(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293104 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.14

(22) Дата подачи заявки
2021.04.26

(51) Int. Cl. ***A61K 31/49*** (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

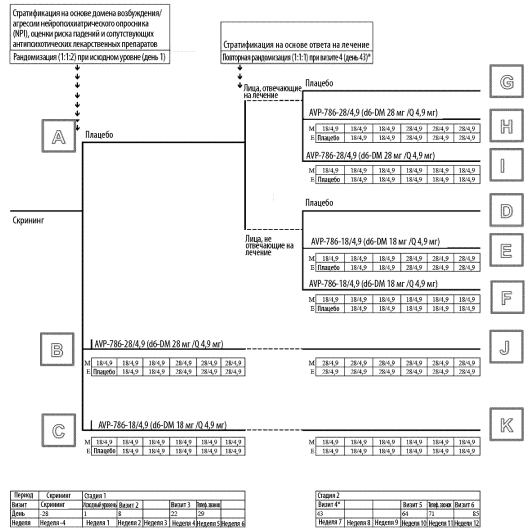
(31) **63/016,270**
(32) **2020.04.27**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/029246**
(87) **WO 2021/222145 2021.11.04**

(71) Заявитель:
АВАНИР ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Дюбе Санджай (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декрометорфана гидробромида (d6-DM) и сульфата хинидина, причем субъект представляет собой пациента, у которого была диагностирована болезнь Альцгеймера, причем способ включает определение общего балла по шкале Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента перед указанным введением.



B = вечерняя доза; У = утренняя доза.
Исследуемый лекарственный препарат (активное вещество или плацебо) вводили в виде капсул, 1 утром и 1 вечером, с интервалом примерно 12 часов.
* Визит 4 (день 43), стратификация для группы плацебо основана на критериях ответа на лечение с последующей повторной рандомизацией (1:1:1).

202293104 A1

202293104 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575964EA/081

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Настоящее изобретение относится к лечению возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, с использованием дейтерированного [d6]-декстрометорфана или его соли и хинидина или его соли. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, с использованием дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата.

Уровень техники

Болезнь Альцгеймера, наиболее распространенная форма деменции, представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое в конечном итоге приводит к смерти. По оценкам, в Соединенных Штатах Америки (США) насчитывается 5,8 миллионов человек с деменцией Альцгеймера, и ожидается, что к 2050 году это число достигнет 14 миллионов. Национальные оценки распространенности всех видов деменции, полученные на основе популяционных исследований, в том числе исследования старения, демографических данных и памяти (ADAMS), репрезентативной для страны выборки пожилых людей, показывают, что 14 процентов людей в возрасте 71 года и старше в США имеют деменцию.

Клиницисты широко признают возбуждение общим и важным клиническим признаком болезни Альцгеймера и других форм деменции. Возбуждение, агрессия, депрессия, галлюцинации и бред, по оценкам, затрагивают примерно 90% пациентов с болезнью Альцгеймера, причем их распространенность увеличивается по мере прогрессирования заболевания. В мета-анализе данных 55 исследований общая распространенность возбуждения варьировалась от 5% до 88% во всех исследованиях, причем в 23 исследованиях сообщалось о распространенности по меньшей мере одного нейропсихиатрического синдрома в диапазоне от 40% до 100%. Возбуждение у пациентов с деменцией связано с повышенной функциональной инвалидностью, ухудшением качества жизни, более ранней институционализацией, увеличением нагрузки на лиц, осуществляющих уход, увеличением затрат на здравоохранение, более коротким временем до тяжелой деменции и ускоренной смертностью. В настоящее время нет одобренного лечения в США для контроля возбуждения у пациентов с болезнью Альцгеймера. Фармакологическое лечение пациентов с возбуждением при болезни Альцгеймера включает нецелевое использование атипичных антипсихотиков, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, бензодиазепинов и противосудорожных средств. Широко признано, что безопасное и эффективное лечение пациентов с возбуждением при болезни Альцгеймера представляет собой значительную

неудовлетворенную потребность. Такое лечение может значительно влиять на уход за пациентами, потенциально снизить нагрузку на лиц, осуществляющих уход, и улучшить общий прогноз заболевания.

Краткое изложение сущности изобретения

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана или его соли, и хинидина или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфан или его соли, и хинидин или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена композиция, содержащая дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат для лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера у субъекта, при введении субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата,

причем субъект представляет собой пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена композиция, содержащая дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат, для применения при лечении возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, причем субъект представляет собой пациента, который диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения. Кроме того, в настоящем изобретении также представлено применение композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфата, при производстве лекарственного средства, при этом композиция должна вводиться при лечении возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, причем субъектом является пациент, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 32, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15, например, от 15 до 84, например, от 15 до 70, например, от 15 до 55, например, от 15 до 40, например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10, например, от 10 до 42, например, от 10 до 35, например, от 10 до 30, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, больше или равный 8, например, от 8 до 28, например, от 12 до 25, например, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена композиция, содержащая дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат для лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера у субъекта, при введении субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем субъект представляет собой пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена композиция, содержащая дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат, для применения при лечении возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, причем субъект представляет собой пациента, который диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения. Кроме того, в настоящем изобретении также представлено применение композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфата, при производстве лекарственного средства, при этом композиция должна вводиться при лечении возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, причем субъектом является пациент, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или

равный 32, например, от 33 до 150, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15, например, от 15 до 84, например, от 15 до 70, например, от 15 до 55, например, от 15 до 40, например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10, например, от 10 до 42, например, от 10 до 35, например, от 10 до 30, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, больше или равный 8, например, от 8 до 28, например, от 12 до 25, например, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана или его соли, и хинидина или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфан или его соли, и хинидин или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана или его соли, и хинидина или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфан или его соли, и хинидин или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана или его соли, и хинидина или его соли. В

некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфан или его соли, и хинидин или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен

способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15, например, от 15 до 84, например, от 15 до 70, например, от 15 до 55, например, от 15 до 40, например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15, например, от 15 до 84, например, от 15 до 70, например, от 15 до 55, например, от 15 до 40, например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 16.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 17.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 19.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 20.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как

имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 21.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 22.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 23.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 24.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 25.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 26.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 27.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 28.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 29.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 30.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 31.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 32.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 33.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 34.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 35.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 36.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 37.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 38.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 39.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 40.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе,

способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет

a. по меньшей мере один вид агрессивного поведения, происходящего по меньшей мере три раза в неделю;

b. по меньшей мере два вида агрессивного поведения, происходящего по меньшей мере один раз в неделю;

c. по меньшей мере три вида агрессивного поведения, происходящего с частотой менее одного раза в неделю; и/или

d. по меньшей мере два вида агрессивного поведения, происходящего менее одного раза в неделю, и по меньшей мере один вид агрессивного поведения, происходящий по меньшей мере один раз в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере один вид агрессивного поведения, происходящего по меньшей мере три раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере два вида агрессивного поведения, происходящего по меньшей мере один раз в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере три вида агрессивного поведения, происходящего с частотой менее одного раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата;

и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере два вида агрессивного поведения, происходящего менее одного раза в неделю, и по меньшей мере один вид агрессивного поведения, происходящий по меньшей мере один раз в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата;

и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления общий балл по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до 55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем общий балл пациента по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом агрессивного

поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до 55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем балл агрессивного поведения пациента по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает

определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10, например, от 10 до 42, например, от 10 до 35, например, от 10 до 30, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10, например, от 10 до 42, например, от 10 до 35, например, от 10 до 30, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 11.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 12.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 13.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 14.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 16.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный

17.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 19.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 20.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 21.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 22.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 23.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 24.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 25.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 26.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 27.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 28.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 29.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 30.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет

a. по меньшей мере один вид физически неагрессивного поведения, происходящего один или два раза в день;

b. по меньшей мере два вида физически неагрессивного поведения, происходящего по меньшей мере три раза в неделю;

c. по меньшей мере три вида физически неагрессивного поведения, происходящего по меньшей мере один раз в неделю; и/или

d. по меньшей мере четыре вида физически неагрессивного поведения, происходящего менее одного раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере один вид физически неагрессивного поведения, происходящего по меньшей мере один раз или два раза в день;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере два вида физически неагрессивного поведения, происходящего по меньшей мере три раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в

настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере три вида физически неагрессивного поведения, происходящего по меньшей мере один раз в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере четыре вида физически неагрессивного поведения, происходящего менее одного раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до 55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем балл физически неагрессивного поведения пациента по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у

пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, больше или равный 8, например, от 8 до 28, например, от 12 до 25, например, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, больше или равный 8, например, от 8 до 28, например, от 12 до 25, например, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,

19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 8.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 9.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 10.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 11.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 12.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 13.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 14.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 15.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 16.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 17.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 19.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 20.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 21.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 22.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 23.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 24.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 25.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет

a. по меньшей мере один вид поведения при вербальном возбуждении, происходящего один или два раза в день;

b. по меньшей мере два вида поведения при вербальном возбуждении, происходящего по меньшей мере три раза в неделю;

c. по меньшей мере три вида поведения при вербальном возбуждении, происходящего по меньшей мере один раз в неделю;

и/или

d. по меньшей мере четыре вида поведения при вербальном возбуждении, происходящего менее одного раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата;

и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере один

вид поведения при вербальном возбуждении, происходящего по меньшей мере один раз или два раза в день;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере два вида поведения при вербальном возбуждении, происходящего по меньшей мере три раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере три вида поведения при вербальном возбуждении, происходящего по меньшей мере один раз в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере четыре вида поведения при вербальном возбуждении, происходящего менее одного раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале

CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до 55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем балл поведения при вербальном возбуждении пациента по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла по шкале NPI-AA пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла по шкале NPI-AA пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла по шкале NPI-AA пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл по шкале NPI-AA, более или равный 4.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как

имеющий балл по шкале NPI-AA, более или равный 4.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл по шкале NPI-AA, более или равный 3, например, от 3 до 12, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале NPI-AA у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале NPI-AA до стадии введения равен или более 4.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл аберрантного двигательного поведения по шкале NPI, более или равный 4.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл аберрантного двигательного поведения по шкале NPI, более или равный 4.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI, более или равный 2, например, от 2 до 12, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления балл домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI до стадии введения больше или равный 2, например, от 2 до 12, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла домена раздражительности/лабильности по шкале NPI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла домена раздражительности/лабильности по шкале NPI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла домена раздражительности/лабильности по шкале NPI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI, более или равный 4.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как

имеющий балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI, более или равный 4.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI, более или равный 2, например, от 2 до 12, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла домена раздражительности/лабильности по шкале NPI у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI до стадии введения равен или более 2, например, от 2 до 12, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение общего балла по шкале NPI у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления общий балл по шкале NPI до стадии введения равен или более 1.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале NPI-AA у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом по шкале NPI-AA у пациента до стадии введения и баллом по шкале NPI-AA у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 9, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, или 7.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента до стадии введения и баллом домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 9, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла домена раздражительности/лабильности по шкале NPI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом домена раздражительности/лабильности по шкале NPI у пациента до стадии введения и баллом по шкале домена раздражительности/лабильности NPI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 9, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, или 7.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе,

способ включает определение общего балла по шкале NPI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале NPI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале NPI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 25, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале MMSE у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале MMSE до стадии введения составляет от 4 до 30.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале MMSE до стадии введения составляет от 8 до 24.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале MMSE до стадии введения составляет от 6 до 26.

В некоторых вариантах осуществления балл MMSE до стадии введения равен или более 17.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, балл по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения составляет более или равен 2.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, балл по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения составляет более или равен 3.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, балл по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения составляет более или равен 4.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале mADCS-CGIC-возбуждение у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение составляет ≤ 2 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение составляет ≤ 3 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение составляет ≤ 4 после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале PGIC у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале PGIC

составляет ≤ 2 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале PGIC составляет ≤ 3 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале PGIC составляет ≤ 4 после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале CGIS-возбуждение у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале CGIS-возбуждение у пациента после стадии введения на по меньшей мере 15% ниже, например, на по меньшей мере 30% ниже, чем балл по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения.

Иллюстративный вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем d6-DM вводят в дозе от 14,4 мг до 22,5 мг два раза в день, а хинидина сульфат вводят в дозе от 3,9 мг до 6,1 мг два раза в день. Иллюстративный вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем d6-DM вводят в дозе от 34,4 мг до 53,8 мг два раза в день, а хинидина сульфат вводят в дозе от 3,9 мг до 6,1 мг два раза в день.

Иллюстративный вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем d6-DM вводят в дозе от 14,4 мг до 22,5 мг два раза в день, а хинидина сульфат вводят в дозе 4,9 мг два раза в день. Иллюстративный вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем d6-DM вводят в дозе от 34,4 мг до 53,8 мг два раза в день, а хинидина сульфат вводят в мг 4,9 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 18 мг два раза в день, а хинидина сульфат вводят в дозе 4,9 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 42,63 мг два раза в день, а хинидина сульфат вводят в дозе 4,9 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способа, описанного в данном документе, введение одного компонента (например, d6-DM) осуществляется одновременно с введением другого компонента (например, хинидина сульфата).

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе,

пациента лечили или лечат мемантином до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат атипичным антипсихотиком, отличным от клозапина, ранее до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат антидепрессантом, отличным от нефазодона, трициклическим антидепрессантом или ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI) до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат мемантином, и пациента не лечили и не лечат антипсихотиками до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, и пациента не лечили и не лечат антипсихотиками до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат мемантином, и пациента не лечили или не лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, до стадии введения.

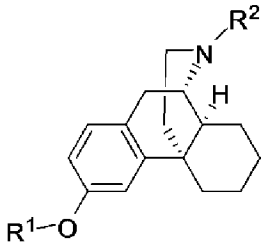
В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, и пациента не лечили или не лечат мемантином до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 14,4 мг, 18 мг или 22,5 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 14,4 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 18 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 22,5 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 34,4 мг, 42,63 мг или 53,8 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 34,4 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 42,63 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 53,8 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления хинидина сульфат вводят в дозе 4,9 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день.

Химическая структура дейтерированного [d6]-декстрометорфана представлена ниже.



, где:

R^1 представляет собой CD_3; а

R^2 представляет собой CD_3.

Краткое описание графических материалов

На фигуре 1 показана схема последовательного параллельного сравнения для примера 3.

На фигуре 2 показана схема исследования для исследования в примере 4.

Подробное описание сущности изобретения

Следующие примеры иллюстрируют некоторые варианты осуществления настоящего описания и не являются ограничивающими. Специалистам в данной области техники будет понятно, что существуют многочисленные вариации и модификации настоящего изобретения, которые охватываются его объемом. Соответственно, описание определенных вариантов осуществления не следует рассматривать как ограничивающее объем настоящего изобретения.

Для облегчения понимания настоящего изобретения в подробном описании определены определенные термины. Если в данном документе не указано иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящим изобретением, имеют значения, которые традиционно подразумеваются специалистами в данной области техники.

Все ссылки, цитируемые в данном документе, включая без ограничения опубликованные и неопубликованные заявки, патенты и ссылки на литературу, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, и, таким образом, являются частью настоящего описания. В той мере, в какой цитируемая ссылка противоречит изобретению в данном документе, описание имеет преимущественную силу.

Используемые в данном документе формы единственного числа слова также включают форму множественного числа, если контекст явно не требует иного; например, термины в неопределенном и определенном значении понимаются как единственное или множественное число. Например, «элемент» означает один или несколько элементов. Термин «или» означает «и/или», если в конкретном контексте не указано иное.

Используемый в данном документе термин «лечение» означает улучшение, облегчение или замедление начала, прогрессирования, тяжести или частоты одного или нескольких видов поведения, ассоциированных с возбуждением, ассоциированным с болезнью Альцгеймера.

Термин «терапевтически эффективные количества дейтерированного [d6]-декстрометорфана (d6-DM) гидробромида и хинидина сульфата» относится к количеству

d6-DM и количеству хинидина сульфата, которое достаточно для лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, при введении в комбинации. Например, количества d6-DM и количества хинидина сульфата может быть достаточно для снижения балла агрессивного поведения пациента по шкале CMAI. Например, количества d6-DM и количества хинидина сульфата может быть достаточно для снижения балла физически неагрессивного поведения пациента по шкале CMAI. Например, количества d6-DM и количества хинидина сульфата может быть достаточно для снижения балла поведения при вербальном возбуждении пациента по шкале CMAI. Используемый в данном документе термин «комбинация», применяемый к d6-DM и хинидина сульфату, означает единую фармацевтическую композицию (состав), содержащую как d6-DM и хинидина сульфат, или две отдельные фармацевтические композиции (составы), каждая из которых содержит d6-DM или хинидина сульфат, которые следует вводить в комбинации.

Введение «в комбинации» или «совместное введение», как используется в данном документе, относится к введению d6-DM и сульфата хинидина одновременно в одной композиции, или одновременно в разных композициях, или последовательно в любом порядке. Для того, чтобы последовательное введение считалось введением «в комбинации» или «совместным введением», d6-DM и хинидина сульфат вводят с интервалом времени, который обеспечивает результирующий благоприятный эффект для лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента.

Термин «пациент» или «субъект» означает человека. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека, которй был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера.

Если не указано иное, дозы, описанные в данном документе, относятся к гидробромидным и сульфатным формам солей дейтерированного [d6]-декстрометорфана и хинидина соответственно. На основании такой информации специалисты в данной области техники могут рассчитать соответствующие дозировки для форм свободного основания каждого активного ингредиента. Специалист в данной области техники может рассчитать молекулярную массу соли дейтерированного [d6]-декстрометорфана и молекулярную массу свободного основания дейтерированного [d6]-декстрометорфана и использовать соотношение для расчета соответствующих дозировок для свободного основания, а также для соли.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен

способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена композиция, содержащая дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат для лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера у субъекта, при введении субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем субъект представляет собой пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена композиция, содержащая дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат, для применения при лечении возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, причем субъект представляет собой пациента, который диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения. Кроме того, в настоящем изобретении также представлено применение композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфата, при производстве лекарственного средства, при этом композиция должна вводиться при лечении возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, причем субъектом является пациент, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 32, например, от 33 до 150, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана или его соли, и хинидина или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств

дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфан или его соли, и хинидин или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана или его соли, и хинидина или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфан или его соли, и хинидин или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь

Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана или его соли, и хинидина или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфан или его соли, и хинидин или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у

пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15, например, от 15 до 84, например, от 15 до 70, например, от 15 до 55, например, от 15 до 40, например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15, например, от 15 до 84, например, от 15 до 70, например, от 15 до 55, например, от 15 до 40, например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как

имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 16.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 17.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 19.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 20.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 21.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 22.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 23.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 24.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 25.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 26.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 27.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 28.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 29.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 30.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 31.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 32.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 33.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 34.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 35.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как

имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 36.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 37.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 38.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 39.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 40.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение балла у пациента до стадии введения по меньшей мере одного из следующих элементов агрессивного поведения по шкале CMAI (т.е. «видов агрессивного поведения») (оцениваемого в соответствии со способом, описанным в другом разделе данного документа для оценки общего балла по шкале CMAI в соответствии с руководством CMAI, за исключением того, что балл, основанный на частоте возникновения, необходимо определить только для по меньшей мере одного из элементов агрессивного поведения по шкале CMAI в соответствии со способами этих вариантов осуществления):

1) удары (в том числе себя);

2) удары ногами;

3) хватание людей;

4) толкание;

5) бросание вещей;

6) кусание;

7) царапанье;

8) плевки;

9) причинение вреда себе или другим;

10) разрыв вещей или уничтожение имущества;

11) крик; или

12) ругань или вербальная агрессия.

Следующие элементы агрессивного поведения:

1) удары (в том числе себя);

2) удары ногами;

3) хватание людей;

4) толкание;

5) бросание вещей;

6) кусание;

7) царапанье;

8) плевки;

9) причинение вреда себе или другим;

10) разрыв вещей или уничтожение имущества;

11) крик; и

12) ругань или вербальная агрессия

также называются видами поведения «F1».

