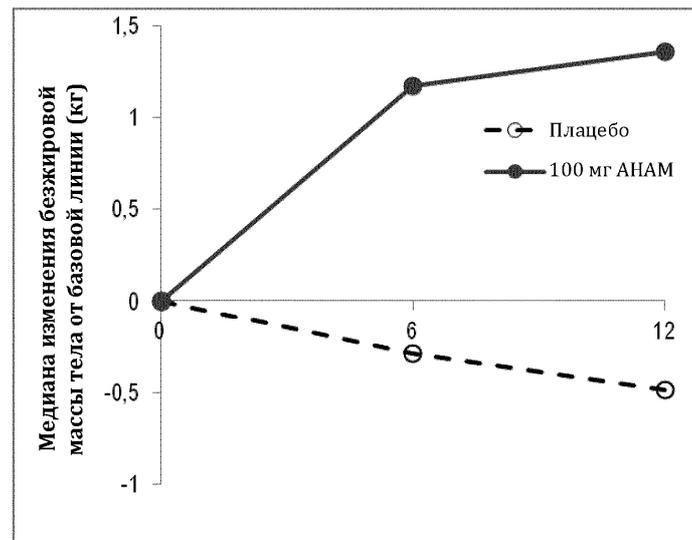
Фиг. 5B



Фиг. 6A

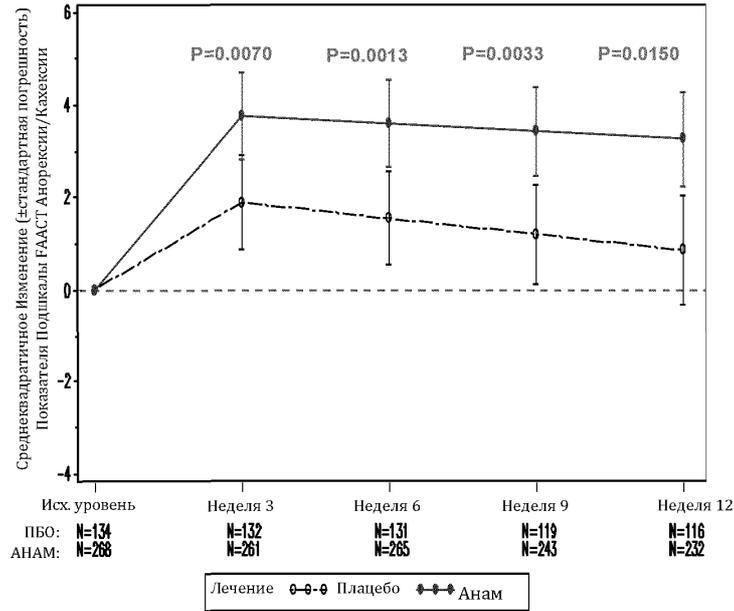


Фиг. 6В

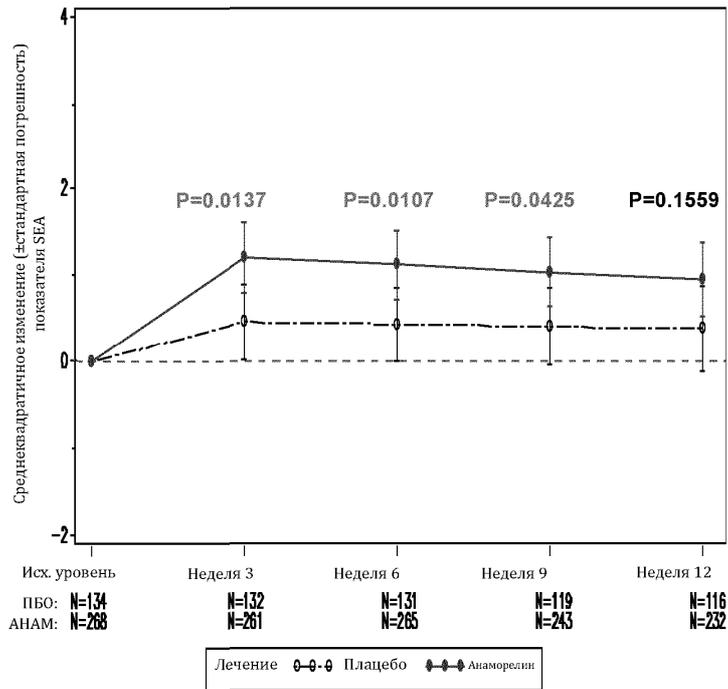


	Исходный уровень	Неделя 6	Неделя 12
ПБО:	156	117	96
анаморелин:	320	229	202

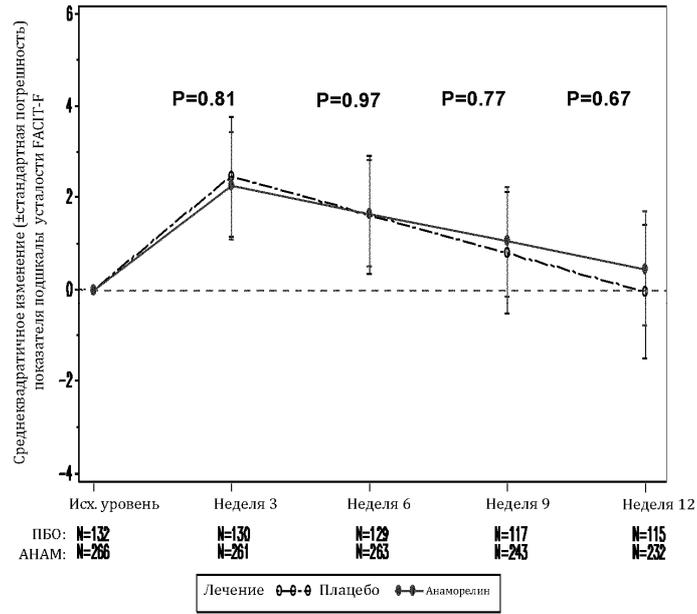
Фиг. 7



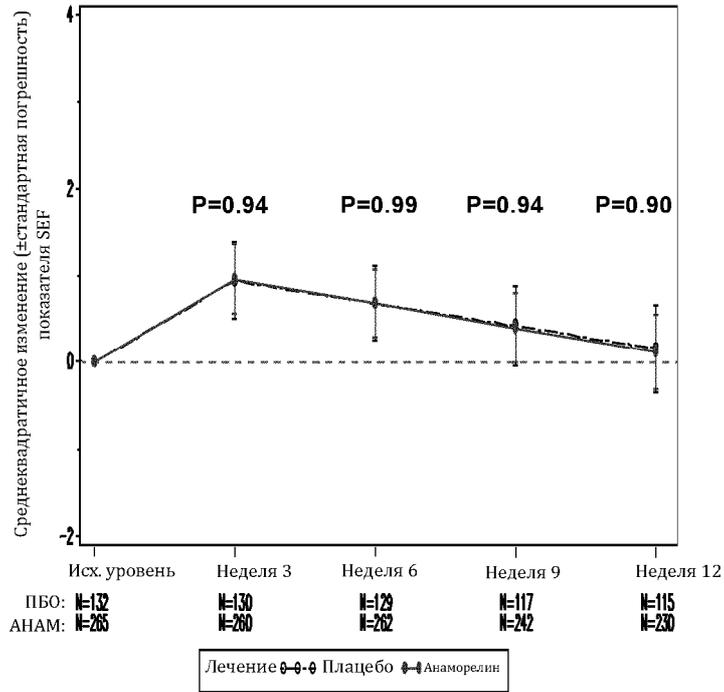
Фиг. 8А



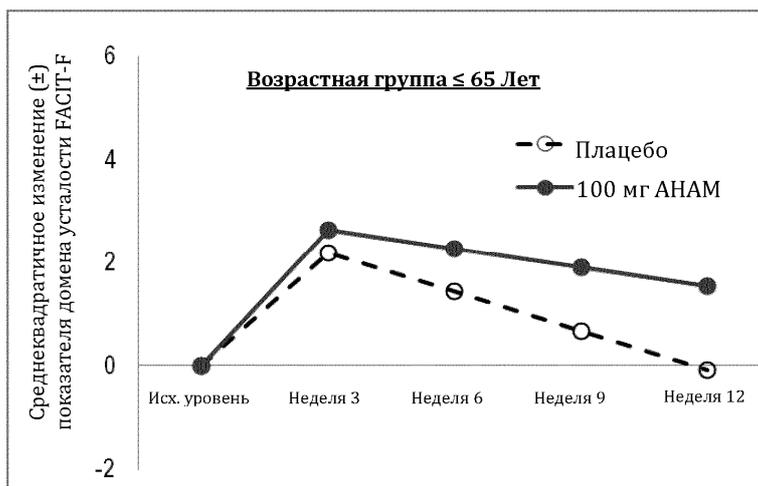
Фиг. 8В