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл 2 или больше для по меньшей мере одного из элементов агрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 12), приведенных выше в данном документе.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл от 2 до 7, например, от 2 до 5, для по меньшей мере одного из элементов агрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 12), приведенных выше в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления общий балл по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до 55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем общий балл пациента по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до 55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем балл агрессивного поведения пациента по шкале CMAI

до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента перед указанным введением, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15, например, от 15 до 84, например, от 15 до 70, например, от 15 до 55, например, от 15 до 40, например, 15, 16, 17, 18, 19 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения. В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80,

например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента перед указанным введением, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения. В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между баллом агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15, например, от 15 до 84, например, от 15 до 70, например, от 15 до 55, например, от 15 до 40, например, 15, 16, 17, 18, 19 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 до стадии введения, и способ включает определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения. В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между баллом агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,

14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до 55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем балл агрессивного поведения пациента по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен

способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10, например, от 10 до 42, например, от 10 до 35, например, от 10 до 30, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10, например, от 10 до 42, например, от 10 до 35, например, от 10 до 30, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 11.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 12.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 13.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 14.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 16.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 17.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный

18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 19.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 20.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 21.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 22.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 23.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 24.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 25.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 26.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 27.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 28.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 29.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 30.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь

Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет

a. по меньшей мере один вид физически неагрессивного поведения, происходящего один или два раза в день;

b. по меньшей мере два вида физически неагрессивного поведения, происходящего по меньшей мере три раза в неделю;

c. по меньшей мере три вида физически неагрессивного поведения, происходящего по меньшей мере один раз в неделю; и/или

d. по меньшей мере четыре вида физически неагрессивного поведения, происходящего менее одного раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

3) определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

3) определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет

a. по меньшей мере один вид физически неагрессивного поведения, происходящего один или два раза в день;

b. по меньшей мере два вида физически неагрессивного поведения, происходящего по меньшей мере три раза в неделю;

c. по меньшей мере три вида физически неагрессивного поведения, происходящего по меньшей мере один раз в неделю; и/или

d. по меньшей мере четыре вида физически неагрессивного поведения, происходящего менее одного раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере один вид физически неагрессивного поведения, происходящего по меньшей мере один раз или два раза в день;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере два вида физически неагрессивного поведения, происходящего по меньшей мере три раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере три вида физически неагрессивного поведения, происходящего по меньшей мере один раз в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере четыре вида физически неагрессивного поведения, происходящего менее одного раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до 55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем балл физически неагрессивного поведения пациента по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, больше или равный 8, например, от 8 до 28, например, от 12 до 25, например, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, больше или равный 8, например, от 8 до 28, например, от 12 до 25, например, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 8.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 9.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 10.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 11.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 12.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 13.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 14.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 15.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 16.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 17.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 19.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 20.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 21.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как

имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 22.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 23.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 24.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 25.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет

a. по меньшей мере один вид поведения при вербальном возбуждении, происходящего один или два раза в день;

b. по меньшей мере два вида поведения при вербальном возбуждении, происходящего по меньшей мере три раза в неделю;

c. по меньшей мере три вида поведения при вербальном возбуждении, происходящего по меньшей мере один раз в неделю;

и/или

d. по меньшей мере четыре вида поведения при вербальном возбуждении, происходящего менее одного раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере один вид поведения при вербальном возбуждении, происходящего по меньшей мере один раз или два раза в день;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере два вида поведения при вербальном возбуждении, происходящего по меньшей мере три раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере три вида поведения при вербальном возбуждении, происходящего по меньшей мере один раз в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии введения;

2) определение того, что пациент до стадии введения имеет по меньшей мере четыре вида поведения при вербальном возбуждении, происходящего менее одного раза в неделю;

3) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

4) определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20,

например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до 55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем балл поведения при вербальном возбуждении пациента по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение у пациента до стадии введения общего балла по шкале CMAI и балла по меньшей мере для одного из следующих видов агрессивного поведения по шкале CMAI:

1) удары (в том числе себя);

2) удары ногами;

3) хватание людей;

4) толкание;

5) бросание вещей;

6) кусание;

7) царапанье;

8) плевки;

9) причинение вреда себе или другим;

10) разрыв вещей или уничтожение имущества;

11) крик; или

12) ругань или вербальная агрессия.

причем способ включает определение балла у пациента после стадии введения по меньшей мере одного из элементов агрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 12).

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл 2 или больше для по меньшей мере одного из элементов агрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 12) до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между баллом пациента до стадии введения по меньшей мере одного из элементов агрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 12) и баллом пациента после стадии введения по меньшей мере одного из элементов агрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 12) составляет по меньшей мере 1.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между баллом пациента до стадии введения по меньшей мере одного из элементов агрессивного

поведения по шкале CMAI с 1) по 12), приведенных в данном документе, и баллом пациента после стадии введения по меньшей мере одного из элементов агрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 12) составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 6, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение балла у пациента до стадии введения по меньшей мере одного из следующих элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI (т.е. «видов физически неагрессивного поведения») (оцениваемого в соответствии со способом, описанным в другом разделе данного документа для оценки общего балла по шкале CMAI в соответствии с руководством CMAI, за исключением того, что балл, основанный на частоте возникновения, необходимо определить только для по меньшей мере одного из элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI в соответствии со способами этих вариантов осуществления):

1) шагание и/или бесцельное блуждание;

2) попытка попасть в другое место;

3) общее беспокойство;

4) ненадлежащее одевание или раздевание;

5) неправильное обращение с вещами; или

6) выполнение повторяющихся действий.

Вышеупомянутые элементы физически неагрессивного поведения также называются видами поведения «F2».

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл 2 или больше для по меньшей мере одного из элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 6), приведенных выше в данном документе.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл от 2 до 7, например, от 2 до 5, для по меньшей мере одного из элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 6), приведенных выше в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления общий балл по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до

55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем общий балл пациента по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до 55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем балл физически неагрессивного поведения пациента по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента перед указанным введением, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 150, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим

баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10, например, от 10 до 42, например, от 10 до 35, например, от 10 до 30, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения. В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента перед указанным введением, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения. В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница

между баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10, например, от 10 до 42, например, от 10 до 35, например, от 10 до 30, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 до стадии введения, и способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения. В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение у пациента до стадии введения общего балла по шкале CMAI и балла по меньшей мере для одного из следующих видов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI:

1) шагание и/или бесцельное блуждание;

2) попытка попасть в другое место;

3) общее беспокойство;

4) ненадлежащее одевание или раздевание;

5) неправильное обращение с вещами;

или

6) выполнение повторяющихся действий.

причем способ включает определение балла у пациента после стадии введения по меньшей мере одного из элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 6).

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как

имеющий балл 2 или больше для по меньшей мере одного из элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 6) до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между баллом пациента до стадии введения по меньшей мере одного из элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 6) и баллом пациента после стадии введения по меньшей мере одного из элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 6) составляет по меньшей мере 1.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение балла у пациента после стадии введения по меньшей мере одного из следующих элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI:

1) шагание и/или бесцельное блуждание;

2) попытка попасть в другое место;

3) общее беспокойство;

4) ненадлежащее одевание или раздевание;

5) неправильное обращение с вещами;

или

6) выполнение повторяющихся действий.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между баллом пациента до стадии введения по меньшей мере одного из элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 6), приведенных в данном документе, и баллом пациента после стадии введения по меньшей мере одного из элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 6) составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 6, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение балла у пациента до стадии введения по меньшей мере одного из следующих элементов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI (т.е. «видов поведения при вербальном возбуждении») (оцениваемого в соответствии со способом, описанным в другом разделе данного документа для оценки общего балла по шкале CMAI в соответствии с руководством CMAI, за исключением того, что балл, основанный на частоте возникновения, необходимо определить только для по меньшей мере одного из элементов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI в соответствии со способами этих вариантов осуществления):

1) высказывание жалоб;

2) постоянные необоснованные просьбы о внимании и/или помощи;

3) повторяющиеся предложения или вопросы; или

4) негативизм.

Вышеупомянутые элементы поведения при вербальном возбуждении также называются видами поведения «F3».

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл 2 или больше для по меньшей мере одного из элементов поведения при

вербальном возбуждении по шкале CMAI с 1) по 4), приведенных выше в данном документе.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл от 2 до 7, например, от 2 до 5, для по меньшей мере одного из элементов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI с 1) по 4), приведенных выше в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления общий балл по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до 55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем общий балл пациента по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до 55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем балл поведения при вербальном возбуждении пациента по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента,

имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента перед указанным введением, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 8, например, от 8 до 28, например, от 12 до 25, например, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения. В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента,

имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента перед указанным введением, причем пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения. В более конкретных некоторых вариантах осуществления разница между баллом поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 8, например, от 8 до 28, например, от 12 до 25, например, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 до стадии введения, и способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения. В более конкретных некоторых вариантах осуществления разница между баллом поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение у пациента до стадии введения общего балла по шкале CMAI и балла по меньшей мере для одного из следующих видов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI:

1) высказывание жалоб;

2) постоянные необоснованные просьбы о внимании и/или помощи;

3) повторяющиеся предложения или вопросы;

или

4) негативизм.

причем способ включает определение балла у пациента после стадии введения по меньшей мере одного из элементов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI с 1) по 4).

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл 2 или больше для по меньшей мере одного из элементов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI с 1) по 4) до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между баллом пациента до стадии введения по меньшей мере одного из элементов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI с 1) по 4) и баллом пациента после стадии введения по меньшей мере одного из элементов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI с 1) по 4) составляет по меньшей мере 1.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение балла у пациента после стадии введения по меньшей мере одного из следующих элементов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI:

1) высказывание жалоб;

2) постоянные необоснованные просьбы о внимании и/или помощи;

3) повторяющиеся предложения или вопросы; или

4) негативизм.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между баллом пациента до стадии введения по меньшей мере одного из элементов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI с 1) по 6), приведенных в данном документе, и баллом пациента после стадии введения по меньшей мере одного из элементов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI с 1) по 6) составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 6, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале NPI-AA у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале NPI-AA до стадии введения равен или более 4.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале NPI-AA до стадии введения равен 3, например, от 3 до 12, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления балл домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI до стадии введения больше или равный 2, например, от 2 до 12, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла домена раздражительности/лабильности по шкале NPI у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI до стадии введения равен или более 2, например, от 2 до 12, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение общего балла по шкале NPI у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла по шкале NPI-AA пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла по шкале NPI-AA пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла по шкале NPI-AA пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл по шкале NPI-AA, более или равный 4.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически

эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл по шкале NPI-AA, более или равный 4.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл по шкале NPI-AA, более или равный 3, например, от 3 до 12, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл аберрантного двигательного поведения по шкале NPI, более или равный 4.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл аберрантного двигательного поведения по шкале NPI, более или равный 4.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как

имеющий балл домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI, более или равный 2, например, от 2 до 12, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла домена раздражительности/лабильности по шкале NPI пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла домена раздражительности/лабильности по шкале NPI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла домена раздражительности/лабильности по шкале NPI у пациента до указанного введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI, более или равный 4.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI, более или равный 4.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI, более или равный 2, например, от 2 до 12, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале NPI-AA у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом по шкале NPI-AA у пациента до стадии введения и баллом по шкале NPI-AA у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 9, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, или 7.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента до стадии введения и баллом домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 9, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла домена раздражительности/лабильности по шкале NPI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между баллом домена раздражительности/лабильности по шкале NPI у пациента до стадии введения и баллом по шкале домена раздражительности/лабильности NPI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 9, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, или 7.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение общего балла по шкале NPI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между общий баллом по шкале NPI у пациента до стадии введения и баллом по шкале NPI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 9, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, или 7.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

(1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии (2);

(2) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

(3) определение того, что разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет от приблизительно 11 до приблизительно 16.

В некоторых вариантах осуществления общий балл по шкале CMAI у пациента после стадии введения на от приблизительно 12 до приблизительно 15 меньше, например, на от приблизительно 13 до приблизительно 15 меньше, например, на 14,3 меньше, чем общий балл по шкале CMAI у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

ii) балл агрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

iii) балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

или

iv) балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI, равный средним значениям ± стандартное отклонение (SD), показанным в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

или

ii) балл агрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

или

ii) балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии

введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

или

ii) балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI, равный средним значениям ± стандартное отклонение (SD), показанным в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) балл агрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

ii) балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18; или

iii) балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI, равный средним значениям ± стандартное отклонение (SD), показанным в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) балл агрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18; или

ii) балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) балл агрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

или

ii) балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI, равный средним значениям ± стандартное отклонение (SD), показанным в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

или

ii) балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI, равный средним значениям ± стандартное отклонение (SD), показанным в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет общий балл по шкале CMAI от приблизительно 49 до приблизительно 96, например, приблизительно 72, до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 1 неделю после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 2 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI, определенный через 1 неделю после стадии введения, на от приблизительно 5 до приблизительно 8 меньше, например, на от приблизительно 6 до приблизительно 7 меньше, например, на 6,5 меньше, чем общий балл по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI, определенный через 2 недели после стадии введения, на от приблизительно 7 до приблизительно 11 меньше, например, от приблизительно 8 до приблизительно 10 баллов, например, на приблизительно 9 меньше, например, на 9,1 меньше, чем общий балл по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI, определенный через 3 недели после стадии введения, на от приблизительно 10 до приблизительно 14 меньше, например, от приблизительно 11 до приблизительно 13 баллов, например, на приблизительно 12 меньше, например, на 11,9 меньше, чем общий балл по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI, определенный через 6 недели после стадии введения, на от приблизительно 11 до приблизительно 15 меньше, например, от приблизительно 13 до приблизительно 15 баллов, например, на приблизительно 14 меньше, например, на 14,3 меньше, чем общий балл по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI, определенный через 9 недель после стадии введения, на от приблизительно 12 до приблизительно 16 меньше, например, от приблизительно 13 до приблизительно 16 баллов, например, от приблизительно 14 до приблизительно 15 меньше, например, на 14,8

меньше, чем общий балл по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI, определенный через 12 недель после стадии введения, на от приблизительно 13 до приблизительно 17 меньше, например, от приблизительно 14 до приблизительно 17 баллов, например, от приблизительно 15 до приблизительно 16 меньше, например, на 15,6 меньше, чем общий балл по шкале CMAI до стадии введения.

Способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включает:

(1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии (2);

(2) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

(3) определение того, что разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет от приблизительно 13 до приблизительно 20.

В некоторых вариантах осуществления общий балл по шкале CMAI у пациента после стадии введения на от приблизительно 14 до приблизительно 20 меньше, например, от приблизительно 16 до приблизительно 20 меньше, например, на 18,9 меньше, чем общий балл по шкале CMAI у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

ii) балл агрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

iii) балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

или

iv) балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI, равный средним значениям ± стандартное отклонение (SD), показанным в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное

отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

ii) балл агрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

ii) балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

ii) балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI, равный средним значениям ± стандартное отклонение (SD), показанным в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или

несколько из:

i) балл агрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

ii) балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

или

iii) балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI, равный средним значениям ± стандартное отклонение (SD), показанным в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) балл агрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

ii) балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) балл агрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

ii) балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI, равный средним значениям ± стандартное отклонение (SD), показанным в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

ii) балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI, равный средним значениям ± стандартное отклонение (SD), показанным в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления субъект до стадии введения также имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале NPI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63;

ii) балл домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 64 для AVP 786-42.63; или

iii) балл по шкале CGIS-возбуждение, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанному в таблице 64 для AVP 786-42.63.

В некоторых вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет общий балл по шкале CMAI от приблизительно 50 до приблизительно 92, например, приблизительно 71, до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 1 неделю после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 2 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI, определенный через 1 неделю после стадии введения, на от приблизительно 7 до приблизительно 9 меньше, например, на приблизительно 8 меньше, например, на 8,1 меньше, чем общий балл по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI, определенный через 2 недели после стадии введения, на от приблизительно

9 до приблизительно 13 меньше, например, от приблизительно 10 до приблизительно 12 баллов, например, на приблизительно 11 меньше, например, на 11,0 меньше, чем общий балл по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI, определенный через 3 недели после стадии введения, на от приблизительно 10 до приблизительно 15 меньше, например, от приблизительно 11 до приблизительно 14 баллов, например, от приблизительно 12 до приблизительно 13 меньше, например, на 12,6 меньше, чем общий балл по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI, определенный через 6 недели после стадии введения, на от приблизительно 12 до приблизительно 16 меньше, например, от приблизительно 13 до приблизительно 15 баллов, например, на приблизительно 14 меньше, например, на 14,1 меньше, чем общий балл по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI, определенный через 9 недель после стадии введения, на от приблизительно 12 до приблизительно 20 меньше, например, от приблизительно 14 до приблизительно 19 баллов, например, на от приблизительно 15 до приблизительно 18 меньше, на приблизительно 17 меньше, например, на 17,3 меньше, чем общий балл по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI, определенный через 12 недель после стадии введения, на от приблизительно 13 до приблизительно 22 балов меньше, на от приблизительно 15 до приблизительно 21 балла меньше, например, на от приблизительно 16 до приблизительно 20 баллов, например, от приблизительно 17 до приблизительно 19 меньше, например, на 18,9 меньше, чем общий балл по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

(1) определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии (2);

(2) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

(3) определение того, что разница между баллом агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет от приблизительно 3 до приблизительно 6, например, от приблизительно 4 до приблизительно 5.

В некоторых вариантах осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения на от приблизительно 3 до приблизительно 6 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 5 меньше, например, на от 4,4 до 4,8 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии

введения.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

ii) балл агрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

iii) балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18; или

iv) балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI, равный средним значениям ± стандартное отклонение (SD), показанным в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет балл агрессивного поведения пациента по шкале CMAI от приблизительно 12 до приблизительно 31, например, по меньшей мере 15, до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет общий балл по шкале CMAI от приблизительно 49 до приблизительно 96, например, приблизительно 72, до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет балл агрессивного поведения по шкале CMAI от приблизительно 12 до приблизительно 31, например, по меньшей мере 15, до стадии введения, и снижение общего балла по шкале CMAI от приблизительно 11 до приблизительно 16 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент после стадии введения имеет балл агрессивного поведения по шкале CMAI, который отличается от балла агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения на от приблизительно 3 до приблизительно 6, и необязательно балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, который отличается от балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения на не более приблизительно 7, приблизительно 6, приблизительно 5, приблизительно 4, приблизительно 3, приблизительно 2 или приблизительно 1.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент после стадии введения имеет балл агрессивного поведения по шкале CMAI, который на от приблизительно 3 до приблизительно 6 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения, и необязательно балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, который на по меньшей мере приблизительно 1 меньше, приблизительно 2 меньше, приблизительно 3 меньше, приблизительно 4 меньше, приблизительно 5 меньше, приблизительно 6 меньше или приблизительно 7 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 1 неделю после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 2 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 1 неделю после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 2 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 1 неделю после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 2 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически

неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 1 неделю после стадии введения, на от приблизительно 1 до приблизительно 3 меньше, например, на приблизительно 2 меньше, например, на 1,59 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 2 недели после стадии введения, на от приблизительно 2 до приблизительно 4 меньше, например, на приблизительно 3 меньше, например, на 2,8 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 3 недели после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 5 меньше, например, на приблизительно 4 меньше, например, на 3,8 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 6 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 6 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 5 баллов, например, на приблизительно 4 меньше, например, на 4,4 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 9 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 6 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 5 баллов, например, на приблизительно 5 меньше, например, на 4,7 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 12 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 6 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 5 баллов, например, на приблизительно 5 меньше, например, на 4,8 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии

введения.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

(1) определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии (2);

(2) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

(3) определение того, что разница между баллом агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет от приблизительно 4 до приблизительно 6.

В некоторых вариантах осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет от приблизительно 4 до приблизительно 5 баллов, или от приблизительно 5 до приблизительно 6 баллов, например, 5,1 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет балл агрессивного поведения пациента по шкале CMAI от приблизительно 11 до приблизительно 29, например, по меньшей мере 15, до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет общий балл по шкале CMAI от приблизительно 50 до приблизительно 92, например, приблизительно 71, до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет балл агрессивного поведения по шкале CMAI от приблизительно 11 до приблизительно 29, например, по меньшей мере 15, до стадии введения, и снижение общего балла по шкале CMAI от приблизительно 13 до приблизительно 22 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент после стадии введения имеет балл агрессивного поведения по шкале CMAI, который отличается от балла агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения на от приблизительно 4 до приблизительно 6, и необязательно балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, который отличается от балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения на не более приблизительно 7, приблизительно 6, приблизительно 5, приблизительно 4, приблизительно 3, приблизительно 2 или приблизительно 1.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент после стадии введения имеет балл агрессивного поведения по шкале CMAI, который на от приблизительно 4 до приблизительно 6 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения, и необязательно балл

физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, который на по меньшей мере приблизительно 1 меньше, приблизительно 2 меньше, приблизительно 3 меньше, приблизительно 4 меньше, приблизительно 5 меньше, приблизительно 6 меньше или приблизительно 7 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 1 неделю после стадии введения, на от приблизительно 1 до приблизительно 3 меньше, например, на

приблизительно 2 меньше, например, на 2,3 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 2 недели после стадии введения, на от приблизительно 2 до приблизительно 4 меньше, например, на приблизительно 3 меньше, например, на 3,1 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 3 недели после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 5 меньше, например, на приблизительно 4 меньше, например, на 3,9 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 6 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 6 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 5 баллов, например, на приблизительно 4 меньше, например, на 4,0 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 9 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 6 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 5 баллов, например, на приблизительно 5 меньше, например, на 4,5 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 12 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 6 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 5 баллов, например, на приблизительно 5 меньше, например, на 5,1 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

(1) определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии (2);

(2) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

(3) определение того, что разница между баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет

от приблизительно 3 до приблизительно 7.

В некоторых вариантах осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения от приблизительно 3 до приблизительно 6 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 6 меньше, например, на от 4,8 до 5,5 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

ii) балл агрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

iii) балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18; или

iv) балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI, равный средним значениям ± стандартное отклонение (SD), показанным в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет балл физически неагрессивного поведения пациента по шкале CMAI от приблизительно 12 до приблизительно 31, например, по меньшей мере 17, до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет общий балл по шкале CMAI от приблизительно 49 до приблизительно 96, например, приблизительно 72, до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI от приблизительно 12 до приблизительно 31, например, по меньшей мере 17, до стадии введения, и снижение общего балла по шкале CMAI от приблизительно 11 до приблизительно 16 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент после стадии введения имеет балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, который отличается от балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения на от приблизительно 3 до приблизительно 7, и необязательно балл агрессивного поведения по шкале CMAI, который отличается от балла агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения на не более приблизительно 7, приблизительно 6, приблизительно 5, приблизительно 4, приблизительно 3, приблизительно 2 или приблизительно 1.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент после стадии введения имеет балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, который на от приблизительно 3 до приблизительно 7 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI

до стадии введения, и необязательно балл агрессивного поведения по шкале CMAI, который на по меньшей мере приблизительно 1 меньше, приблизительно 2 меньше, приблизительно 3 меньше, приблизительно 4 меньше, приблизительно 5 меньше, приблизительно 6 меньше или приблизительно 7 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 1 неделю после стадии введения, на от приблизительно 1 до приблизительно 3 меньше, например, на

приблизительно 2 меньше, например, на 2,3 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 2 недели после стадии введения, на от приблизительно 2 до приблизительно 4 меньше, например, на приблизительно 3 меньше, например, на 3,0 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 3 недели после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 5 меньше, например, на приблизительно 4 меньше, например, на 3,8 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 6 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 6 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 5 баллов, например, на приблизительно 5 меньше, например, на 4,8 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 9 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 7 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 6 баллов, например, на приблизительно 5 меньше, например, на 4,9 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 12 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 7 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 6 баллов, например, на приблизительно 6 меньше, например, на 5,5 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

Способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включает:

(1) определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии (2);

(2) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

(3) определение того, что разница между баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет от приблизительно 5 до приблизительно 7.

В некоторых вариантах осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения на от приблизительно 5 до приблизительно 6 меньше, например, на 5,8 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет балл физически неагрессивного поведения пациента по шкале CMAI от приблизительно 12 до приблизительно 29, например, по меньшей мере 17, до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет общий балл по шкале CMAI от приблизительно 50 до приблизительно 92, например, приблизительно 71, до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI от приблизительно 12 до приблизительно 29, например, по меньшей мере 17, до стадии введения, и снижение общего балла по шкале CMAI от приблизительно 13 до приблизительно 22 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент после стадии введения имеет балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, который отличается от балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения на от приблизительно 5 до приблизительно 6, и необязательно балл агрессивного поведения по шкале CMAI, который отличается от балла агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения на не более приблизительно 7, приблизительно 6, приблизительно 5, приблизительно 4, приблизительно 3, приблизительно 2 или приблизительно 1.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент после стадии введения имеет балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, который на от приблизительно 5 до приблизительно 6 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения, и необязательно балл агрессивного поведения по шкале CMAI, который на по меньшей мере приблизительно 1 меньше, приблизительно 2 меньше, приблизительно 3 меньше, приблизительно 4 меньше, приблизительно 5 меньше, приблизительно 6 меньше или приблизительно 7 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по

шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 1 неделю после стадии введения, на от приблизительно 1 до приблизительно 3 меньше, например, на приблизительно 2 меньше, например, на 2,3 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 2 недели после стадии введения, на от приблизительно 2 до приблизительно 4 меньше, например, на приблизительно 3 меньше, например, на 3,1 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 3 недели после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 5 меньше, например, на приблизительно 4 меньше, например, на 3,7 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 6 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 6 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 5 баллов, например, на приблизительно 4 меньше, например, на 4,4 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 9 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 7 меньше, например, на от приблизительно 4 до приблизительно 6, например, на 5,6 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, определенный через 12 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 7 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 6 баллов, например, на приблизительно 6 меньше, например, на 5,8 меньше, чем балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

Способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включает:

(1) определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до стадии (2);

(2) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

(3) определение того, что разница между баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет от приблизительно 3 до приблизительно 5.

В некоторых вариантах осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения на от приблизительно 4 до приблизительно 5 меньше, или от приблизительно 3 до приблизительно 4 меньше, например, от 3,0 до 3,4 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления субъект до стадии введения имеет одно или несколько из:

i) общий балл по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

ii) балл агрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18;

iii) балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, равный среднему значению ± стандартное отклонение (SD), показанное в таблице 16 для AVP 786-18; или

iv) балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI, равный средним значениям ± стандартное отклонение (SD), показанным в таблице 16 для AVP 786-18.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет балл поведения при вербальном возбуждении пациента по шкале CMAI от приблизительно 10 до приблизительно 23, например, по меньшей мере 19, до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет общий балл по шкале CMAI от приблизительно 49 до приблизительно 96, например, приблизительно 72, до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI от приблизительно 10 до приблизительно 23, например, по меньшей мере 19, до стадии введения, и снижение общего балла по шкале CMAI от приблизительно 11 до приблизительно 16 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент после стадии введения имеет балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, который отличается от балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения на от приблизительно 3 до приблизительно 4, и необязательно балл агрессивного поведения по шкале CMAI, который отличается от балла агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения на не более приблизительно 7, приблизительно 6, приблизительно 5, приблизительно 4, приблизительно 3, приблизительно 2 или приблизительно 1.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент после стадии введения имеет балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, который на от приблизительно 3 до приблизительно 4 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения, и необязательно балл агрессивного поведения по шкале CMAI, который на по меньшей мере приблизительно 1 меньше, приблизительно 2 меньше, приблизительно 3 меньше, приблизительно 4 меньше, приблизительно 5 меньше, приблизительно 6 меньше или приблизительно 7 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения

при вербальном возбуждении по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, определенный через 1 неделю после стадии введения, на от приблизительно 1 до приблизительно 2 меньше, например, на приблизительно 1 меньше, например, на 1,2 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, определенный через 2 недели после стадии введения, на от приблизительно 1 до приблизительно 3 меньше, например, на приблизительно 2 меньше, например, на 2,0 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, определенный через 3 недель после стадии введения, на от приблизительно 1 до приблизительно 4 меньше, например, на от приблизительно 2 до приблизительно 3, например, на 2,5 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, определенный через 6 недель после стадии

введения, на от приблизительно 2 до приблизительно 4 меньше, например, на приблизительно 3 меньше, например, на 3,0 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, определенный через 9 недель после стадии введения, на от приблизительно 2 до приблизительно 4 меньше, например, на приблизительно 3 меньше, например, на 3,2 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, определенный через 12 недель после стадии введения, на от приблизительно 2 до приблизительно 4 меньше, например, на приблизительно 3 меньше, например, на 3,4 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения.

Способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включает:

(1) определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до стадии (2);

(2) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

(3) определение того, что разница между баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет от приблизительно 4 до приблизительно 6.

В некоторых вариантах осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения на от приблизительно 4 до приблизительно 5 меньше, или от приблизительно 5 до приблизительно 6 меньше, например, от приблизительно 5 до приблизительно 5,5 меньше, например, на 5,2 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет балл поведения при вербальном возбуждении пациента по шкале CMAI от приблизительно 11 до приблизительно 23, например, по меньшей мере 19, до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет общий балл по шкале CMAI от приблизительно 50 до приблизительно 92, например, приблизительно 71, до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент имеет балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI от приблизительно 11 до приблизительно 23, например, по меньшей мере 19, до стадии введения, и снижение общего балла по шкале CMAI от приблизительно 13 до

приблизительно 22 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент после стадии введения имеет балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, который отличается от балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения на от приблизительно 4 до приблизительно 6, и необязательно балл агрессивного поведения по шкале CMAI, который отличается от балла агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения на не более приблизительно 7, приблизительно 6, приблизительно 5, приблизительно 4, приблизительно 3, приблизительно 2 или приблизительно 1.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение того, что пациент после стадии введения имеет балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, который на от приблизительно 4 до приблизительно 6 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения, и необязательно балл агрессивного поведения по шкале CMAI, который на по меньшей мере приблизительно 1 меньше, приблизительно 2 меньше, приблизительно 3 меньше, приблизительно 4 меньше, приблизительно 5 меньше, приблизительно 6 меньше или приблизительно 7 меньше, чем балл агрессивного поведения по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3 недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 3

недели после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 6 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 9 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл агрессивного поведения по шкале CMAI после стадии введения определяют через 12 недель после стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, определенный через 1 неделю после стадии введения, на от приблизительно 1 до приблизительно 3 меньше, например, на приблизительно 2 меньше, например, на 1,8 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, определенный через 2 недели после стадии введения, на от приблизительно 2 до приблизительно 4 меньше, например, на приблизительно 3 меньше, например, на 2,7 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, определенный через 3 недели после стадии введения, на от приблизительно 2 до приблизительно 4 меньше, например, на приблизительно 3 меньше, например, на 2,7 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, определенный через 6 недель после стадии введения, на от приблизительно 2 до приблизительно 4 меньше, например, на приблизительно 3 меньше, например, на 3,4 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, определенный через 9 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 6 меньше, например, на от приблизительно 4 до приблизительно 5, например, на 4,5 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых аспектах вышеупомянутых вариантов осуществления балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, определенный через 12 недель после стадии введения, на от приблизительно 3 до приблизительно 7 меньше, например, от приблизительно 4 до приблизительно 6 баллов, например, на приблизительно 5 меньше, например, на 5,2 меньше, чем балл поведения при вербальном возбуждении по шкале

CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла по шкале NPI-AA у пациента перед указанным введением, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла по шкале NPI-AA у пациента до указанного введения, причем пациент был оценен, как имеющий балл по шкале NPI-AA, более или равный 4 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение общего балла по шкале NPI у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и общего балла по шкале NPI у пациента перед указанным введением, причем пациент

был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и общего балла по шкале NPI у пациента до указанного введения, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале NPI, более или равный 2 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления балл домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI до стадии введения равен или более 2.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента перед указанным введением, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI у пациента до указанного введения, причем пациент был оценен, как имеющий балл домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI, более или равный 2 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла домена раздражительности/лабильности по шкале NPI у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI до стадии введения равен или более 2.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла домена раздражительности/лабильности по шкале NPI у пациента перед указанным введением, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150,

например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI и балла домена раздражительности/лабильности по шкале NPI у пациента до указанного введения, причем пациент был оценен, как имеющий балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI, более или равный 2 до стадии введения, и способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 150, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

определение того, что пациент находится в возбужденном состоянии фактора 1 по шкале CMAI, как определено в данном документе;

введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

определение того, что после стадии введения пациент находится в невозбужденном состоянии фактора 1 по шкале CMAI, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

определение того, что пациент находится в возбужденном состоянии фактора 2 по шкале CMAI, как определено в данном документе;

введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

определение того, что после стадии введения пациент находится в невозбужденном состоянии фактора 2 по шкале CMAI, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

определение того, что пациент находится в возбужденном состоянии фактора 3 по шкале CMAI, как определено в данном документе;

введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

определение того, что после стадии введения пациент находится в невозбужденном состоянии фактора 3 по шкале CMAI, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале MMSE у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале MMSE до стадии введения составляет от 4 до 30.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале MMSE до стадии введения составляет от 8 до 24.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале MMSE до стадии введения составляет от 6 до 26.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина,

причем пациент был диагностирован, как имеющий балл по шкале MMSE от 4 до 28 до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

(1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента до стадии (2);

(2) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата; и

(3) определение того, что разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет от приблизительно 11 до приблизительно 16.

причем пациент был диагностирован, как имеющий балл по шкале MMSE от 4 до 28 до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления общий балл по шкале CMAI после стадии введения на от приблизительно 12 до приблизительно 15 меньше, например, на от приблизительно 13 до приблизительно 15 меньше, например, на 14,3 меньше, чем общий балл по шкале CMAI до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления пациент был диагностирован, как имеющий балл по шкале MMSE от 6 до 26 до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления пациент был диагностирован, как имеющий балл по шкале MMSE от 8 до 24 до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления пациент был диагностирован, как имеющий

балл по шкале MMSE от 10 до 22 до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления пациент был диагностирован, как имеющий балл по шкале MMSE от 10 до 22 до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, балл по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения составляет более или равен 2.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, балл по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения составляет более или равен 3.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, балл по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения составляет более или равен 4.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале CGIS-возбуждение у пациента после стадии введения на по меньшей мере 15% ниже, например, на по меньшей мере 50% ниже, чем балл по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале mADCS-CGIC-возбуждение у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение составляет ≤ 2 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение составляет ≤ 3 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение составляет ≤ 4 после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале PGIC у пациента до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале PGIC составляет ≤ 2 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале PGIC составляет ≤ 3 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале PGIC составляет ≤ 4 после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат атипичным антипсихотиком, отличным от клозапина, ранее до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат антидепрессантом, отличным от нефазодона, трициклическим

антидепрессантом или ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI) до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат мемантином до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат мемантином, и пациента не лечили или не лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, и пациента не лечили или не лечат мемантином до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат мемантином, и пациента не лечили или не лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, и пациента не лечили или не лечат мемантином до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, причем пациента не лечат одним или несколькими ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, причем пациента не лечат клозапином.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, причем пациента не лечат средством, которое:

(a) повышает уровень хинидина сульфата;

(b) метаболизируется CYP2D6;

(c) относится к хинидина сульфату;

(d) вызывает серотониновый синдром при совместном введении с d6-DM;

(e) снижает уровень d6-DM и хинидина сульфата в плазме крови;

(f) представляет собой клозапин,

(g) представляет собой типичный антипсихотик,

(h) представляет собой нефазодон;

(i) представляет собой трициклический антидепрессант;

(j) представляет собой ингибитор моноаминоксидазы (MAOI);

(k) представляет собой бензодиазепин,

(l) представляет собой типичный антипсихотик; или

(m) выбрано из группы, состоящей из атомоксетина, карбамазепина, фосфенитоина, пентобарбитала, фенобарбитала, фенитоина и примидона.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем у пациента отсутствует суицидальный риск. В некоторых вариантах осуществления суицидальный риск определяется одним или несколькими из следующих факторов:

(a) заключение лечащего врача;

(b) пациент отвечает «да» по Колумбийской шкале оценки тяжести суицида (пункт 4 суицидальных мыслей по шкале C-SSRS (активные суицидальные мысли с некоторым намерением действовать, без определенного плана), и самый последний эпизод у пациента, соответствующий этому пункту 4 по шкале C-SSRS, произошел в течение шести месяцев;

(c) пациент отвечает «да» на пункт 5 суицидального поведения по шкале C-SSRS (активные суицидальные мысли с конкретным планом и намерением), и самый последний эпизод пациента, соответствующий этому пункту 5 по шкале C-SSRS, произошел в течение шести месяцев; или

(d) пациент отвечает «да» на любой из 5 пунктов суицидального поведения по шкале C-SSRS (активная попытка, прерванная попытка, прерванная попытка, подготовительные действия или поведение), и самый последний эпизод пациента, соответствующий любому из этих пунктов C-SSRS, произошел в течение двух лет до лечения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем у пациента отсутствует анамнез сердечно-сосудистых заболеваний одного или нескольких

из:

(a) анамнез или признаки полной блокады сердца, желудочковой тахикардии, наличия клинически значимых преждевременных сокращений желудочков (PVC), как оценено центральным ридером, удлинение интервала QTc или желудочковая тахикардия типа «пируэт»;

(b) QTc по формуле Фридериции (QTcF) более 450 мс для мужчин и более 470 мс для женщин на основе центрального обзора, если только это не связано со стимуляцией желудочков;

(c) семейный анамнез врожденного синдрома удлинения интервала QT; или

(d) наличие в анамнезе или наличие клинически значимого обморока, ортостатической гипотензии или постуральной тахикардии.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент не является пациентом мужского пола с интервалом QTcF > 450 мс или пациентом женского пола с интервалом QTcF > 470 мс.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент не является пациентом мужского пола с интервалом QTcF > 450 мс, который не связан с желудочковой стимуляцией, или пациентом женского пола с интервалом QTcF > 470 мс, который не связан с желудочковой стимуляцией.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

определение того, что пациент не является пациентом мужского пола с интервалом QTcF > 450 мс или пациентом женского пола с интервалом QTcF > 470 мс; и

введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

определение того, что пациент не является пациентом мужского пола с интервалом QTcF > 450 мс, который не связан с желудочковой стимуляцией, или пациентом женского пола с интервалом QTcF > 470 мс, который не связан с желудочковой стимуляцией; и

введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен

способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем у пациента отсутствует болезнь Паркинсона.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта

или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), равный или более 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечит с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана или его соли, и хинидина или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфан или его соли, и хинидин или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфана

гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающие введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью таких средств:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью таких средств:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью таких средств:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана или его соли, и хинидина или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфан или его соли, и хинидин или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта

или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающие введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью таких средств:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью таких средств:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения физически неагрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью таких средств:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана или его соли, и хинидина или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфан или его соли, и хинидин или его соли. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) и хинидина сульфат, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающие введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен

способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью таких средств:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью таких средств:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение

пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью таких средств:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла агрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15, например, от 15 до 84, например, от 15 до 70, например, от 15 до 55, например, от 15 до 40, например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 до стадии введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически

эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15, например, от 15 до 84, например, от 15 до 70, например, от 15 до 55, например, от 15 до 40, например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 перед стадией введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение балла у пациента до стадии введения по меньшей мере одного из следующих элементов агрессивного поведения по шкале CMAI:

1) удары (в том числе себя);

2) удары ногами;

3) хватание людей;

4) толкание;

5) бросание вещей;

6) кусание;

7) царапанье;

8) плевки;

9) причинение вреда себе или другим;

10) разрыв вещей или уничтожение имущества;

11) крик; или

12) ругань или вербальная агрессия.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл 2 или больше для по меньшей мере одного из элементов агрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 12), приведенных выше в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10, например, от 10 до 42, например, от 10 до 35, например, от 10 до 30, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 до стадии введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10, например, от 10 до 42, например, от 10 до 35, например, от 10 до 30, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение балла у пациента до стадии введения по меньшей мере одного из следующих элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI (оцениваемого в соответствии со способом, описанным в другом разделе данного документа для оценки общего балла по шкале CMAI в соответствии с руководством CMAI, за исключением того, что балл, основанный на частоте возникновения, необходимо определить только для по меньшей мере одного из элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI в соответствии со способами этих вариантов осуществления):

1) шагание и/или бесцельное блуждание;

2) попытка попасть в другое место;

3) общее беспокойство;

4) ненадлежащее одевание или раздевание;

5) неправильное обращение с вещами;

или

6) выполнение повторяющихся действий.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл 2 или больше для по меньшей мере одного из элементов физически неагрессивного поведения по шкале CMAI с 1) по 6), приведенных выше в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 8, например, от 8 до 28, например, от 12 до 25, например, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 до стадии введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или

равный 8, например, от 8 до 28, например, от 12 до 25, например, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления способ включает определение балла у пациента до стадии введения по меньшей мере одного из следующих элементов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI (оцениваемого в соответствии со способом, описанным в другом разделе данного документа для оценки общего балла по шкале CMAI в соответствии с руководством CMAI, за исключением того, что балл, основанный на частоте возникновения, необходимо определить только для по меньшей мере одного из элементов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI в соответствии со способами этих вариантов осуществления):

1) высказывание жалоб;

2) постоянные необоснованные просьбы о внимании и/или помощи;

3) повторяющиеся предложения или вопросы; или

4) негативизм.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления пациент был оценен, как имеющий балл 2 или больше для по меньшей мере одного из элементов поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI с 1) по 4), приведенных выше в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления разница между общим баллом по шкале CMAI у пациента до стадии введения и общим баллом по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 203, например, от 2 до 130, например, от 3 до 110, например, от 4 до 100, например, от 5 до 90, например, от 6 до 80, например, от 7 до 70, например, от 8 до 60, например, от 9 до 50, например, от 10 до 40.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения агрессивного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла по шкале NPI-AA у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат

с помощью таких средств:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале NPI-AA у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью таких средств:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAQI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла по шкале NPI-AA у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл по шкале NPI-AA, более или равный 3, например, от 3 до 12, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл по шкале NPI-AA, более или равный 3, например, от 3 до 12, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла по шкале NPI-AA у пациента и балла физически неагрессивного поведения по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл по шкале NPI-AA, более или равный 3, например, от 3 до 12, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, и балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10, например, от 10 до 42, например, от 10 до 35, например, от 10 до 30, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 до стадии введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл по шкале NPI-AA, более или равный 3, например, от 3 до 12, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, и балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 10, например, от 10 до 42, например, от 10 до 35, например, от 10 до 30, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла по шкале NPI-AA у пациента и балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл по шкале NPI-AA, более или равный 3, например, от 3 до 12, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, и балл поведения при вербальном

возбуждении по шкале CMAI, более или равный 8, например, от 8 до 28, например, от 12 до 25, например, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 до стадии введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл по шкале NPI-AA, более или равный 3, например, от 3 до 12, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, и балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 8, например, от 8 до 28, например, от 12 до 25, например, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале MMSE у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале MMSE до стадии введения составляет от 4 до 30.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале MMSE до стадии введения составляет от 8 до 24.

В некоторых вариантах осуществления балл по шкале MMSE до стадии введения составляет от 6 до 26.