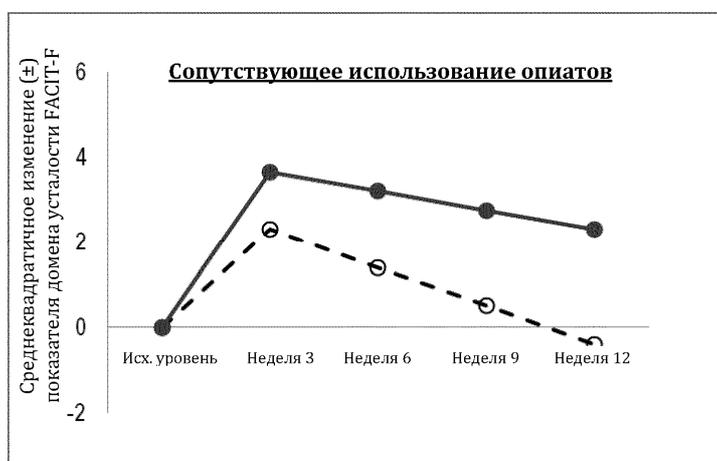
Фиг. 9А



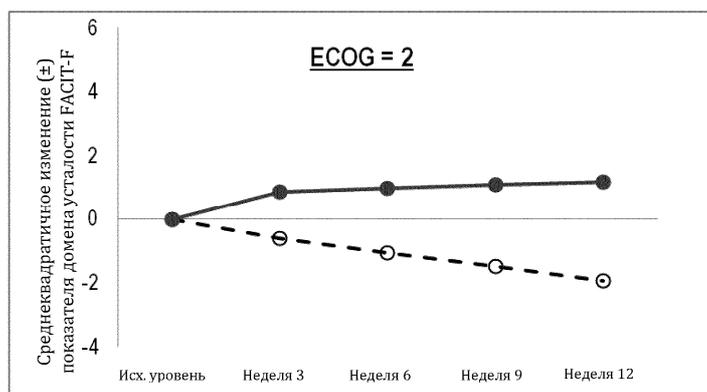
Фиг. 9В



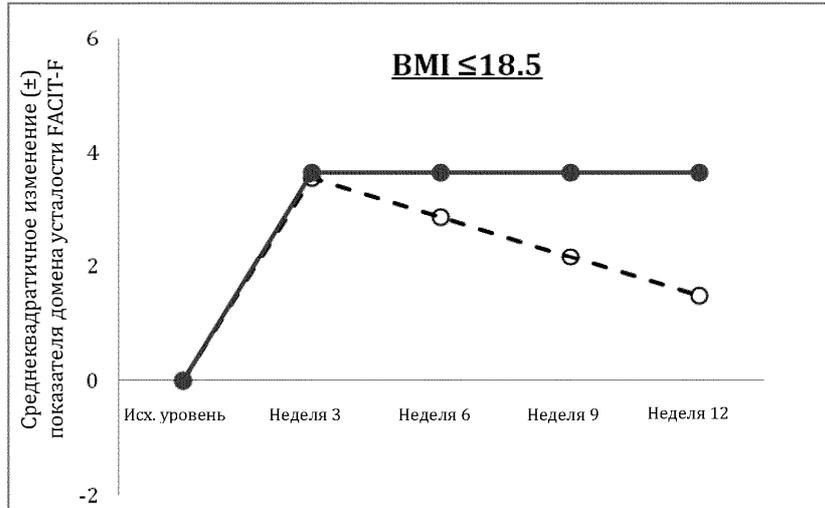
Фиг. 10А



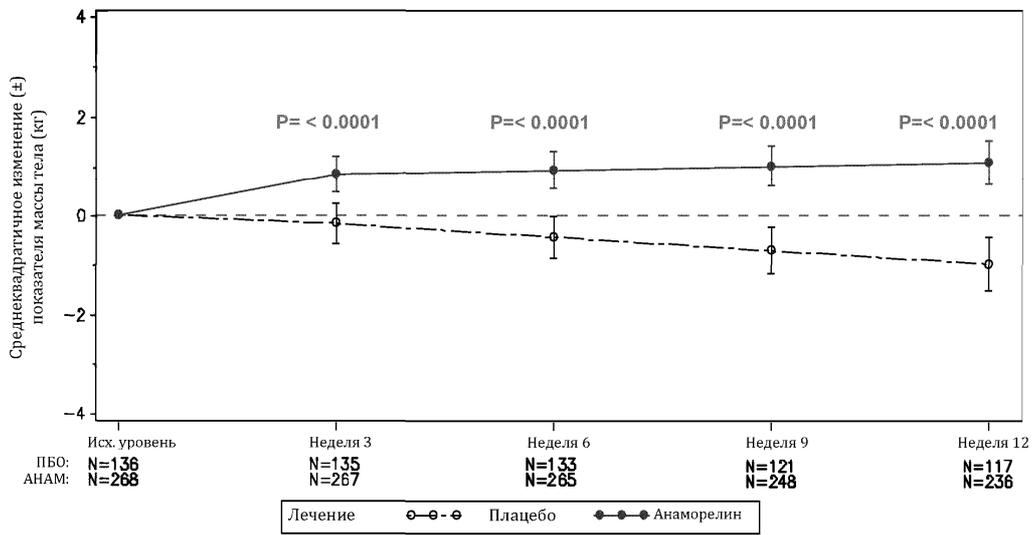
Фиг. 10В