В некоторых вариантах осуществления балл MMSE до стадии введения равен или более 17.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, балл по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения составляет более или равен 2.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, балл по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения составляет более или равен 3.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, балл по шкале CGIS-возбуждение у пациента до стадии введения составляет более или равен 4.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале mADCS-CGIC-возбуждение у пациента после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение составляет ≤ 2 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение составляет ≤ 3 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение составляет ≤ 4 после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, способ включает определение балла по шкале PGIC у пациента до стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале PGIC составляет ≤ 2 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале PGIC составляет ≤ 3 после стадии введения.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления балл по шкале PGIC составляет ≤ 4 после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат атипичным антипсихотиком, отличным от клозапина, ранее до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат антидепрессантом, отличным от нефазодона, трициклическим антидепрессантом или ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI) до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат мемантином до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат мемантином, и пациента не лечили и не лечат антипсихотиками до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, и пациента не лечили и не лечат антипсихотиками до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат мемантином, и пациента не лечили или не лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, и пациента не лечили или не лечат мемантином до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение общего балла по шкале CGIS-возбуждение у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью таких средств:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем способ включает определение балла по шкале CGIS-возбуждение у пациента до указанного введения, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл по шкале CGIS-возбуждение, более или равный 3, например, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий балл по шкале CGIS-возбуждение, более или равный 3, например, причем до стадии введения пациента лечили или лечат с помощью:

a) атипичного антипсихотика, отличного от клозапина;

b) антидепрессанта, отличного от нефазодона, трициклического антидепрессанта или ингибитора моноаминоксидазы (MAOI);

c) мемантина;

d) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил; или

e) комбинации одного или нескольких из вышеперечисленного.

Если не указано иное, дозы, описанные в данном документе, относятся к гидробромидным и сульфатным формам солей дейтерированного [d6]-декстрометорфана и хинидина соответственно. На основании такой информации специалисты в данной области техники могут рассчитать соответствующие дозировки для форм свободного основания каждого активного ингредиента. Специалист в данной области техники может рассчитать молекулярную массу соли дейтерированного [d6]-декстрометорфана и молекулярную массу свободного основания дейтерированного [d6]-декстрометорфана и использовать соотношение для расчета соответствующих дозировок для свободного основания, а также для соли.

В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата.

В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата.

Иллюстративный вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем d6-DM вводят в дозе от 14,4 мг до 22,5 мг два раза в день, а хинидина сульфат вводят в дозе от 3,9 мг до 6,1 мг два раза в день. Иллюстративный вариант осуществления

настоящего изобретения включает способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем d6-DM вводят в дозе от 34,4 мг до 53,8 мг два раза в день, а хинидина сульфат вводят в дозе от 3,9 мг до 6,1 мг два раза в день.

Иллюстративный вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем d6-DM вводят в дозе от 14,4 мг до 22,5 мг два раза в день, а хинидина сульфат вводят в дозе 4,9 мг два раза в день. Иллюстративный вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем d6-DM вводят в дозе от 34,4 мг до 53,8 мг два раза в день, а хинидина сульфат вводят в мг 4,9 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 18 мг два раза в день, а хинидина сульфат вводят в дозе 4,9 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 42,63 мг два раза в день, а хинидина сульфат вводят в дозе 4,9 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая 18 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата.

В некоторых вариантах осуществления каждая капсула содержит 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата и вводится два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления способа, описанного в данном документе, введение одного компонента (например, d6-DM) осуществляется одновременно с введением другого компонента (например, хинидина сульфата).

В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 14,4 мг, 18 мг или 22,5 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 14,4 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 18 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 22,5 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 34,4 мг, 42,63 мг или 53,8 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 34,4 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 42,63 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день. В

некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 53,8 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления хинидина сульфат вводят в дозе 4,9 мг, например, один раз или два раза в день, например, два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления d6-DM и хинидина сульфат вводят или применяют в виде стандартной лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит 14,4 мг, 18 мг или 22,5 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит 14,4 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит 18 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит 22,5 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит 34,4 мг, 42,63 мг или 53,8 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит 34,4 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит 53,8 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата. В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы d6-DM и хинидина сульфата находятся в форме таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы d6-DM и хинидина сульфата находятся в форме капсулы. В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы d6-DM и хинидина сульфата находятся в форме таблетки.

В некоторых вариантах осуществления d6-DM и хинидина сульфат вводят или применяют в комбинированной дозе или в отдельных дозах. В некоторых вариантах осуществления отдельные дозы вводят по сути одновременно.

В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления представлен лекарственный препарат, содержащий терапевтически эффективное количество дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) для применения при лечении возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, который применяют в комбинации с терапевтически эффективным количеством хинидина сульфата (Q) одновременно, отдельно или последовательно.

В настоящем изобретении представлено в некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) для лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, характеризующегося тем, что дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид (d6-DM) вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством сульфата хинидина (Q), причем оба лекарственных препарата вводят одновременно, отдельно или последовательно.

В настоящем изобретении представлена в некоторых вариантах осуществления

комбинация терапевтически эффективного количества дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и терапевтически эффективного количества хинидина сульфата (Q) для лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера, причем оба лекарственных препарата вводят одновременно, отдельно или последовательно.

В настоящем изобретении представлена в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM), которое применяют в комбинации с терапевтически эффективным количеством хинидина сульфата (Q) одновременно, отдельно или последовательно для лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, имеющего болезнь Альцгеймера.

В некоторых вариантах осуществления 36 мг d6-DM и 9,8 мг хинидина сульфата в день вводят в виде двух доз, каждая из которых содержит 18 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата. В некоторых вариантах осуществления две дозы вводят с интервалом приблизительно 6, приблизительно 8, приблизительно 10, приблизительно 12, приблизительно 14 или приблизительно 16 часов. В некоторых вариантах осуществления две дозы вводят с интервалом приблизительно 12 часов (например, утром и вечером).

В некоторых вариантах осуществления 85,26 мг d6-DM и 9,8 мг хинидина сульфата в день вводят в виде двух доз, каждая из которых содержит 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата. В некоторых вариантах осуществления две дозы вводят с интервалом приблизительно 6, приблизительно 8, приблизительно 10, приблизительно 12, приблизительно 14 или приблизительно 16 часов. В некоторых вариантах осуществления две дозы вводят с интервалом приблизительно 12 часов (например, утром и вечером).

В некоторых вариантах осуществления способов в данном документе способ включает:

a) введение 36 мг d6-DM и 9,8 мг хинидина сульфата в день в виде двух доз, каждая из которых содержит 18 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата, в течение приблизительно 2 недель; и

b) введение 56 мг d6-DM и 9,8 мг хинидина сульфата в день в виде двух доз, каждая из которых содержит 28 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата, в течение по меньшей мере 1 недели после 2-недельного периода в a); и

c) необязательно введение 36 мг d6-DM и 9,8 мг хинидина сульфата в день в виде двух доз, каждая из которых содержит 18 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата, в течение приблизительно 1 недели после 1-недельного периода в b).

В некоторых более конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 1 неделя в b) представляет собой по меньшей мере две недели.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 1 неделя в b) представляет собой по меньшей мере четыре недели.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 1 неделя в b) представляет собой по меньшей мере шесть недель.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 1 неделя в b) представляет собой по меньшей мере восемь недель.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 1 неделя в b) представляет собой до девяти недель.

В некоторых вариантах осуществления способов в данном документе способ включает:

a) введение 56 мг d6-DM и 9,8 мг хинидина сульфата в день в виде двух доз, каждая из которых содержит 28 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата, в течение приблизительно 2 недель; и

b) введение 85,26 мг d6-DM и 9,8 мг хинидина сульфата в день в виде двух доз, каждая из которых содержит 42,73 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата, в течение по меньшей мере 1 недели после 2-недельного периода в a); и

c) необязательно введение 56 мг d6-DM и 9,8 мг хинидина сульфата в день в виде двух доз, каждая из которых содержит 28 мг d6-DM и 4,9 мг хинидина сульфата, в течение приблизительно 1 недели после 1-недельного периода в b).

В некоторых более конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 1 неделя в b) представляет собой по меньшей мере две недели.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 1 неделя в b) представляет собой по меньшей мере четыре недели.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 1 неделя в b) представляет собой по меньшей мере шесть недель.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 1 неделя в b) представляет собой по меньшей мере восемь недель.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 1 неделя в b) представляет собой до девяти недель.

Как будет очевидно специалистам в данной области техники, в некоторых случаях можно вводить дозы, выходящие за пределы этих раскрытых доз и диапазонов. Кроме того, отмечается, что обычный квалифицированный клиницист или лечащий врач будет знать, как и когда прерывать, корректировать или прекращать терапию с учетом индивидуальной реакции.

.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата;

причем концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от приблизительно 20 мкг/л до приблизительно 25 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от 22,03 мкг/л до 23,68 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата;

причем концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от приблизительно 40 мкг/л до приблизительно 50 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от 43,80 мкг/л до 49,21 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата;

причем концентрация d3-3-метоксиморфинана в плазме крови после стадии введения составляет от приблизительно 30 мкг/л до приблизительно 40 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от приблизительно 35 мкг/л до приблизительно 40 мкг/л, например, от 35,80 до 36,45 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

определение общего балла по шкале CMAI у пациента;

введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата;

причем концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от приблизительно 20 мкг/л до приблизительно 25 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от 22,03 до 23,68 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

определение общего балла по шкале CMAI у пациента; и

введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата;

причем концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от приблизительно 40 мкг/л до приблизительно 50 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от 43,80 мкг/л до 49,21 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ

лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

определение общего балла по шкале CMAI у пациента;

введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата;

причем концентрация d3-3-метоксиморфинана в плазме крови после стадии введения составляет от приблизительно 30 мкг/л до приблизительно 40 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от приблизительно 35 мкг/л до приблизительно 40 мкг/л, например, от 35,80 до 36,45 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

1) определение общего балла по шкале CMAI у пациента;

2) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата;

причем концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от приблизительно 50 мкг/л до приблизительно 70 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от 54,82 до 64,41 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

1) введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата;

причем концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от приблизительно 125 мкг/л до приблизительно 150 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от приблизительно 130 мкг/л до приблизительно 150 мкг/л, например, от 131,07 до 145,49 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий:

1)введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата;

причем концентрация d3-3-метоксиморфинана в плазме крови после стадии введения составляет от приблизительно 60 мкг/л до приблизительно 95 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления концентрация d6-декстрометорфана в плазме крови после стадии введения составляет от приблизительно 65 мкг/л до приблизительно 90 мкг/л, например, от 69,81 до 85,73 мкг/л.

Пероральное введение может быть использовано для введения пациенту эффективной дозы d6-DM в комбинации с хинидина сульфатом при возбуждении, ассоциированном с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления составы могут содержать комбинацию d6-DM и хинидина сульфата с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, известными специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления d6-DM и хинидина сульфат вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления d6-DM и хинидина сульфат вводят перорально в виде стандартной лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы d6-DM и хинидина сульфата находятся в форме капсулы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая d6-DM и сульфат хинидина, находится в форме таблетки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая d6-DM и хинидина сульфата, находится в форме капсулы.

Способы, раскрытые в данном документе, могут также необязательно включать введение d6-DM и хинидина сульфата в сочетании с другими терапевтическими средствами, такими как, например, одно или несколько терапевтических средств, применимых для лечения болезни Альцгеймера.

Также в данном документе представлены терапевтические варианты применения d6-DM и хинидина сульфата. Иллюстративным вариантом осуществления является применение d6-DM и хинидина сульфата для лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера. Другой иллюстративный вариант осуществления представляет собой применение d6-DM и хинидина сульфата в способе изготовления лекарственного препарата для лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера. Также представлены композиции, применимые для лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера.

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациента не лечат определенными дополнительными терапевтическими средствами одновременно с d6-DM и хинидина сульфатом. В некоторых вариантах осуществления пациент не принимал определенные дополнительные терапевтические средства в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до начала лечения d6-DM и хинидина сульфатом.

Другой иллюстративный вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациента не лечат одним или несколькими ингибиторами

моноаминоксидазы (MAOI). Примеры MAOI включают без ограничения карбамазепин, ципротерон, гиперфорин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и зверобой продырявленный.

Другой иллюстративный вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациента не лечат клозапином.

Другой иллюстративный вариант осуществления настоящего изобретения включает способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациента не лечат типическим антипсихотиком. Иллюстративные типичные нейролептики включают без ограничения галоперидол, локсапин, тиоридазин, молиндон, тиотиксен, флуфеназин, мезоридазин, трифлуоперазин, перфеназин и хлорпромазин.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациента не лечат средством, которое:

(a) повышает уровень хинидина сульфата;

(b) метаболизируется CYP2D6;

(c) относится к хинидина сульфату;

(d) вызывает серотониновый синдром при совместном введении с d6-DM;

(e) снижает уровень d6-DM и хинидина сульфата в плазме крови;

(f) представляет собой клозапин,

(g) представляет собой типичный антипсихотик,

(h) представляет собой нефазодон;

(i) представляет собой трициклический антидепрессант;

(j) представляет собой ингибитор моноаминоксидазы (MAOI);

(k) представляет собой бензодиазепин,

(l) представляет собой типичный антипсихотик; или

(m) выбрано из группы, состоящей из атомоксетина, карбамазепина, фосфенитоина, пентобарбитала, фенобарбитала, фенитоина и примидона.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда

(CMAI), более или равный 33, например, от 33 до 203, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90 до стадии введения, причем пациента не лечат средством, которое:

(a) повышает уровень хинидина сульфата;

(b) метаболизируется CYP2D6;

(c) относится к хинидина сульфату;

(d) вызывает серотониновый синдром при совместном введении с d6-DM;

(e) снижает уровень d6-DM и хинидина сульфата в плазме крови;

(f) представляет собой клозапин,

(g) представляет собой типичный антипсихотик,

(h) представляет собой нефазодон;

(i) представляет собой трициклический антидепрессант;

(j) представляет собой ингибитор моноаминоксидазы (MAOI);

(k) представляет собой бензодиазепин,

(l) представляет собой типичный антипсихотик; или

(m) выбрано из группы, состоящей из атомоксетина, карбамазепина, фосфенитоина, пентобарбитала, фенобарбитала, фенитоина и примидона.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем пациент был оценен, как имеющий балл агрессивного поведения по шкале CMAI, более или равный 15, например, от 15 до 84, например, от 15 до 70, например, от 15 до 55, например, от 15 до 40, например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40, причем пациента не лечат средством, которое:

(a) повышает уровень хинидина сульфата;

(b) метаболизируется CYP2D6;

(c) относится к хинидина сульфату;

(d) вызывает серотониновый синдром при совместном введении с d6-DM;

(e) снижает уровень d6-DM и хинидина сульфата в плазме крови;

(f) представляет собой клозапин,

(g) представляет собой типичный антипсихотик,

(h) представляет собой нефазодон;

(i) представляет собой трициклический антидепрессант;

(j) представляет собой ингибитор моноаминоксидазы (MAOI);

(k) представляет собой бензодиазепин,

(l) представляет собой типичный антипсихотик; или

(m) выбрано из группы, состоящей из атомоксетина, карбамазепина, фосфенитоина, пентобарбитала, фенобарбитала, фенитоина и примидона.

В некоторых вариантах осуществления пациента не лечат средством, которое повышает уровень хинидина сульфата, по сравнению с тем, когда хинидина сульфат

вводят без средства. Иллюстративные средства, которые могут повышать уровни сульфата хинидина, включают без ограничения амиодарон, ингибитор карбоангидразы, циметидин, дилтиазем, итраконазол, кетоконазол, макролидный антибиотик, ингибитор протеазы и вориконазол. Неограничивающие примеры макролидных антибиотиков включают эритромицин, азитромицин, кларитромицин, диритромицин и рокситромицин. Неограничивающие примеры ингибиторов протеазы включают саквинавир, ритонавир, атазанавир и индинавир.

В некоторых вариантах осуществления пациента не лечат средством, которое метаболизируется CYP2D6. Иллюстративные средства, которые метаболизируются CYP2D6 и могут иметь повышенные уровни в плазме крови при совместном введении с хинидина сульфатом, включают без ограничения декстрометорфан (безрецептурный или рецептурный), трициклический антидепрессант (TCA) и атомоксетин. Неограничивающие примеры TCA включают имипрамин, дезипрамин, амитриптилин и нортриптилин.

В некоторых вариантах осуществления пациента не лечат средством, которое относится к хинидина сульфату. Иллюстративные средства, которые относятся к хинидина сульфату, включают без ограничения хинин и мефлохин.

В некоторых вариантах осуществления пациента не лечат средством, которое может вызывать серотониновый синдром при совместном введении с d6-DM. Иллюстративные средства, которые могут вызывать серотониновый синдром при совместном введении с d6-DM, включают без ограничения MAOI. Неограничивающие примеры MAOI включают карбамазепин, ципротерон, гиперфорин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и зверобой продырявленный.

Другой иллюстративный вариант осуществления включает способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем у пациента отсутствует суицидальный риск. В некоторых вариантах осуществления суицидальный риск определяется одним или несколькими из следующих факторов:

(a) заключение лечащего врача;

(b) пациент отвечает «да» по Колумбийской шкале оценки тяжести суицида (пункт 4 суицидальных мыслей по шкале C-SSRS (активные суицидальные мысли с некоторым намерением действовать, без определенного плана), и самый последний эпизод у пациента, соответствующий этому пункту 4 по шкале C-SSRS, произошел в течение шести месяцев;

(c) пациент отвечает «да» на пункт 5 суицидального поведения по шкале C-SSRS (активные суицидальные мысли с конкретным планом и намерением), и самый последний эпизод пациента, соответствующий этому пункту 5 по шкале C-SSRS, произошел в течение шести месяцев; или

(d) пациент отвечает «да» на любой из 5 пунктов суицидального поведения по шкале C-SSRS (активная попытка, прерванная попытка, прерванная попытка,

подготовительные действия или поведение), и самый последний эпизод пациента, соответствующий любому из этих пунктов C-SSRS, произошел в течение двух лет до лечения.

Другой иллюстративный вариант осуществления включает способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата, причем у пациента отсутствует анамнез сердечно-сосудистых заболеваний одного или нескольких из:

(a) анамнез или признаки полной блокады сердца, желудочковой тахикардии, наличия клинически значимых преждевременных сокращений желудочков (PVC), как оценено центральным ридером, удлинение интервала QTc или желудочковая тахикардия типа «пируэт»;

(b) QTc по формуле Фридериции (QTcF) более 450 мс для мужчин и более 470 мс для женщин на основе центрального обзора, если только это не связано со стимуляцией желудочков;

(c) семейный анамнез врожденного синдрома удлинения интервала QT; или

(d) наличие в анамнезе или наличие клинически значимого обморока, ортостатической гипотензии или постуральной тахикардии.

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациент был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, на основании критериев болезни Альцгеймера диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM). В некоторых вариантах осуществления критерии DSM представляют собой критерии, изложенные в диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (2000 г.), 4^{-e} издание, редакция текста (DSM-IV-TR), которое включено в данный документ посредством ссылки для раскрытия таких критериев. В некоторых вариантах осуществления критерии DSM представляют собой критерии, изложенные в диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (2013 г.), 5^{-e} издание, редакция текста (DSM-V), которое включено в данный документ посредством ссылки для раскрытия таких критериев.

В некоторых вариантах осуществления диагноз болезни Альцгеймера у пациента на основании критериев DSM был подтвержден кратким международным нейропсихиатрическим опросником (MINI). MINI представляет собой краткий структурированный диагностический опрос по психическим расстройствам, в том числе описанным в DSM-IV и DSM-5. В некоторых вариантах осуществления MINI, используемый для подтверждения диагноза болезни Альцгеймера, представляет собой M.I.N.I. версии 6.0, основанный на критериях DSM-IV-TR. В некоторых вариантах осуществления M.I.N.I. для подтверждения диагноза возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, используется M.I.N.I. версии 7.0.2, основанный на критериях

DSM-V.

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациент имеет один, более одного или все иллюстративные критерии включения, описанные в любом из примеров 1-4 в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациент не имеет один или несколько иллюстративных критериев исключения, описанных в примерах 1-4 в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациенту вводят d6-DM и хинидина сульфат в сочетании с другими терапевтическими средствами, такими как, например, одно или несколько терапевтических средств, известных или идентифицированных для лечения болезни Альцгеймера.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат антидепрессантом, отличным от нефазодона, трициклическим антидепрессантом или ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI) до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат мемантином до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, до стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способа, раскрытого в данном документе, пациента лечили или лечат атипичным антипсихотиком, отличным от клозапина, ранее до стадии введения. В некоторых вариантах осуществления атипичное антипсихотическое средство вводят пациенту в пределах доз, указанных в листке-вкладыше в упаковке для применения в США для лечения болезни Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления атипичный антипсихотик представляет собой пероральную внутримышечную инъекцию длительного действия. В некоторых вариантах осуществления атипичный антипсихотик представляет собой атипичный антипсихотик второго поколения (SGA). Примеры SGA включают без ограничения оланзапин, рисперидон, палиперидон, кветиапин, арипипразол и луразидон. В некоторых вариантах осуществления пациента лечили или лечат до стадии введения психотропного лекарственного препарата, который также является субстратом CYP2D6. Примеры таких лекарственных препаратов включают арипипразол, рисперидон, дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин, миртазапин, пароксетин и венлафаксин. В некоторых вариантах осуществления пациента лечили или лечат до стадии введения лекарственного препарата на основе бета-блокаторов, который также является субстратом CYP2D6. Примеры таких лекарственных препаратов включают карведилол, метопролол, пропранолол и тимолол.

В некоторых вариантах осуществления пациента не лечат более одним SGA. В некоторых вариантах осуществления пациента не лечат более одним SGA, за исключением низкой дозы кветиапина (например, до 50 мг на ночь) от бессонницы.

d6-DM и хинидина сульфат могут быть включены в состав в качестве активных

ингредиентов одной или нескольких фармацевтических композиций. Такие фармацевтические композиции могут также содержать фармацевтически приемлемый носитель и необязательно другие терапевтические ингредиенты.