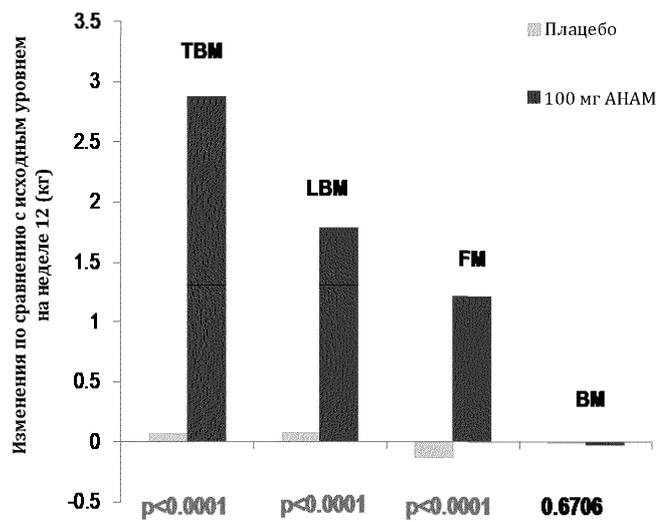
Фиг. 10С



Фиг. 10D

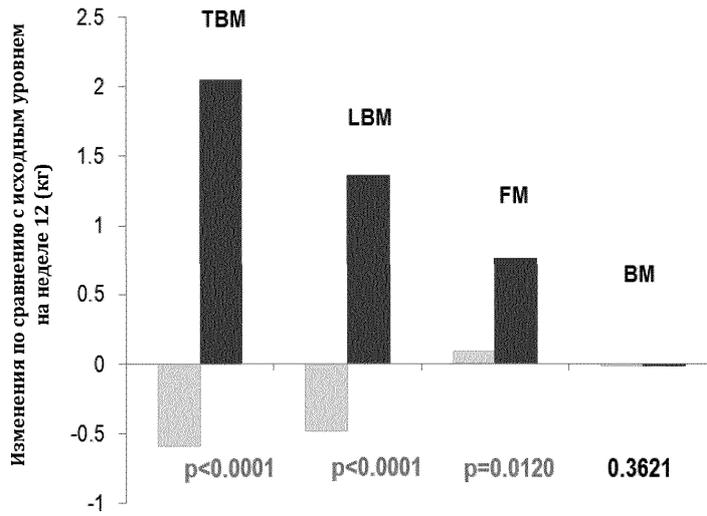


Фиг. 11



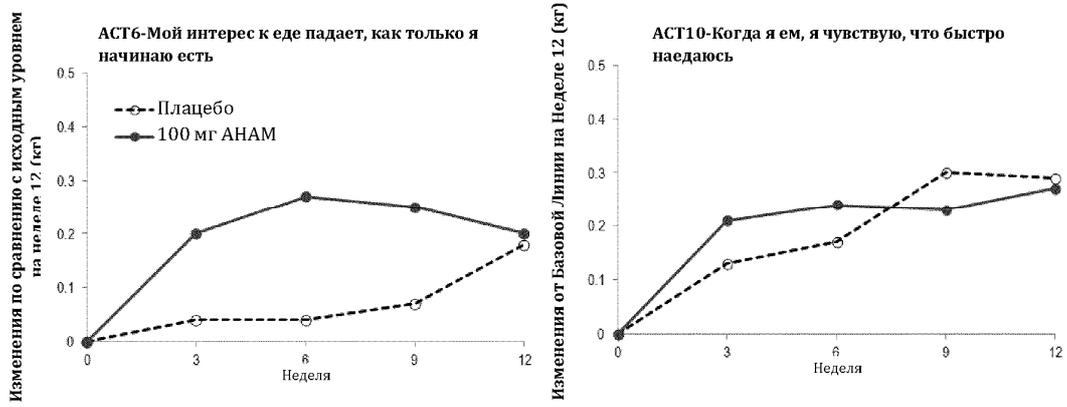
TBM=общая масса тела; LBM=безжировая масса тела; FM=жировая