Фармацевтические композиции могут быть получены в таких формах, как порошки, капсулы, таблетки, суспензии, саше, облатки, растворы и эликсиры. В твердых препаратах для перорального применения можно использовать такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие вещества, связующие, разрыхляющие средства и т.п. В некоторых вариантах осуществления композиции готовят в виде твердых препаратов для перорального применения (таких как порошки, капсулы и таблетки). В некоторых вариантах осуществления композиции готовят в виде жидких препаратов для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления твердые препараты для перорального применения представляют собой капсулы или таблетки. Необязательно таблетки могут быть покрыты с помощью стандартных методиками с применением или без применения воды.

Фармацевтические композиции, применимые для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, причем каждая содержит заданные количества активных ингредиентов; в виде порошков или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или в неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии «масло в воде» или жидкой эмульсии «вода в масле». Такие композиции могут быть приготовлены любым из обычных способов фармации, но большинство способов обычно включают стадию связывания активных ингредиентов с носителем, который представляет собой один или несколько ингредиентов. Как правило, композиции получают путем равномерного и тщательного подмешения активных ингрединтов в жидкие носители, тщательно измельченные твердые носители или в оба варианта, а затем необязательно путем придания продукту желаемой формы.

Например, таблетку можно приготовить прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть получены путем прессования в соответствующем автомате активного ингредиента в свободнотекучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, поверхностно-активными или диспергирующим средством. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в соответствующем автомате смеси порошковых компонентов, увлажненных инертным жидким разбавителем.

В некоторых вариантах осуществления d6-DM и хинидина сульфат вводят вместе в форме капсулы. В некоторых вариантах осуществления капсула, содержащая d6-DM и хинидина сульфат, представляет собой капсулу с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления капсула имеет размер 3.

В некоторых вариантах осуществления каждая капсула (или другая композиция,

содержащая d6-DM и хинидина сульфат в качестве активных ингредиентов) также содержит неактивные ингредиенты. В некоторых вариантах осуществления неактивные ингредиенты могут включать кроскармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния и/или магния стеарат. В некоторых вариантах осуществления неактивные ингредиенты могут состоять из кроскармеллозы натрия, микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния и/или магния стеарата, или содержать их.

В некоторых вариантах осуществления любое положение в d6-DM, обозначенное как имеющее D, имеет минимальное включение дейтерия на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,5%) в обозначенном(ых) положении(ях) в d6-DM. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая d6-DM, может включать распределение изотопологов соединения при условии, что по меньшей мере 80% изотопологов включают D в указанном(ых) положении(ях).

В некоторых вариантах осуществления любое положение в d6-DM, обозначенное как имеющее D, имеет минимальное включение дейтерия на по меньшей мере по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,5%) в обозначенном(ых) положении(ях) в d6-DM.

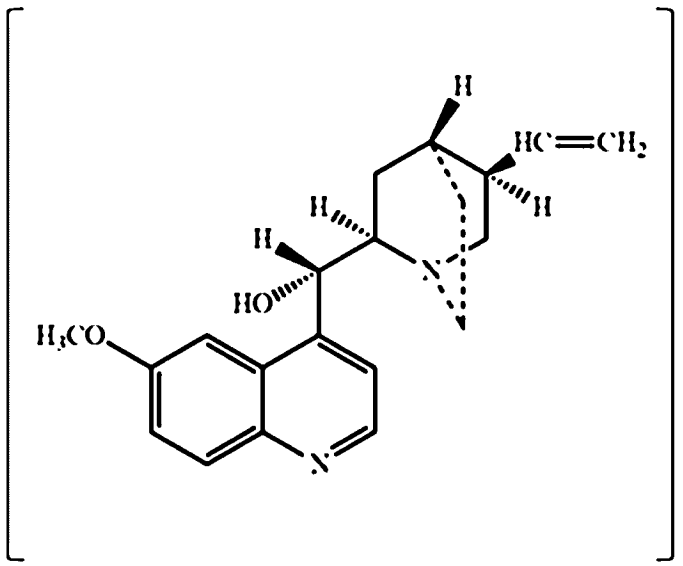
В некоторых вариантах осуществления d6-DM по сути не содержит других изотопологов соединения, например, присутствуют менее 10%, менее 5%, менее 2%, менее 1% или менее 0,5% других изотопологов.

Синтез d6-DM может быть легко осуществлен обычными химиками-синтетиками. Соответствующие процедуры и промежуточные продукты описаны, например, в Kim et al. (Bioorg Med Chem Lett 2001, 11:1651) и Newman et al. (J Med Chem 1992, 35:4135).

Удобный способ синтеза d6-DM в соответствии с некоторыми вариантами осуществления заменяет соответствующие дейтерированные промежуточные соединения и реагенты в способах синтеза, используемых для получения декстрометорфана. Эти способы описаны, например, в патенте США № 7973049.

Хинидин

Настоящее изобретение предусматривает использование хинидина сульфата. Хинидин является мощным ингибитором CYP2D6 и его изучали, в частности, в этом применении (см., например, патент США № 5206248). Химическая структура хинидина сульфата ($(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$) выглядит следующим образом:



$_2 + H_2SO_4 \cdot 2H_2O$

Введение хинидина может преобразовать фенотип интенсивных метаболизаторов в фенотип медленных метаболизаторов (Inaba et al. Br. J. Clin. Pharmacol. 1986; 22:199-200).

Иллюстративные шкалы

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, могут использоваться одна или несколько шкал, описанных в данном документе, или другие шкалы, известные в данной области техники. Иллюстративные шкалы включают без ограничения шкалу возбуждения опросника Коэна-Мэнсфилда (CMAI), шкалу NPI, шкалу MMSE, шкалы общего клинического впечатления (CGI) (например, общее клиническое впечатление о тяжести (CGI-S), общее клиническое впечатление об изменении (CGI-C), включая шкалу mADCS-CGIS и шкалу mADCS-CGIC), шкалу EQ-5D-5L, шкалу RUD-Lite и шкалу S-STS.

Шкала возбуждения опросника Коэна-Мэнсфилда (CMAI)

Общий балл по шкале CMAI

Общий балл по шкале CMAI представляет собой балл, полученный путем сложения баллов за все проявления возбужденного поведения («поведение» также упоминается в данном документе как «элементы») в опроснике возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI). CMAI представляет собой опросник для оценки лиц, осуществляющих уход, который определяет 29 видов возбужденного поведения, каждое из которых оценивается по 7-балльной шкале частоты, где оценки относятся к двум неделям, предшествующим проведению CMAI. *См. INSTRUCTION MANUAL FOR THE* COHEN-MANSFIELD AGITATION INVENTORY (CMAI), by J. Cohen-Mansfield (1991), включенное в данный документ посредством ссылки и также упоминаемое в данном документе как «Руководство CMAI».

Ниже приведены 29 видов возбужденного поведения:

1. Ходьба и бесцельное блуждание - постоянное хождение взад и вперед, в том числе блуждание в инвалидной коляске. Не включает обычную целенаправленную ходьбу.

2. Неуместное одевание или раздевание - надевание слишком большого количества одежды, надевание одежды непривычным образом (например, надевание штанов на голову), снятие одежды в общественных местах или когда это неуместно (если обнажены только гениталии, считается сексуальными домогательствами). Не включает в себя способность человека одеваться/раздеваться, как при ADL.

3. Плевки (в том числе во время кормления) - плевки на пол, других людей и т.п.; не включает неконтролируемое слюноотделение или плевки в ткань, унитаз или на землю снаружи.

4. Нецензурная брань или вербальная агрессия - только при использовании слов; нецензурная брань, использование нецензурной брани, ненормативная лексика, недобрая речь или критика, словесный гнев, словесная воинственность. Не включает неразборчивые шумы (оцениваются как крики или странные звуки).

5. Постоянная необоснованная просьба о внимании или помощи - вербальное или невербальное необоснованное нытье, угождение, унижение (показано также для ориентированных людей).

6. Повторяющиеся предложения или вопросы - повторение одного и того же предложения или вопроса одно за другим, адресованное конкретному человеку или никому (жалобы, даже если они ориентированы и, возможно, оправданы, оцениваются в разделе жалоб).

7. Удары (в том числе себя) - физическое насилие, удары других, щипание других, удары себя/мебели.

8. Удары ногами - сильные удары ногами по людям или предметам.

9. Неуместное хватание за людей или вещи - хватание, грубое схватывание, крепкое хватание или дергание.

10. Толкание - сильное толкание, толкание, движение, оказывающее давление на другого.

11. Бросание вещей - швыряние предметов, резкое подбрасывание предметов в воздух, опрокидывание поверхностей, швыряние, выбрасывание пищи.

12. Издание странных звуков, включая крик, плач, стоны, странный смех, скрежетание зубами, не включает понятные слова.

13. Крик - пронзительный, пронзительный вой, образование громких пронзительных криков.

14. Кусание - захват крупных частей, скрежетание, прогрызание либо других людей, либо себя.

15. Царапанье - царапанье, царапанье ногтями других людей или себя.

16. Попытка попасть в другое место - неправомерное проникновение или выход из места, например, попытка выйти из здания, с территории, крадясь из комнаты, попытка проникнуть в запертые помещения, проникновение в квартиру, офисы или другую жилую комнату или гардеробную.

17. Преднамеренное падение - преднамеренное падение на пол, в том числе с

инвалидной коляски, стула или кровати.

18. Жалобы - нытье, жалобы на себя, соматические жалобы, личные недовольства или жалобы на физическое окружение или других людей.

19. Негативизм - плохое отношение, ничего не нравится, все не так, не включает в себя явный вербальный гнев, например, то, что можно расценивать как вербальную агрессию.

20. Употребление в пищу или питье неподходящих веществ - попадание в рот и попытка проглотить неприемлемые предметы.

21. Причинение вреда себе или другим - сжигание себя или других, резание себя или других, прикосновение к себе или другим вредными предметами и т.д.

22. Ненадлежащее обращение с вещами - собирание вещей, которые им не принадлежат, рытье в ящиках, передвигание мебели, игра с фекалиями.

23. Прятки - уборка предметов с глаз долой, под чем-то или за чем-то.

24. Накопление вещей - размещение большого количества или неподходящих предметов в кошельке, карманах или ящиках, хранение слишком большого количества предметов. (Не включает регулярные коллекции, такие как коллекционирование кукол).

25. Разрыв вещей или уничтожение имущества - кромсание, рванье, ломка, наступление на что-либо.

26. Выполнение повторяющихся действий - стереотипные движения, такие как похлопывание, постукивание, раскачивание, возня с чем-либо, вертя что-то, потирая себя или объект, сосание пальцев, снятие и надевание обуви, ковыряние в себе, одежде или предметах, ковыряние воображаемых вещей вне воздуха или пола, манипулирование близлежащими предметами в повторяющейся манере, не включает повторяющиеся слова или вокализации.

27. Вербальные сексуальные домогательства - сексуальные предложения, сексуальные намеки или «грязные» разговоры.

28. Физические сексуальные домогательства или обнажение гениталий - прикосновение к человеку неуместным сексуальным образом, растирание области гениталий, неуместная мастурбация (когда вы не одни в своей комнате или ванной), нежелательные ласки или поцелуи.

29. Общее беспокойство - ерзание, постоянное движение в кресле, вставание и усаживание, неспособность усидеть на месте.

Шкала оценки выглядит следующим образом, исходя из частоты появления в предшествующий двухнедельный период:

1 - Никогда

2 - Реже, чем раз в неделю, но все же происходит

3 - Один или два раза в неделю

4 - Несколько раз в неделю

5 - Один или два раза в день

6 - Несколько раз в день

7 - Несколько раз в час

Балл для каждого вида поведения по шкале CMAI получается путем оценки того, как часто поведение проявлялось оцениваемым человеком в течение предшествующего двухнедельного периода. Общий балл по шкале CMAI получается путем сложения оценок для каждого из 29 приведенных выше видов поведения. 29 видов поведения могут быть охарактеризованы факторами или подшкалами, как показано в таблице 1A ниже, которая основана на факторном анализе, определенном в Rabinowitz J, Davidson M, De DPP, Katz I, Brodaty H, Cohen-Mansfield J. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. American Journal of Geriatric Psychiatry. 2005;13(11):991-998, также упоминается в данном документе как Rabinowitz et al. 2005, и включена в данный документ во всей своей полноте для всех целей. Как показано в таблице 1A, 22 вида поведения могут быть охарактеризованы как агрессивное поведение, физически неагрессивное поведение и поведение при вербальном возбуждении, каждое из которых обсуждается ниже. Остальные семь видов поведения можно сгруппировать отдельно (см. «Другое» на диаграмме ниже):

Таблица 1A

Фактор 1: Агрессивное поведение	Фактор 2: Физически неагрессивное поведение	Фактор 3: Поведение при вербальном возбуждении	Другое
Удар ногами Толкание Царапиние Разрывание вещей Проклятие или вербальная агрессия Захват Кусание Плевки Бросание вещей Крик Вред себе или другим	Ходьба Неуместное одевание или раздевание Попытка пойти в другое место Обращение с вещами неуместным образом Общее беспокойство Повторяющиеся действия	Жалобы Постоянное требование внимания Негативизм Повторяющиеся предложения или вопросы	Создание странного шума Преднамеренное падение Поедание или выпивание неподходящих веществ Прятки Накопление Вербальные сексуальные домогательства Физические сексуальные домогательства или

			обнажение

Балл агрессивного поведения по шкале CMAI

Используемый в данном документе балл агрессивного поведения по шкале CMAI представляет собой показатель, полученный путем сложения оценок агрессивного поведения (или «элементов») в опроснике возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), оцененном в соответствии с руководством CMAI на основе частоты поведения, как описано в других разделах данного документа. Агрессивные виды поведения основаны на факторном анализе в Rabinowitz J, Davidson M, De DPP, Katz I, Brodaty H, Cohen-Mansfield J. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. American Journal of Geriatric Psychiatry. 2005;13(11):991-998. Агрессивные виды поведения представляют собой следующие 12 пунктов:

1) удары (в том числе себя);

2) удары ногами;

3) хватание людей;

4) толкание;

5) бросание вещей;

6) кусание;

7) царапанье;

8) плевки;

9) причинение вреда себе или другим;

10) разрыв вещей или уничтожение имущества;

11) крик; или

12) ругань или вербальная агрессия.

Следующие элементы агрессивного поведения:

1) удары (в том числе себя);

2) удары ногами;

3) хватание людей;

4) толкание;

5) бросание вещей;

6) кусание;

7) царапанье;

8) плевки;

9) причинение вреда себе или другим;

10) разрыв вещей или уничтожение имущества;

11) крик; и

12) ругань или вербальная агрессия

также называются «фактор 1 по шкале CMAI», «фактор 1», «F1 CMAI», «F1» или «F1-агрессивные» виды поведения.

Балл агрессивного поведения по шкале CMAI получается путем сложения оценок

для каждого из 12 приведенных выше видов поведения фактора 1 CMAI. Балл агрессивного поведения по шкале CMAI также называется баллом подшкалы фактора 1 CMAI, баллом подшкалы F1-агрессивного поведения CMAI или баллом подшкалы CMAI F1-агрессивного поведения.

В соответствии с руководством CMAI возбужденное состояние по фактору 1 определяется как удовлетворяющее одному из следующих условий:

a. ≥ 1 вида поведения F1, возникающего несколько раз в неделю (балл 4 или выше), или

b. ≥ 2 видов поведения F1, возникающего один или два раза в неделю (балл 3 или выше), или

c. ≥ 3 видов поведения F1, возникающего реже одного раза в неделю (балл 2 или выше), или

d. 2 вида поведения F1, возникающего реже одного раза в неделю (балл 2 или выше), и 1 вид поведения F1, возникающего один или два раза в неделю (балл 3 или выше).

Отсутствие всех предшествующих условий для возбужденного состояния по фактору 1 указывает на отсутствие возбужденного состояния по фактору 1.

Балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI

Используемый в данном документе балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI представляет собой показатель, полученный путем сложения оценок всех видов физически неагрессивного поведения (или «элементов») в опроснике возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), оцененном в соответствии с руководством CMAI на основе частоты поведения, как описано в других разделах данного документа. Физически неагрессивные виды поведения основаны на факторном анализе в Rabinowitz J, Davidson M, De DPP, Katz I, Brodaty H, Cohen-Mansfield J. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. American Journal of Geriatric Psychiatry. 2005;13(11):991-998. Физически неагрессивные виды поведения представляют собой следующие 6 пунктов:

1) шагание и/или бесцельное блуждание;

2) попытка попасть в другое место;

3) общее беспокойство;

4) ненадлежащее одевание или раздевание;

5) неправильное обращение с вещами; или

6) выполнение повторяющихся действий.

Балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI получается путем сложения оценок для каждого из 6 приведенных выше видов поведения. Балл физически неагрессивного поведения по шкале CMAI также называется баллом подшкалы фактора 2 CMAI, баллом подшкалы F2-физически неагрессивного поведения CMAI или баллом подшкалы CMAI F2-физически неагрессивного поведения. 6 физически неагрессивных видов поведения также называются «фактор 2 по шкале CMAI», «фактор 2», «F2 CMAI»,

«F2» или «F2-физически неагрессивные» виды поведения.

В соответствии с руководством CMAI возбужденное состояние по фактору 2 определяется как удовлетворяющее одному из следующих условий:

a. ≥ 1 вид поведения F2, возникающего один или два раза в день (балл 5 или выше), или

b. ≥ 2 видов поведения F2, возникающего несколько раз в неделю (балл 4 или выше), или

c. ≥ 3 видов поведения F2, возникающего один или два раза в неделю (балл 3 или выше), или

d. ≥ 4 видов поведения F2, возникающего реже одного раза в неделю (балл 2 или выше).

Отсутствие всех предшествующих условий для возбужденного состояния по фактору 2 указывает на отсутствие возбужденного состояния по фактору 2.

Балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI

Используемый в данном документе балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI представляет собой показатель, полученный путем сложения оценок всех видов поведения при вербальном возбуждении (или «элементов») в опроснике возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), оцененном в соответствии с руководством CMAI на основе частоты поведения, как описано в других разделах данного документа. Виды поведения при вербальном возбуждении основаны на факторном анализе в Rabinowitz J, Davidson M, De DPP, Katz I, Brodaty H, Cohen-Mansfield J. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. American Journal of Geriatric Psychiatry. 2005;13(11):991-998. Виды поведения при вербальном возбуждении представляют собой следующие 4 пункта:

1) высказывание жалоб;

2) постоянные необоснованные просьбы о внимании и/или помощи;

3) повторяющиеся предложения или вопросы; или

4) негативизм.

Балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI получается путем сложения оценок для каждого из 4 приведенных выше видов поведения. Балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI также называется баллом подшкалы фактора 3 CMAI, баллом подшкалы F3-поведения при вербальном возбуждении CMAI или баллом подшкалы CMAI F3-поведения при вербальном возбуждении. 4 вида поведения при вербальном возбуждении также называются «фактор 3 по шкале CMAI», «фактор 3», «F3 CMAI», «F3» или «F3-виды поведения» при вербальном возбуждении.

В соответствии с руководством CMAI возбужденное состояние по фактору 3 определяется как удовлетворяющее одному из следующих условий:

a. ≥ 1 вида поведения F3, возникающего один или два раза в день (балл 5 или выше), или

b. ≥ 2 видов поведения F3, возникающего несколько раз в неделю (балл 4 или

выше), или

c. ≥ 3 видов поведения F3, возникающего один или два раза в неделю (балл 3 или выше), или

d. ≥ 4 видов поведения F3, возникающего реже одного раза в неделю (балл 2 или выше).

Отсутствие всех предшествующих условий для возбужденного состояния по фактору 3 указывает на отсутствие возбужденного состояния по фактору 3.

Возбужденное состояние по шкале CMAI

Возбужденное состояние по шкале CMAI определяется как наличие любого одного фактора подшкалы CMAI (F1-агрессивное поведение, F2-физически неагрессивное поведение или F3-поведение при вербальном возбуждении), оцениваемого как возбужденное состояние.

Шкала NPI

Балл по шкале NPI-AA

Используемый в данном документе балл агрессивного поведения по шкале NPI-AA представляет собой балл, полученный с помощью следующих вопросов нейропсихиатрического опросника (NPI). См. также NEUROPSYCHIATRIC INVENTORY (NPI): Instructions for Use and Administration, включенный в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки, и приложенный к нему в качестве приложения B:

Бывают ли у пациента периоды, когда он/она отказывается сотрудничать или не позволяет людям помогать ему или ей? Трудно ли с ним/ней обращаться?

Если ответ НЕТ, переходите к следующему контрольному вопросу.

Если ответ ДА, переходите к подвопросам.

i) Расстраивается ли пациент из-за тех, кто пытается ухаживать за ним/ней или сопротивляется таким действиям, как купание или переодевание?

ii) Является ли пациент упрямым, с которым/которой приходится обращаться определенным образом?

iii) Пациент отказывается сотрудничать, сопротивляется помощи других?

iv) Есть ли у пациента какие-либо другие виды поведения, из-за которых с ним трудно обращаться?

v) Кричит ли пациент или злобно ругается?

vi) Хлопает ли пациент дверью, пинает ли мебель, швыряет ли вещи?

vii) Пытается ли пациент причинить боль другим или ударить их?

viii) Есть ли у пациента какие-либо другие агрессивные или возбужденные виды поведения?

Если контрольный вопрос подтвержден, определите частоту и тяжесть возбуждения:

Частота:

1. Изредка - реже одного раза в неделю.

2. Часто - приблизительно раз в неделю.

3. Часто - несколько раз в неделю, но реже, чем ежедневно.

4. Очень часто - один или несколько раз в день.

Тяжесть:

1. Легкая - поведение разрушительное, но его можно контролировать с помощью перенаправления или успокоения.

2. Умеренная - поведение разрушительное, его трудно перенаправить или контролировать

3. Выраженная - возбуждение очень разрушительное и является основным источником трудностей; может возникнуть угроза причинения вреда здоровью. Часто требуются лекарственные препараты.

Общий:

Общий=Частота x Тяжесть

Дистресс: Насколько эмоционально неприятным вы (лицо, осуществляющее уход) считаете такое поведение?

0. Нисколько

1. Минимально

2. Слабо

3. Умеренно

4. Сильно

5. Очень сильно или чрезвычайно

Балл по шкале NPI-AA может быть рассчитан путем сложения общего балла и балла дистресса.

Балл домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI

Используемый в данном документе балл домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI представляет собой балл, полученный с помощью следующих вопросов нейропсихиатрического опросника (NPI). См. также NEUROPSYCHIATRIC INVENTORY (NPI): Instructions for Use and Administration, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте:

Пациент ходит взад-вперед, делает что-то снова и снова, например, открывает шкафы или ящики, постоянно ковыряет вещи или наматывает веревки или нити?

Если ответ НЕТ, переходите к следующему контрольному вопросу.

Если ответ ДА, переходите к подвопросам.

i) Ходит ли пациент по дому без видимой цели?

ii) Шарит ли пациент, открывая и распаковывая ящики или шкафы?

iii) Пациент постоянно надевает и снимает одежду?

iv) Есть ли у пациента повторяющиеся действия или «привычки», которые он/она демонстрирует снова и снова?

v) Участвует ли пациент в повторяющихся действиях, таких как манипуляции с пуговицами, ковыряние, наматывание веревки и т.д.?

vi) Пациент чрезмерно ерзает, не может усидеть на месте, или он/она подпрыгивает

на ноги, или он/она часто касается пальцев?

vii) Выполняет ли пациент какую-либо другую деятельность снова и снова?

Если контрольный вопрос подтвержден, определите частоту и тяжесть возбуждения:

Частота:

1. Изредка - реже одного раза в неделю.

2. Часто - приблизительно раз в неделю.

3. Часто - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день.

4. Очень часто - практически постоянно присутствует.

Тяжесть:

1. Легкая - аномальная двигательная активность заметна, но мало мешает повседневной жизни.

2. Умеренная - очень выражена аномальная двигательная активность; может быть преодолена лицом, осуществляющим уход.

3. Выраженная - аномальная двигательная активность очень очевидна, обычно не реагирует на какое-либо вмешательство лица, осуществляющего уход, и является основным источником дистресса.

Общий:

Общий=Частота x Тяжесть

Дистресс: Насколько эмоционально неприятным вы (лицо, осуществляющее уход) считаете такое поведение?

0. Нисколько

1. Минимально

2. Слабо

3. Умеренно

4. Сильно

5. Очень сильно или чрезвычайно

Балл домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI-AA может быть рассчитан путем сложения общего балла и балла дистресса.

Балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI

Используемый в данном документе балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI представляет собой балл, полученный из следующих вопросов в нейропсихиатрическом опроснике (NPI). См. также NEUROPSYCHIATRIC INVENTORY (NPI): Instructions for Use and Administration, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте:

Раздражается ли пациент и легко ли становится беспокойным? Является ли его/ее настроение очень переменчивым? Мы не имеем в виду расстройство из-за потери памяти или неспособности выполнять обычные задачи; нас интересует, есть ли у пациента ненормальная раздражительность, нетерпение или быстрые эмоциональные изменения, отличные от его/ее обычного состояния.

Если ответ НЕТ, переходите к следующему контрольному вопросу.

Если ответ ДА, переходите к подвопросам.

i) Бывает ли у пациента вспыльчивый характер, он легко выходит из себя по мелочам?

ii) Быстро ли пациент меняет настроение с одного на другое, в одну минуту чувствуя себя хорошо, а в следующую злясь?

iii) Бывают ли у пациента внезапные вспышки гнева?

iv) Является ли пациент нетерпеливым, с трудом справляется с задержками или ожиданием запланированных действий?

v) Является ли пациент капризным и раздражительным?

vi) Является ли пациент спорщиком и с ним трудно ладить?

vii) Демонстрирует ли пациент какие-либо другие признаки раздражительности?

Если контрольный вопрос подтвержден, определите частоту и тяжесть возбуждения:

Частота:

1. Изредка - реже одного раза в неделю.

2. Часто - приблизительно раз в неделю.

3. Часто - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день.

4. Очень часто - практически постоянно присутствует.

Тяжесть:

4. Легкая - заметна раздражительность или лабильность, но обычно они реагируют на перенаправление и успокоение.

5. Умеренная - раздражительность и лабильность очень очевидны и трудно преодолеваются лицом, осуществляющим уход.

6. Выраженная - раздражительность и лабильность очень очевидны, они обычно не реагируют на какое-либо вмешательство лица, осуществляющего уход, и являются основным источником дистресса.

Общий:

Общий=Частота x Тяжесть

Дистресс: Насколько эмоционально неприятным вы (лицо, осуществляющее уход) считаете такое поведение?

0. Нисколько

1. Минимально

2. Слабо

3. Умеренно

4. Сильно

5. Очень сильно или чрезвычайно

Балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI-AA может быть рассчитан путем сложения общего балла и балла дистресса.

Шкала MMSE

MMSE представляет собой 30-балльный опросник, который используется для выявления когнитивных нарушений. Он широко используется в медицине для выявления деменции. Шкала MMSE включает 11 вопросов или простых заданий, касающихся ориентации, памяти, внимания и языка, для оценки когнитивного состояния пациента. Общий балл по шкале MMSE варьируется от 0 до 30, при этом более высокие баллы указывают на лучшую когнитивную функцию.

Шкалы общего клинического впечатления (CGI)

CGI была разработана для предоставления краткой отдельной оценки точки зрения клинициста на общее функционирование пациента до и после начала лечения (Busner and Targum, Psychiatry (Edgmont). 2007;4(7):28-37). CGI представляет собой общий определяемый клиницистами сводный показатель, который учитывает всю доступную информацию, включая сведения об истории болезни пациента, психосоциальных обстоятельствах, симптомах, поведении и влиянии симптомов на способность пациента функционировать. CGI включает в себя 2 сопутствующих показателя с 1 пунктом: CGI-S (тяжесть) и CGI-C (изменение).

Общее клиническое впечатление - тяжесть (CGI-S)

CGI-S представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует, чтобы клиницист оценивал тяжесть заболевания пациента во время оценки по сравнению с прошлым опытом клинициста с пациентами с таким же диагнозом (Guy, ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976:76-338). Учитывая общий клинический опыт, пациент оценивается по степени тяжести психического заболевания на момент оценки 1, нормальный, совсем не болен; 2, пограничный психически больной; 3, легкое заболевание; 4, среднетяжелый; 5, заметно болен; 6, тяжело болен; или 7, среди наиболее тяжелобольных пациентов.

Общее клиническое впечатление - изменение (CGI-C)

CGI-C представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует, чтобы клиницист оценивал изменение состояния пациента во время оценки по сравнению с прошлым опытом клинициста с состоянием пациента при поступлении. Принимая во внимание общий клинический опыт, пациент оценивается по изменению психического заболевания как 1, очень значительно улучшилось; 2, значительно улучшилось; 3, минимально улучшилось; 4, без изменений; 5, минимально ухудшилось; 6, намного хуже; или 7, значительно намного хуже.

В некоторых вариантах осуществления возбуждение, ассоциированное с болезнью Альцгеймера, оценивают с использованием CGI (например, CGI-S и/или CGI-C). В некоторых вариантах осуществления CGI (например, CGI-S и/или CGI-C) используется отдельно. В некоторых вариантах осуществления CGI (например, CGI-S и/или CGI-C) используется в комбинации с одной или несколькими дополнительными шкалами (например, любой одной или несколькими иллюстративными шкалами, описанными в данном документе).

Шкала CGIS-возбуждение

Шкала CGIS-возбуждение представляет собой 7-балльную (1-7) шкалу (1=нормальный, совсем не больной; 7=среди наиболее тяжелобольных пациентов) и оценивает тяжесть возбуждения в этом исследовании. Шкала CGIS-возбуждение оценивается при скрининге (от дня -28 до дня -1), исходном уровне (день 1), визите 2 (день 8), визите 3 (день 15), визите 4 (день 29), визите 5 (день 43), визите 6 (день 57), визите 7 (день 71), визите 8 (день 85/ET) и визите последующего наблюдения (через 30 дней после введения дозы). Шкала CGIS-возбуждение должна оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите.

Схема клинического исследования

В клиническом исследовании в примере 1 ниже оценивался благоприятный эффект от лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, путем введения d6-DM и хинидина сульфата.

Следующие примеры иллюстрируют различные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что многочисленные модификации и вариации могут быть выполнены без изменения сущности или объема настоящего изобретения. Такие модификации не выходят за рамки объема настоящего изобретения. Приведенные примеры никоим образом не ограничивают настоящее изобретение.

Пример 1

Многоцентровое исследование фазы 3 для оценки эффективности, безопасности и переносимости AVP-786 (дедекстрометорфана гидробромида [d6-DM]/хинидина сульфата [Q]) для лечения возбуждения у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа

КРАТКИЙ ОБЗОР

Исследуемый препарат:

AVP-786 (дедекстрометорфана гидробромид [d6-DM]/хинидина сульфат [Q])

Название активного(ых) ингредиента(ов):

дедекстрометорфана гидробромид [d6-DM] и хинидина сульфат [Q]

Название исследования:

Многоцентровое исследование фазы 3 оценки эффективности, безопасности и переносимости AVP-786 (дедекстрометорфана гидробромида [d6-DM]/хинидина сульфата [Q]) для лечения возбуждения у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа

Цели:

Первичная цель состоит в том, чтобы:

• Оценить эффективность, безопасность и переносимость AVP-786 для лечения возбуждения у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа.

Вторичные цели заключаются в следующем:

• Оценить эффекты AVP-786 в отношении общих оценок тяжести и нормализации возбуждения

• Оценить эффекты AVP-786 в отношении нейропсихиатрических симптомов

• Оценить эффекты AVP-786 в отношении показателей качества жизни и

использования ресурсов

Схема исследования: многоцентровое исследование фазы 3

Методология:

Период скрининга (дни от -28 до -1): форма соответствия протоколу заполняется для каждого пациента и проверяется медицинским монитором в отношении утверждения до участия в исследовании.

12-*недельный период лечения (дни* 1-85)

30-*дневный период последующего наблюдения:* все включенные в исследование пациенты, независимо от того, завершат ли они исследование или досрочно прекратят участие в нем по какой-либо причине, имеют визит последующего наблюдения через 30 дней после введения последней дозы исследуемого препарата для избранных оценок эффективности и безопасности.

Оценки и визиты: Пациенты посещают клинику при скрининге, исходном уровне (день 1), визите 2 (день 8), визите 3 (день 15), визите 4 (день 29), визите 5 (день 43), визите 6 (день 57), визите 7 (день 71), *визите 8/визите досрочного прекращения (ET) (день 85) и визите последующего наблюдения (30 дней после последней дозы).*

Процедуры исследования, выполняемые при каждом визите, изложены в графике оценок (таблица 1).

Диагноз и основные критерии включения: пациенты с возбуждением, вторичным по отношению к деменции альцгеймеровского типа; диагноз вероятной болезни Альцгеймера основан на '2011 Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease', выпущенных рабочими группами Национального института старения (NIA) и Ассоциации болезни Альцгеймера (AA). Диагностика возбуждения основана на предварительном консенсусном определении возбуждения у пациентов с когнитивными нарушениями, разработанном рабочей группой по определению возбуждения Международной психогериатрической ассоциации (IPA).

Ключевые критерии включения: пациенты в возрасте от 50 до 90 лет (включительно) с клинически значимым возбуждением от умеренной до тяжелой в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга, которое, по мнению исследователя, мешает распорядку дня, и которым требуется фармакотерапия для лечения лечение возбуждения по мнению исследователя после оценки обратимых факторов и курса немедикаментозных вмешательств. Для участия в исследовании требуется балл возбуждения/агрессии нейропсихиатрического опросника $\geq$ 4 (NPI-AA) и балл краткой шкалы оценки психического состояния (MMSE) от 8 до 24 (включительно) при скрининге и исходном уровне.

Ключевые критерии исключения: пациенты с деменцией преимущественно неальцгеймеровского типа (например, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, болезнь Паркинсона, деменция, вызванная приемом психоактивных веществ) и пациенты с симптомами возбуждения, которые не являются вторичными по отношению к деменции альцгеймеровского типа (например, вторичными по отношению к боли, другому

психическому нарушению или делирию) не подходят для включения в исследование.

Исследуемый препарат, дозировка и способ применения:

Капсулу AVP-786 вводят перорально два раза в день в дозе AVP-786-18 (d6-DM 18 мг/Q 4,9 мг) или AVP-786-42,63 (d6-DM 42,63 мг/Q 4,9 мг).

Продолжительность лечения: пациенты участвуют в исследовании примерно 20 недель, которое включает:

- До 28-дневного периода скрининга
- 12-недельный период двойного слепого лечения
- 30-дневный период последующего наблюдения

Критерии оценки:

Эффективность:

Первичный показатель эффективности: опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI)

Ключевой вторичный показатель эффективности: общее клиническое впечатление о тяжести заболевания при возбуждении (CGIS-возбуждение)

Другие показатели эффективности: другие показатели эффективности включают клиническое общее впечатление об изменении (CGIC-возбуждение), NPI-AA, общий балл по шкале NPI, EuroQol 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) и использование ресурсов при деменции Lite (RUD-Lite).

Фармакокинетика: измеряют концентрации d6-DM, его метаболитов d3-декстрорфана (d3-DX) и d3-3-метоксиморфинана (d3-3-MM) и Q в плазме крови. Измеряют концентрацию d6-DM и его метаболита d3-DX в моче.

Безопасность: Безопасность и переносимость AVP-786 оценивают по зарегистрированным нежелательным явлениям (AE), физическим и неврологическим обследованиям, показателям жизнедеятельности, клиническим лабораторным исследованиям, электрокардиограммам в 12 отведениях (ECG) в состоянии покоя, MMSE, шкале сонливости Эпворта (ESS), и шкала отслеживания суицидальности Шихана (S-STS).

Анализ эффективности: первичной конечной точкой эффективности является изменение общего балла по шкале CMAI по сравнению с исходным уровнем до конца периода оценки эффективности.

Все анализы эффективности основаны на совокупности данных для анализа для намеренного лечения, определяемой как все пациенты в рандомизированной популяции, которые принимают по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата (AVP-786), имеют исходный балл и по меньшей мере 1 оценку после исходной оценки для общего балла по шкале CMAI. Описательная статистика предоставляется для всех переменных эффективности в целом. Непрерывные переменные суммируются в виде таблиц среднего значения, медианы, диапазона и стандартного отклонения (SD). Таблицы частотных распределений представлены для категориальных переменных. Первичная конечная точка анализируется с использованием повторяющихся показателей модели смешанного

эффекта (MMRM).

Фармакокинетические анализы: концентрации в плазме крови d6-DM, его метаболитов d3-DX и d3-3-MM и Q представлены описательно. Концентрации d6-DM и его метаболита d3-DX в моче представлены описательно.

Анализ безопасности: анализы безопасности основаны на популяции для анализа безопасности, определяемой как все пациенты, которые рандомизированы и принимают по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата. Он состоит из обобщенных данных по биологическим параметрам и AE. Описательная статистика предоставляется для всех переменных для анализа безопасности в целом. Непрерывные переменные суммируются в виде таблиц среднего значения, медианы, диапазона и SD. Таблицы частотных распределений представлены для категориальных переменных. Анализы безопасности сведены в таблицу в зависимост от лечения. Медицинский словарь терминологии для регуляторной деятельности (MedDRA) использовался для кодирования всех AE. Предоставляются сводные статистические данные об абсолютных значениях и процентном изменении от исходного артериального давления (систолического и диастолического), частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и параметров ECG. Лабораторные параметры обобщают с помощью описательной статистики и сдвигов результатов относительно нормальных диапазонов между исходным уровнем и концом лечения как повышение, снижение или отсутствие изменений. S-STS, MMSE и ESS суммируются с помощью описательной статистики.

Таблица 1: График оценок и визитов

Процедура			12-НЕДЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ЛЕЧЕНИЯ							
	Визит:	Скрининг[a]	Исходный уровень	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6	Визит 7	Визит 8 (или ET)	Визит последующего наблюдения[b]
	День исследования:	День от -28 до -1	День 1	День 8 (±3 дня)	День 15 (±3 дня)	День 29 (±3 дня)	День 43 (±3 дня)	День 57 (±3 дня)	День 71 (±3 дня)	День 85 (±3 дня)	30 (+7) дней после последней дозы
	Конец недели исследования:			Неделя 1	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 8	Неделя 10	Неделя 12	

СООТВЕТСТВИЕ И АНАМНЕЗ										
Получение подписанной формы информированного согласия	X									
Критерии включения и исключения	X	X								
Медицинский, психиатрический и неврологический анамнез	X									
Оценка риска падений (рабочий лист и TUG)	X									
Ишемическая шкала Хачинского (модификация Розена)	X									
Форма соответствия протоколу[c]	X									
ЭФФЕКТИВНОСТЬ										
CMAI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGIS-возбуждение	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGIC-возбуждение			X	X	X	X	X	X	X	
NPI[d]	X[d]	X	X	X[d]	X[d]	X	X[d]	X	X	
EQ-5D-5L		X							X	

RUD-Lite		X							X	
БЕЗОПАСНОСТЬ										
Показатели жизнедеятельности	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Вес и рост[e]		X[e]							X[e]	
Физикальное и неврологическое обследование	X								X	
ECG	X[f]	X[g]	X[g]			X[h]			X[h]	
Биохимический анализ крови, общий анализ крови, анализ мочи	X[i]					X			X[i]	
Тест мочи на беременность[j]	X	X							X	
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Предыдущие и сопутствующие лекарственные препараты, немедикаментозные средства терапии, немедикаментозные мероприятия при возбуждении	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MMSE	X	X							X	
ESS[k]		X							X	
S-STS	X	X							X	

ДРУГИЕ ПРОЦЕДУРЫ									
Образец крови для ФК анализа[l]			X			X		X		
Образец мочи для ФК анализа[m]			X							
Образец крови для анализа CYP2D6			X							
Образец крови для анализа β-амилоида			X							
Введение утренней дозы исследуемого препарата в клинике		X	X			X				
Распределение блистерной карты и дневников пациентов		X	X	X	X	X	X	X		
Изучение блистерной карты и дневников пациентов			X	X	X	X	X	X	X	

AE=нежелательное явление; CGIC-возбуждение=общее клиническое впечатление об изменении возбуждения; CGIS-возбуждение=общее клиническое впечатление о тяжести заболевания при возбуждении; CMAI=опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда; ECG=электрокардиограмма; EQ-5D-5L= EuroQol 5-Dimension 5-Level; ESS=шкала сонливости Эпворта; ET=досрочное прекращение; MMSE=краткий опросник психического состояния; NPI=нейропсихиатрический опросник; ФК=фармакокинетический; RUD-Lite=использование ресурсов при деменции Lite; S-STS=шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана; TUG=тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени

[a] Период скрининга может быть продлен после обсуждения с медицинским

монитором и его одобрения.

[b] Все включенные пациенты посещают клинику для визита последующего наблюдения через 30 (+7) дней после последней дозы исследуемого препарата для отдельных оценок безопасности и эффективности.

[c] Для каждого пациента форма соответствия протоколу заполняется исследовательским центром и рассматривается медицинским монитором для утверждения до участия в исследовании.

[d] Толькодомен возбуждения/агрессии по шкале NPI выполняется при скрининге, а также при визите 3, визите 4 и визите 6 (т.е. в дни 15, 29 и 57).

[e] Рост и вес измеряются при исходном уровне (день 1); только вес измеряется при визите 8 (день 85/ET).

[f] При скрининге выполняются 3 ECG (например, одна за другой).

[g] ECG выполняются до введения дозы и через 1-1,5 часа после ее введения при исходном уровне (день 1) и во время визита 2 (день 8).

[h] ECG выполняется в любое время при визите 5 (день 43) и визите 8 (день 85/ET).

[I] Функциональные тесты щитовидной железы (TSH и рефлекторные T3 и T4, если уровень TSH аномальный) выполняются при скрининге. Тест на гликозилированный гемоглобин (HbA1c) проводится при скрининге и визите 8 (день 85/ET).

[j] Анализ мочи на беременность проводится только женщинам детородного возраста.

[k] ESS оценивается только пациентами, имеющими исходный балл по шкале MMSE $\geq$ 10.

[l] Во время визита 2 (день 8) образец крови для ФК анализа берется через 1-4 часа после введения дозы. При визите 5 (день 43) образец крови для ФК анализа собирают до введения дозы. При визите 7 (день 71) образец крови для ФК анализа берут в любое время. Время последних 2 доз исследуемого препарата перед сбором образца крови для ФК анализа регистрируется в клинической базе данных.

[m] Во время визита 2 (день 8) образец мочи для ФК анализа берется через 1-4 часа после введения дозы.

Перечень сокращений и определений терминов

В этом примере 1 используются следующие сокращения и специальные термины.