масса; BM=костная масса

Фиг. 12А

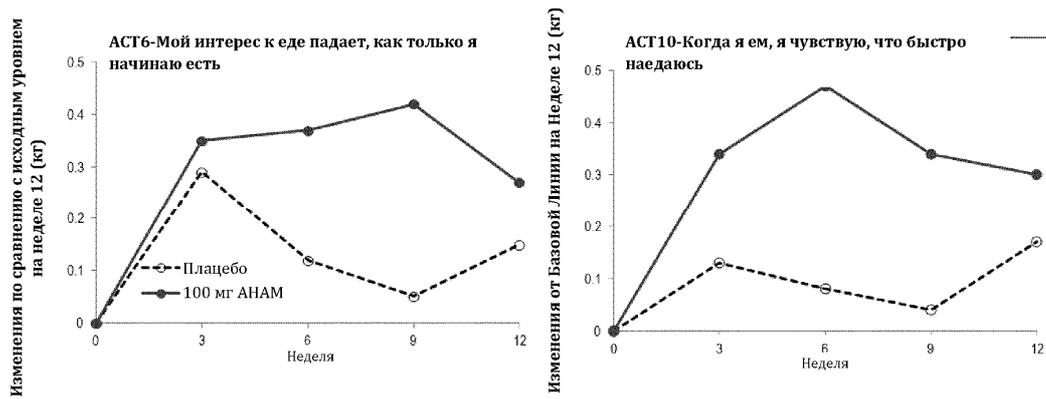


TBM=общая масса тела; LBM=безжировая масса тела; FM=жировая масса; BM=костная масса

Фиг. 12В



Фиг. 13А



Фиг. 13В