Таблица 2: Сокращения и специальные термины

Сокращение	Определение
ADWG	Рабочая группа по определению возбуждения
ANCOVA	анализ ковариации
AVP-786-18	AVP-786, содержащий d6-DM 18 мг/Q 4,9 мг
AVP-786-42,63	AVP-786, содержащий d6-DM 42,63 мг/Q 4,9 мг
BP	кровяное давление
CFR	Свод федеральных правил США

Сокращение	Определение
CGIC-возбуждение	Общее клиническое впечатление об изменении
CGIS	Общее клиническое впечатление о тяжести
CGIS-возбуждение	Шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания для возбуждения
CMAI	Опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда
CMH	Кокран-Мантель-Хензель
ЦНС	центральная нервная система
CYP	Цитохром P450
d6-DM	деудекстрометорфана гидробромид (или деудекстрометорфан)
DEMQOL	Качество жизни при деменции
DMP	План управления данными
DSMB	Совет по мониторингу безопасности данных
DSM-V-TR	Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание, редакция текста
eCRF	Электронная индивидуальная регистрационная карта
ECG	электрокардиограмма
EDC	Электронная система регистрации данных
EP	Европейская фармакопея
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimension 5-Level
ESS	Шкала сонливости Эпворта
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США
GCP	Надлежащая клиническая практика
GMP	Надлежащая производственная практика
HbA1c	гликозилированный гемоглобин
HR	частота сердечных сокращений
IAP	План промежуточного анализа
ICF	форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
IEC/EC	Независимый комитет по вопросам этики
ITT	Совокупность для намеренного лечения

Сокращение	Определение
IRB	Институциональный наблюдательный совет
IWRS	интерактивная система веб-связи
LOCF	метод переноса данных последнего наблюдения вперед
mADCS-CGIC-возбуждение	Модифицированное совместное исследование болезни Альцгеймера - шкала общего клинического впечатления об изменении для возбуждения
MAOI	ингибитор моноаминоксидазы
MedDRA	Медицинский словарь терминологии для регуляторной деятельности
mITT	модифицированная совокупность для намеренного лечения
MMRM	повторные измерения модели со смешанным эффектом
MMSE	Краткий опросник психического состояния
MNAR	отсутствующие данные отсутствуют не случайно
NIA-AA	Национальный институт старения - Ассоциация болезни Альцгеймера
NPI	Нейропсихиатрический опросник
NPI-AA	Возбуждение/агрессия по шкале нейропсихиатрического опросника
NPI-NH	Нейропсихиатрический опросник - дом престарелых
OC	наблюдаемый случай
OTC	без рецепта
ФК	фармакокинетический
PVC	преждевременные сокращения желудочков
Q	хинидина сульфат (или хинидин)
QOL	качество жизни
QTcF	QTc по формуле Фридерации
RUD-Lite	использование ресурсов при деменции Lite
SAE	серьезное нежелательное явление
SAP	план статистического анализа
SOC	класс систем органов
SNRI	ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина

Сокращение	Определение
SSRI	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
S-STS	шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана
TEAE	нежелательное явление, возникающее при лечении
TSH	тиреотропный гормон
TUG	тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени
UN	неструктурированная дисперсионная ковариационная структура
США	Соединенные Штаты Америки
USP	Фармакопея США

1. План исследования

1.1. Общая схема исследования

Это многоцентровое исследование фазы 3 с 12-недельной продолжительностью лечения. Исследование состоит из 4-недельного периода скрининга, 12-недельного периода двойного слепого лечения и 30-дневного периода последующего наблюдения.

Период скрининга (от дня -28 до дня -1)

Соответствие требованиям пациента определяется во время визита скрининга, который проводится в течение 4 недель после исходного визита. Форма соответствия протоколу заполняется для каждого пациента и проверяется медицинским монитором в отношении утверждения до участия в исследовании.

Период лечения (12 недель)

Исследуемый препарат вводят два раза в день (BID; утром и вечером), начиная с исходного визита (день 1) и заканчивая визитом 8 (день 85).

Период последующего наблюдения:

Все включенные в исследование пациенты, независимо от того, завершат ли они исследование или досрочно прекратят участие в нем по какой-либо причине, имеют визит последующего наблюдения через 30 дней после введения последней дозы исследуемого препарата для избранных оценок эффективности и безопасности.

Оценки и визиты:

Пациенты посещают клинику при скрининге (от дня -28 до -1), исходном уровне (день 1), визите 2 (день 8), визите 3 (день 15), визите 4 (день 29), визите 5 (день 43), визите 6 (день 57), визите 7 (день 71), визите 8 (день 85) или визите досрочного прекращения [ET]) и через 30 дней после последней дозы исследуемого препарата (визит последующего наблюдения).

Оценки и процедуры исследования выполняются при каждом визите, как указано в

графике оценок и визитов ((таблица 1). Первичный показатель эффективности представляет собой опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI). Вторичные показатели эффективности включают общее клиническое впечатление о тяжести заболевания при возбуждении (CGIS-возбуждение), общее клиническое впечатление об изменении при возбуждении (CGIC-возбуждение), возбуждение/агрессию по шкале нейропсихиатрического опросника (NPI-AA), общий NPI, EuroQol 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) и использование ресурсов при деменции Lite (RUD-Lite).

Фармакокинетические (ФК) измерения концентраций d6-DM, его метаболитов d3-DX и d3-3-MM и Q измеряют в образцах крови, собранных при визите 2 (день 8), визите 5 (день 43) и визите 7 (день 71). ФК измерения концентраций d6-DM и его метаболита d3-DX в моче измеряют в образце мочи, собранном во время визита 2 (день 8).

Безопасность и переносимость AVP-786 оценивают по зарегистрированным нежелательным явлениям, физикальному и неврологическому обследованию, показателям жизнедеятельности, клиническим лабораторным показателям, электрокардиограмме в 12 отведениях (ECG) в покое и по следующим шкалам безопасности: краткий опросник психического состояния (MMSE), шкала сонливости Эпворта (ESS) и шкала отслеживания суицидальности Шихана (S-STS).

1.2. Оценки и процедуры исследования

Табличное обобщение графика оценок и процедур исследования по визитам представлено в графике оценок и визитов (сводная таблица 1). Более подробное описание оценок при каждом визите приведено в этом примере в разделе «График оценок и процедур».

2. Отбор и исключение пациентов

Пациенты, включенные в это исследование, должны иметь диагноз вероятной болезни Альцгеймера и клинически значимое возбуждение от умеренной до тяжелой степени, вторичное по отношению к болезни Альцгеймера. Диагноз вероятной болезни Альцгеймера основан на ‘2011 Diagnostic Guidelines for Alzheimer’s Disease’, выпущенных рабочими группами Национального института старения (NIA) и Ассоциации болезни Альцгеймера (AA). Ни болезнь Альцгеймера, ни возбуждение нельзя объяснить бредом, употреблением психоактивных веществ и/или основными психическими нарушениями.

Предварительное согласованное определение возбуждения у пациентов с когнитивными расстройствами, разработанное Рабочей группой по определению возбуждения (ADWG) Международной психогериатрической ассоциации (IPA), используется для отбора пациентов для исследования. Это предлагаемое определение ограничено пациентами с когнитивными нарушениями и требует: (a) доказательства эмоционального дистресса; (b) 1 из 3 наблюдаемых видов поведения: чрезмерная двигательная активность, вербальная агрессия или физическая агрессия; (c) поведение вызывает чрезмерную инвалидность; и (d) поведение не может быть связано исключительно с неоптимальной средой ухода или другим расстройством, таким как психическое заболевание, соматическое заболевание или воздействие вещества.

Подходящие пациенты должны иметь клинически значимое возбуждение от умеренной до тяжелой в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга, которое, по мнению исследователя, мешает распорядку дня, и которым требуется фармакотерапия для лечения лечение возбуждения по мнению исследователя после оценки обратимых факторов и курса немедикаментозных вмешательств.

Для участия в исследовании требуется балл по шкале NPI-AA $\geq$ 4 и балл по шкале MMSE от 8 до 24 (включительно) при скрининге и исходном уровне.

Подходящие пациенты должны иметь приемлемое и стабильное общее состояние здоровья в соответствии с требованиями протокола исследования и подтвержденное историей болезни, физикальным и неврологическим обследованием, ECG и клинико-лабораторными исследованиями.

Подходящие пациенты должны иметь лицо, осуществляющее уход, которое может и желает соблюдать все необходимые процедуры исследования, гарантируя, что пациент посещает все визиты в рамках исследования и принимает исследуемый препарат в соответствии с инструкциями, включая приверженность отказу от приема каких-либо запрещенных лекарственных препаратов в ходе исследования. Лица, осуществляющие уход, также проинструктированы записывать ежедневное количество принимаемых капсул и время приема в дневнике пациента. Кроме того, лица, осуществляющие уход, несут ответственность за сообщение о любых изменениях в состоянии пациента, в том числе о нежелательных явлениях и условиях оказания медицинской помощи (например, о проживании в доме престарелых), а также о предоставлении исследователю своего впечатления и оценки в отношении исследуемого лечения. команда на месте следователя. Дневник CMAI для лица, осуществляющего уход, предоставляется для использования лицом, осуществляющим уход, для поддержки отчетов о поведении во время процесса опроса CMAI. Чтобы квалифицироваться как надежный информатор (т.е. лицо, осуществляющее уход), способное оценить изменения в состоянии пациента во время этого исследования, человек должен проводить с пациентом минимум 2 часа в день в течение 4 дней в неделю. Кроме того, этот человек должен оставаться лицом, осуществляющим уход пациента, на протяжении всего исследования.

Полный список критериев включения и исключения для этого исследования представлен в следующих разделах.

2.1. Критерии включения пациентов

1. Мужчины и женщины в возрасте от 50 до 90 лет (включительно) на момент предоставления информированного согласия.

2. Диагностика вероятной болезни Альцгеймера в соответствии с критериями рабочих групп NIA-AA 2011 года. Либо амбулаторные больные, либо жители дома престарелых, дома престарелых с квалифицированным уходом, отделения деменции или любого другого типа учреждения, обеспечивающего долгосрочный уход.

3. Балл по шкале MMSE от 8 до 24 (включительно) при скрининге и исходном уровне.

4. У пациента наблюдается клинически значимое возбуждение от умеренной до тяжелой степени в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга, которое, по мнению исследователя, мешает распорядку дня.

5. Пациенты, которым требуется фармакотерапия для лечения возбуждения по решению исследователя, после:

• оценки обратимых факторов (например, боли, инфекции или полипрагмазии), и

• курса немедикаментозных вмешательств (например, перенаправление поведения, групповая деятельность, музыкальная терапия).

6. Диагноз возбуждения должен соответствовать предварительному определению возбуждения Международной психогериатрической ассоциации (IPA).

7. Общий балл по шкале NPI-AA (частота × тяжесть) должен быть ≥ 4 при скрининге и исходном уровне.

8. По мнению исследователя, у пациента стабильная функция сердца, легких, печени и почек.

9. Отсутствие клинически значимых результатов на скрининговых ECG, основанных на центральном обзоре, и на исходной ECG до введения дозы, основанной на машинном считывании и оценке исследователя.

10. Женщины, способные к деторождению и ведущие половую жизнь, должны использовать эффективный метод контроля над рождаемостью за по меньшей мере 1 месяц до исходного уровня, во время участия в исследовании и в течение по меньшей мере 30 дней после введения последней дозы исследуемого препарата. Должны быть выполнены следующие требования:

• Женщины, способные к деторождению, должны использовать 2 из следующих мер предосторожности, чтобы свести к минимуму риск неэффективности 1 метода контроля над рождаемостью: вазэктомия, перевязка маточных труб, вагинальная диафрагма, внутриматочная спираль, противозачаточные таблетки, депо-инъекции противозачаточных средств, противозачаточные средства, имплантат, или презерватив со спермицидом, или губка со спермицидом. Периодическое воздержание (например, календарный, овуляционный, симптотермальный, постовуляционный методы), заявление о воздержании на время воздействия исследуемого препарата или абстиненция не являются приемлемыми методами контрацепции.

• Бесплодные женщины (т.е. перенесшие овариэктомию и и/или гистерэктомию), в постменопаузе (определяется как 12 месяцев подряд без менструаций без альтернативной медицинской причины) или практикующие истинное воздержание (когда этот метод соответствует предпочтительному и обычному образу жизни пациентки) освобождаются от этого требования.

• Женщины, которые кормят грудью, беременны или планируют забеременеть, не имеют права на участие в исследовании.

11. Для ограниченных и запрещенных сопутствующих лекарственных препаратов пациенты желают и могут соответствовать всем требованиям протокола в отношении

продолжительности стабильности или вымывания до включения в исследование и во время исследования (см. таблицу 3 Ограниченные и запрещенные сопутствующие лекарственные препараты и приложение 1 Запрещенные сопутствующие лекарственные препараты).

2.2. Критерии исключения пациентов

1. Лицо, осуществляющее уход, не желает или не может, по мнению исследователя, соблюдать инструкции по исследованию.

2. У пациента деменция преимущественно неальцгеймеровского типа (например, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, болезнь Паркинсона, деменция, индуцированная психоактивными веществами).

3. Пациенты с симптомами возбуждения, которые не являются вторичными по отношению к деменции при болезни Альцгеймера (например, вторичными по отношению к боли, другому психическому расстройству или делирию).

4. Пациенты, у которых диагностировано расстройство оси 1 (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание, редакция текста [DSM-5] критерии), включая, но не ограничиваясь:

• Шизофрения, шизоаффективное расстройство или другие психотические расстройства, не связанные с деменцией

• Биполярное расстройство I или II, биполярное расстройство, не уточненное иначе

• Текущий большой депрессивный эпизод: пациенты с большим депрессивным расстройством в анамнезе, которое в настоящее время не имеет симптомов, имеют право на участие. Пациенты, которые в настоящее время принимают стабильные дозы разрешенных антидепрессантов в течение по меньшей мере 3 месяцев до визита скрининга, имеют право на участие.

5. Пациенты с миастенией (противопоказание для хинидина).

6. Пациенты с полной блокадой сердца, удлинением интервала QTc или *пируэтной желудочковой тахикардией* в анамнезе.

Скрининг и исходный уровень интервала QT до введения дозы с поправкой на частоту сердечных сокращений с использованием формулы Фридериции (QTcF) > 450 мс для мужчин и > 470 мс для женщин, за исключением случаев желудочковой стимуляции (см. раздел8.1.5).

Скрининговые ECG основаны на центральном обзоре. Исходная ECG перед введением дозы основана на машинном считывании и оценке исследователя; если результат QTcF машинного считывания является исключительным, не вводите исследуемый препарат и обратитесь к медицинскому монитору.

Наличие преждевременных желудочковых сокращений (PVC) по оценке центрального ридера и признанию исследователем клинически значимой.

7. Пациенты с любым семейным анамнезом врожденного синдрома удлинения интервала QT.

8. Пациенты с известной гиперчувствительностью к DM, Q, опиатным препаратам

(кодеину и т. д.) или любому другому ингредиенту исследуемого препарата.

9. Пациенты, которые когда-либо получали DM совместно с Q или d6-DM одновременно с Q.

10. Пациенты, которым, вероятно, потребуется прием запрещенных сопутствующих препаратов во время исследования (см. Таблицу 3, Ограниченные и запрещенные сопутствующие препараты и Приложение 1 Запрещенные сопутствующие препараты).

11. Пациенты с сопутствующими клинически значимыми или нестабильными системными заболеваниями, которые могут исказить интерпретацию результатов исследования безопасности (например, злокачественное новообразование [за исключением базально-клеточного рака кожи], слабо контролируемый диабет, слабо контролируемая артериальная гипертензия, нестабильное заболевание легких, почек или печени, нестабильная ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия или нестабильный порок сердца). Некоторые другие виды неметастатического рака могут быть разрешены. Каждый случай должен оцениваться индивидуально с помощью медицинского монитора.

12. Пациенты, которые в настоящее время участвуют или участвовали в другом интервенционном клиническом исследовании (препарата или устройства) или признаны «практически достоверными» совпадениями в базе данных субъектов клинических испытаний (база данных CTS) с пациентом, который участвовал в другом интервенционном лекарственном или исследование устройства в течение 30 дней после базового уровня.

13. Пациенты с постуральным обмороком в анамнезе или любым обмороком необъяснимого происхождения в анамнезе (оценивается в каждом конкретном случае) в течение 12 месяцев после исходного уровня.

14. Пациенты с анамнезом злоупотребления наркотиками и/или алкоголем в течение 12 месяцев до исходного уровня.

15. Пациенты, у которых во время исследования был определен высокий неизбежный риск падений на основании клинической оценки, проведенной исследователем.

16. Пациенты с признаками серьезного риска суицида при скрининге и исходном уровне на основе Шкалы отслеживания суицидальности Шихана (S-STS), т. е. 3 или 4 балла по любому одному вопросу со 2 по 6 или 11 или 2 балла или выше по любому из вопросов 1a, с 7 по 10 или 12, или которые, по мнению следователя, представляют серьезную угрозу самоубийства.

17. Пациенты, которые, по мнению исследователя, медицинского монитора или спонсора, не должны участвовать в исследовании.

2.3. Критерии отказа пациента

Пациенты и лица, осуществляющие отказ, уведомляются устно и в письменной форме в ICF о том, что они имеют право выйти из исследования в любое время без ущерба

или потери преимуществ, на которые они в противном случае имеют право. Исследователь или спонсор может исключить пациента из исследования в случае интеркуррентного заболевания, нежелательного явления, других причин, касающихся здоровья или благополучия пациента, или в случае отсутствия сотрудничества, несоблюдения, нарушения протокола или иные административные основания. Если пациент не возвращается для запланированного визита, следует приложить все усилия, чтобы связаться с пациентом. Вне зависимости от обстоятельств следует приложить все усилия для документирования результатов лечения пациента, если это возможно. Исследователь должен выяснить причину отмены, попросить лицо, осуществляющее уход, вернуть все неиспользованные исследуемые препараты, а также наблюдать за пациентом в отношении любых неразрешенных нежелательных явлений.

Кроме того, пациенты, обратившиеся в любое время после исходного визита (день 1) с устойчивым интервалом QTc (QTcF), > 500 мс (если только это не связано с желудочковой стимуляцией) или устойчивым изменением интервала QTcF по сравнению с исходной ECG до введения дозы > 60 мс, что подтверждается центральным ридером ECG, исключаются из исследования после консультации с медицинским монитором. Значения QTcF оценивают в отношении клинической значимости и записывают.

Пациенты, которые досрочно прекращают участие в исследовании, посещают ET, чтобы завершить визит 8 (день 85/ET) оценки и визит последующего наблюдения через 30 дней после последней дозы исследуемого препарата для избранных оценок эффективности и безопасности. Если пациент досрочно прекращает участие в исследовании, исследователь и персонал учреждения должны приложить все усилия, чтобы пациент и лицо, осуществляющее уход, вернулись в клинику для визита ET и последующего визита.

3. Лечение пациентов

3.1. Описание исследуемого препарата

Исследуемый препарат выпускается в виде непрозрачных твердых желатиновых капсул с фиолетовым колпачком и белым корпусом. Каждая капсула содержит один из следующих компонентов:

- Капсулы AVP-786-18: 18 мг d6-DM и 4,9 мг Q (USP; EP)
- Капсулы AVP-786-42,63: 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг Q (USP; EP)

Лекарственные препараты доставляются на место в двойных слепых индивидуальных предварительно промаркированных блистерных упаковках.

3.2. Сопутствующие лекарственные препараты и немедикаментозные средства терапии

При каждом визите лиц, осуществляющих уход, опрашивают о том, принимал ли пациент какие-либо сопутствующие лекарства, и, если да, исследователь записывает принятые лекарства и причины их использования.

AVP-786 содержит хинидин, который является ингибитором P-гликопротеина. Одновременное введение хинидина с дигоксином, субстратом P-гликопротеина, приводит

к увеличению уровня дигоксина в сыворотке крови, которое может удваиваться. Концентрации дигоксина в плазме крови следует тщательно контролировать у пациентов, одновременно принимающих дигоксин, и при необходимости снижать дозу.

В случае пролекарств, действие которых опосредовано продуцируемыми CYP2D6 метаболитами (например, кодеином и гидрокодоном, обезболивающее и противокашлевое действие которых опосредовано морфином и гидроморфоном соответственно), может быть невозможно достичь желаемых клинических преимуществ в присутствии AVP-786 из-за опосредованного хинидином ингибирования CYP2D6. Следует рассмотреть альтернативное лечение.

Для пациентов, прекративших лечение досрочно, условия использования разрешенных сопутствующих препаратов и немедикаментозных методов лечения или запрещенных препаратов не применяются между визитом ET и визитом последующего наблюдения. Любое использование лекарств в течение этого периода остается на усмотрение исследователя. Пациентам следует подождать не менее 14 дней после прекращения приема исследуемого препарата, прежде чем начинать прием ингибитора моноаминоксидазы (MAOI).

3.2.1. Ограниченные и запрещенные сопутствующие лекарственные препараты

Психотропные сопутствующие препараты, которые либо разрешены с определенными ограничениями, либо запрещены, перечислены в таблице 3. Подробный список запрещенных сопутствующих препаратов, которые могут привести к значительным межлекарственным взаимодействиям, представлен в приложении 1.

Таблица 3: Ограниченные и запрещенные сопутствующие медицинские препараты

Медицинский препарат		До поступления в исследование	В период двойного слепого лечения
1.	Лекарства для лечения болезни Альцгеймера (например, ингибиторы холинэстеразы, мемантин или другие усилители когнитивных функций, одобренные в соответствующей стране)	Разрешено при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 3 месяцев до визита скрининга, и не было изменений в дозе или отмены в течение того же периода времени.	Должен оставаться на одной и той же дозе на протяжении всего исследования, за исключением случаев, когда это показано по медицинским показаниям из-за изменения основного заболевания.

2.	Атипичные антипсихотики кроме клозапина	Разрешено при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до визита скрининга, и не было изменений в дозе или отмены в течение того же периода времени.	Должен оставаться при одной и той же дозе на протяжении всего исследования
	Клозапин	Не допускается в течение 1 месяца до визита скрининга	Запрещенный
	Типичные антипсихотики	Не допускается в течение 1 месяца до визита скрининга	Запрещенный
3.	Антидепрессанты некоторые из перечисленных ниже антидепрессантов ограничены или запрещены	Разрешено при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 3 месяцев до визита скрининга и находится в пределах диапазона, указанного в инструкции по назначению для этого лекарства, и не было изменений в дозе или отмены в течение того же периода времени.	Должен оставаться при одной и той же дозе на протяжении всего исследования
	Пароксетин	Разрешено с максимальной дозой 10 мг/день	Должен оставаться при одной и той же дозе на протяжении всего исследования
	Тразодон	Разрешено с максимальной дозой 50 мг/день	Должен оставаться при одной и той же дозе на протяжении всего исследования
	Нефазодон	Не допускается в течение 3 месяцев до визита скрининга	Запрещенный
	Трициклические антидепрессанты	Не допускается в течение 3 месяцев до визита скрининга	Запрещенный

	Ингибитор моноаминоксидазы (MAOI)	Не допускается в течение 3 месяцев до визита скрининга	Запрещенный Пациентам следует подождать не менее 14 дней после прекращения приема исследуемого препарата, прежде чем начинать прием MAOI
4.	Бензодиазепины	Не допускается в течение 1 месяца до визита скрининга	Запрещенный
5.	Средства для гипнотического сна (например, золпидем, залеплон, зопиклон, эсзопиклон или другой снотворный, одобренный в соответствующей стране)	Разрешено, если доза снотворного при бессоннице принималась на регулярной основе за по меньшей мере 1 месяц до визита скрининга и нет изменений в дозе или частоте или отмены в тот же период времени	Следует оставаться при одной и той же дозе и с той же частотой на протяжении всего исследования
6.	Другие разрешенные психотропные лекарственные препараты, которые могут влиять на возбуждение (например, стабилизаторы настроения, противоэпилептические средства) некоторые лекарства, перечисленные ниже, запрещены	Разрешено при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до визита скрининга, и не было изменений в дозе или отмены в течение того же периода времени.	Должен оставаться при одной и той же дозе на протяжении всего исследования
	Атомоксетин,	Не допускается в течение 1	Запрещенный

	карбамазепин, фосфенитоин, пентобарбитал, фенобарбитал, фенитоин, примидон	месяца до визита скрининга	
7.	Другие запрещенные сопутствующие препараты (см. приложение 1)	Запрещено в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) до исходного визита	Запрещенный

4. Материалы и контроль исследуемых препаратов

4.1. Состав исследуемого препарата

Каждая капсула исследуемого препарата содержит одно из следующего:

- AVP-786-18/4,9: 18 мг d6-DM и 4,9 мг Q (USP; EP)
- AVP-786-42,63/4,9: 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг Q (USP; EP)

5. Оценка эффективности

Когда это возможно, каждый пациент и лицо, осуществляющее уход, должны иметь шкалы оценок, которые на протяжении всего исследования применялись одними и теми же оценщиками для обеспечения согласованности оценок. Следующие шкалы ДОЛЖНЫ использоваться одним и тем же оценщиком при каждом визите: CMAI, CGIS-возбуждение, CGIC-возбуждение и NPI.

5.1. Опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI)

CMAI используется в качестве основного показателя эффективности в этом исследовании. CMAI (расширенная версия) используется для оценки частоты проявлений видов возбужденного поведения у пожилых людей. Он состоит из 29 видов возбужденного поведения, которые далее подразделяются на отдельные синдромы возбуждения, также известные как факторы возбуждения CMAI. Эти различные синдромы возбуждения включают: агрессивное поведение, физически неагрессивное поведение и поведение при вербальном возбуждении. Баллы по 3 параметрам: фактор 1, фактор 2 и фактор 3 получены на основе факторной структуры, описанной Rabinowitz J, Davidson M, De DPP, Katz I, Brodaty H, Cohen-Mansfield J. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. American Journal of Geriatric Psychiatry. 2005;13(11):991-998 , и более подробно в других разделах в данном документе. Каждый из 29 пунктов оценивается по 7-балльной шкале частоты (1=никогда, 2=реже, чем раз в неделю, но все же происходит, 3=один раз или два раза в неделю, 4=несколько раз в неделю, 5=один или два раза в день, 6=несколько раз в день, 7=несколько раз в час). Оценки основаны на 2 неделях, предшествующих оценке CMAI.

Шкала CMAI оценивается при скрининге (от дня -28 до дня -1), исходном уровне (день 1), визите 2 (день 8), визите 3 (день 15), визите 4 (день 29), визите 5 (день 43), визите 6 (день 57), визите 7 (день 71), визите 8 (день 85/ET) и визите последующего наблюдения (через 30 дней после введения дозы). Шкала CMAI должна оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите.

5.2. Шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания для возбуждения (CGIS-возбуждение)

CGIS представляет собой оцениваемую наблюдателем шкалу, которая измеряет тяжесть заболевания и является одним из наиболее широко используемых инструментов краткой оценки в психиатрических исследованиях.

Версия CGIS для подразделения ранней клинической оценки лекарственных средств является наиболее широко используемым форматом этого проверенного инструмента и требует, чтобы клиницист оценивал пациента по сравнению с его прошлым опытом работы с другими пациентами с таким же диагнозом, с дополнительной информацией или без нее. CGIS зарекомендовал себя как надежный показатель эффективности во многих клинических испытаниях лекарственных средств , и его легко и быстро применять, при условии, что клиницист хорошо знает пациента.

Надежность и валидность CGI проверялись в многочисленных исследованиях, в том числе у пациентов с деменцией, шизофренией и аффективными расстройствами. В целом CGI показал высокую корреляцию (r: ~90%) с другими инструментами оценки, а также показал положительную значимую взаимосвязь и параллельную достоверность с оценками других клиницистов. Кроме того, шкала имеет высокую чувствительность к изменению во времени.

Шкала CGIS-возбуждение представляет собой 7-балльную (1-7) шкалу (1=нормальный, совсем не больной; 7=среди наиболее тяжелобольных пациентов) и оценивает тяжесть возбуждения в этом исследовании. Шкала CGIS-возбуждение оценивается при скрининге (от дня -28 до дня -1), исходном уровне (день 1), визите 2 (день 8), визите 3 (день 15), визите 4 (день 29), визите 5 (день 43), визите 6 (день 57), визите 7 (день 71), визите 8 (день 85/ET) и визите последующего наблюдения (через 30 дней после введения дозы). Шкала CGIS-возбуждение должна оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите.

5.3. Шкала общего клинического впечатления о изменении возбуждения (CGIC-возбуждение)

CGIC-возбуждение представляет собой 7-балльную (1-7) шкалу (1=очень сильно улучшилось; 7=очень сильно ухудшилось), который оценивает изменение тяжести возбуждения в данном исследовании. Оценка CGIC-возбуждение проводится при визите 2 (день 8), визите 3 (день 15), визите 4 (день 29), визите 5 (день 43), визите 6 (день 57), визите 7 (день 71) и визите 8 (день 85/ET). Шкала CGIC-возбуждение должна оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите.

5.4. Нейропсихиатрический опросник (NPI)

NPI является утвержденным клиническим инструментом для оценки психопатологии при различных заболеваниях, включая деменцию. NPI представляет собой ретроспективный опросник с лицами, осуществляющими уход, охватывающий 12 доменов нейропсихиатрических симптомов: бред, галлюцинации, возбуждение/агрессия, депрессия/дисфория, тревога, приподнятое настроение/эйфория, апатия/безразличие, расторможенность, раздражительность/лабильность, аберрантное двигательное поведение, нарушения сна и поведения в ночное время, и расстройства аппетита/пищевого поведения. Нейропсихиатрические проявления в домене оцениваются лицом, осуществляющим уход, в совокупности как по частоте (от 1 до 4), так и по тяжести (от 1 до 3), что дает составную оценку домена симптомов (частота х тяжесть). Дистресс лица, осуществляющего уход, оценивается для каждого положительного домена нейропсихиатрических симптомов по шкале, привязанной к баллам от 0 (совсем не доставляет беспокойства) до 5 (чрезвычайно беспокоит).

NPI вводят лицу, осуществляющему уход за пациентом, при исходном уровне (день 1), визите 2 (день 8), визите 5 (день 43), визите 7 (день 71) и визите 8 (день 85/ET). Только домен возбуждение/агрессия по шкале NPI (NPI-AA) назначают лицу, осуществляющему уход за пациентом, при скрининге (от дня -28 до дня -1), визите 3 (день 15), визите 4 (день 29) и визите 6 (день 57). Период отзыва составляет 2 недели для всех визитов. Шкала NPI должна оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите. Версия NPI для дома престарелых (NPI-NH) используется для пациентов из стационарных учреждений или учреждений престарелых.

5.5. EuroQol 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L)

EQ-5D-5L представляет собой общий опросник для измерения качества жизни, связанного со здоровьем, и состоит из описательной системы и визуальной аналоговой шкалы EuroQol (EQ VAS). Описательная система включает 5 измерений (подвижность, уход за собой, обычные действия, боль/дискомфорт и тревожность/депрессия) и каждое измерение имеет 5 уровней: нет проблем, небольшие проблемы, умеренные проблемы, серьезные проблемы и чрезвычайные проблемы. EQ VAS регистрирует самооценку здоровья респондента по вертикальной визуальной аналоговой шкале, где конечные точки помечены как «наилучшее вообразимое состояние здоровья» и «наихудшее вообразимое состояние здоровья». Эта информация может быть использована в качестве количественного показателя состояния здоровья по оценке отдельных респондентов. Существует 2 версии EQ-5D-5L: версия, оцениваемая пациентом, и версия (EQ-5D-5L-прокси), оцениваемая лицом, осуществляющим уход. Версия для пациента оценивается только пациентами с баллом по шкале MMSE $\geq$ 10 при исходном визите.

EQ-5D-5L-прокси (и EQ-5D-5L для пациентов с MMSE $\geq$ 10) оценивается при исходном уровне (день 1) и визите 8 (день 85/ET).

5.6. Использование ресурсов при деменции (RUD) Lite

RUD используется для расчета расходов на здравоохранение, связанных с деменцией. Он оценивает использование пациентами с деменцией формальных и

неформальных ресурсов здравоохранения, включая госпитализации и визиты к врачу, помощь в проживании и время, затрачиваемое непрофессиональными лицами, осуществляющими уход. В контексте клинических испытаний RUD часто используется для определения экономической эффективности новых фармацевтических препаратов.

RUD проводится как полуструктурированный опросник с основным лицом, осуществляющим уход пациента, и состоит из 2 разделов; один сосредотачивается на воздействии лица, осуществляющего уход (потеря работы и свободного времени лица, осуществляющего уход), а другой - на использовании пациентом ресурсов здравоохранения. Общие затраты на здравоохранение, связанные с деменцией пациента, можно оценить путем умножения количества использованных единиц (например, часов работы сиделки, визитов к врачу, ночей в общежитии) на соответствующий вектор цены за единицу.

RUD-Lite (RUD 5.0) представляет собой укороченную версию RUD, разработанную для уменьшения нагрузки на лиц, осуществляющих уход, при проведении собеседований. Вопросы, связанные с использованием ресурсов лиц, осуществляющих уход (например, статус работы, отдых или стационарное лечение, социальные услуги, дневной уход или употребление лекарственных средств), которые обычно являются низкими для лиц, осуществляющих уход, были удалены из RUD-Lite.

RUD-Lite оценивается при исходном уровне (день 1) и визите 8 (день 85/ET).

6. Оценка безопасности

6.1. Параметры безопасности

6.1.1. Нежелательные и серьезные нежелательные явления

6.1.1.1. Определение нежелательных явлений

Нежелательное явление (AE) представляет собой любое неблагоприятное медицинское явление или непреднамеренное изменение (например, физическое, психологическое или поведенческое), включая интеркуррентное заболевание, независимо от того, считается ли оно связанным с исследуемым препаратом или нет. Таким образом, AE может быть любым неблагоприятным и непреднамеренным признаком (включая, например, любые клинически значимые аномальные результаты лабораторных исследований), симптомом или заболеванием, временно связанным с применением исследуемого препарата, независимо от того, считается ли он связанным с исследуемым препаратом или нет. Изменения, связанные с нормальным ростом и развитием, которые не отличаются по частоте или величине от обычно ожидаемых клинически, не являются AE (например, начало менструации в физиологически подходящее время).

Клинические AE следует описывать по диагнозу, а не по симптомам, если это возможно (например, холодовая или сезонная аллергия вместо насморка).

Передозировка представляет собой преднамеренное или непреднамеренное введение лекарственного средства в дозе, превышающей указанную в протоколе и превышающую известные терапевтические дозы. О нем необходимо сообщать независимо от исхода, даже если токсических эффектов не наблюдалось.

AE оцениваются по 3-балльной шкале тяжести и подробно сообщаются, как указано в eCRF:

Легкое: легко переносится, вызывает минимальный дискомфорт и не мешает нормальной повседневной деятельности

Умеренное: достаточный дискомфорт, чтобы мешать нормальной повседневной деятельности

Тяжелое: инвалидизирующее и/или препятствующее нормальной повседневной деятельности

Связь каждого AE с исследуемым препаратом должна определяться исследователем с использованием следующих пояснений:

Не связано: явление явно связано с другими факторами, такими как клиническое состояние пациента, терапевтические вмешательства или сопутствующие лекарства, назначенные пациенту

Маловероятно связано: явление скорее всего вызвано другими факторами, такими как клиническое состояние пациента, терапевтические вмешательства или сопутствующие лекарственные препараты, назначенные пациенту; и не соответствует известному паттерну ответа на исследуемый препарат

Возможно связано: явление следует разумной временной последовательности с момента введения исследуемого препарата; и/или следует известному паттерну ответа на исследуемый препарат; но могло быть вызвано другими факторами, такими как клиническое состояние пациента, терапевтические вмешательства или сопутствующие лекарственные препараты, вводимые пациенту

Связано: явление следует разумной временной последовательности с момента введения исследуемого препарата; и следует известному паттерну ответа на исследуемый препарат; и не может быть обоснованно объяснено другими факторами, такими как клиническое состояние пациента, терапевтические вмешательства или сопутствующие лекарственные препараты, вводимые пациенту

6.1.1.2. Серьезное нежелательное явление

Серьезным нежелательным явлением (SAE) является любое AE, возникающее при любой дозе и приводящее к любому из следующих исходов:

1. Смерть

2. Жизнеугрожающий опыт (такой, который подвергает пациента, по мнению первоначального сообщения, непосредственному риску смерти от AE в момент его возникновения, т.е. не включает AE, которое, если бы оно возникло в более тяжелой форме, может быть причиной смерти)

3. Постоянный или значительный инвалидность/недееспособность (инвалидность представляет собой существенное нарушение способности человека вести нормальную жизнедеятельность)

4. Стационарная госпитализация или продление госпитализации

5. Врожденный дефект/аномалия развития

Важные медицинские явления, которые могут не привести к смерти или быть опасными для жизни или потребовать госпитализации, могут считаться SAE, если на основании соответствующего медицинского заключения они могут подвергнуть пациента опасности или потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных исходов в определении.

Термины «рак» и «передозировка» не обязательно считаются SAE, но если у пациента возникает рак или передозировка, о них все равно следует сообщать как о AE.

Беременность не считается AE или SAE, но все зарегистрированные беременности, имевшие место во время исследования, указаны в форме воздействия при беременности и грудном вскармливании (PBEF). Исследовательский центр должен сопровождать каждый триместр с пациентом/партнером до тех пор, пока не станет известен окончательный результат (т.е. нормальные роды, аномальные роды, самопроизвольный/добровольный/терапевтический аборт). Если возникает осложнение, соответствующее требованиям AE или SAE, о нем необходимо сообщить в течение 24 часов с момента осознания. Пациенты, которые беременны или могут забеременеть, исключаются из этого исследования. В случае, если пациентка забеременеет во время исследования, прием исследуемого препарата должен быть прекращен, форма отчета о беременности должна быть заполнена, чтобы отразить потенциальное воздействие препарата во время беременности, и о беременности необходимо сообщить в течение 24 часов после того, как стало известно об этом.

Форма отчета о беременности также должна быть заполнена в том случае, если партнер с детородным потенциалом пациента-мужчины, участвующего в исследовании, забеременеет в течение 30 дней после получения им последней дозы исследуемого препарата или завершения исследования, в зависимости от того, что больше.

Термин «тяжелый» является мерой интенсивности; таким образом, тяжелое AE не обязательно серьезно. Например, тошнота продолжительностью в несколько часов может расцениваться как серьезная, но не являться клинически серьезной.

6.1.2. Физикальные и неврологические обследования

Физикальные и неврологические обследования проводятся при скрининге (от дня -28 до дня -1) и при визите 8 (день 85/ET). Физикальное обследование включает оценку состояния головы, глаз, ушей, носа, горла, лимфатических узлов, кожи, конечностей, дыхательной, желудочно-кишечной, костно-мышечной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Неврологическое обследование включает оценку психического состояния, черепно-мозговых нервов, двигательной системы, рефлексов, координации, походки и положения, а также сенсорной системы. Физикальное и неврологическое обследование должно каждый раз проводиться одним и тем же лицом, когда это возможно.

Отклонения при физикальном и неврологическом обследовании, определенные исследователем как клинически значимые при скрининге, должны быть зарегистрированы в анамнезе.

Любые клинически значимые изменения результатов физикального и

неврологического обследования при скрининговом обследовании следует регистрировать как AE.

6.1.3. Показатели жизнедеятельности

Измерения ортостатического артериального давления (BP) и частоты сердечных сокращений (HR) выполняются во время всех визитов в клинику, кроме визита последующего наблюдения. BP и HR в положении лежа на спине измеряются после того, как пациент отдохнул не менее 5 минут в положении лежа на спине. Каждое измерение проводится дважды в одном и том же положении и записывается. После измерения BP и HR в положении лежа пациент стоит неподвижно до 3 минут, а однократное измерение BP и HR в положении стоя регистрируется в течение 1-3 минут стояния.

Частота дыхания (дыханий/минута) и температура тела (°F/°C) оцениваются при каждом визите в клинику.

6.1.4. Вес и рост

Вес измеряются при исходном уровне (день 1); только вес измеряют при визите 8 (день 85/ET).

6.1.5. Электрокардиограмма (ECG)

ECG в 12 отведениях в покое выполняется при скрининге, исходном уровне, визите 2 (день 8), визите 5 (день 43) и визите 8 (день 85/ET). При скрининге выполняются 3 ECG (например, одна за другой). При исходном уровне (день 1) и визите 2 (день 8) снимают 2 ECG; одну перед введением дозы исследуемого препарата и одну через 1-1,5 часа после введения исследуемого препарата. ECG выполняется в любое время при визите 5 (день 43) и визите 8 (день 85/ET).

Оборудование для ECG предоставляется центральным ридером. Данные ECG записываются в исследовательском центре и включают в себя общие данные, частоту сердечных (удары/минута), комплекс QRS, интервалы PR и QTc (миллисекунды). Результаты предоставляются исследователям центральным ридером в течение 24 часов. Отклонения ECG, присутствующие при скрининге, регистрируются как анамнез. Любые изменения статуса ECG во время визита скрининга, которые исследователь считает клинически значимыми, следует фиксировать как AE. Любые клинически значимые отклонения ECG следует обсудить с медицинским монитором и при необходимости исследование повторить в течение 1 недели.

Для соответствия требованиям для участия в исследовании оценка QTcF 3 ECG, проведенная при скрининге, основана на центральном обзоре. Пациент исключается, если 2 из 3 скрининговых ECG имеют QTcF > 450 мс у мужчин и > 470 мс у женщин, если только это не связано с желудочковой стимуляцией. Если только 1 скрининговая ECG имеет QTcF > 450 мс у мужчин и > 470 мс у женщин, которая не воспроизводится ни на одной из 2 других ECG скрининга, тогда пациент может быть допущен к участию в исследовании. Оценка ECG, проведенная на исходном уровне, основана на машинном считывании и оценке считывания исследователем. Если исходный результат машинного считывания ECG QTcF до введения дозы является исключительным, пациенту не следует

вводить дозу и следует проконсультироваться с медицинским монитором.

6.1.6. Клинические лабораторные оценки

Если не указано иное, следующие клинико-лабораторные оценки должны быть выполнены при скрининге (от дня -28 до дня -1), визите 5 (день 43) и визите 8 (день 85/ET):

• Биохимический анализ крови (кальций, магний, фосфор, глюкоза, натрий, калий, хлориды, углекислый газ, азот мочевины крови, сывороточный креатинин, мочевая кислота, альбумин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, аспартатаминотрансфераза/глутаминовая щавелевоуксусная трансаминаза сыворотки, аланинаминотрансфераза/глутаминовая пировиноградная трансаминаза сыворотки, креатинкиназа, гамма-глутамилтрансфераза, триглицериды, общий белок и общий холестерин)

• Общий анализ крови (количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты [WBC] количество нейтрофилов, палочек, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, количество тромбоцитов и морфология)

• Анализ мочи (pH, удельный вес, белок, глюкоза, кетоны, кровь, лейкоцитарная эстераза, нитраты и микроскопия)

• Функциональные тесты щитовидной железы (TSH и рефлекторные T3 и T4, если уровень TSH не соответствует норме) только при визите скрининга.

• Анализ гликозилированного гемоглобина (HbA1c) только во время визита скрининга и визита 8 (день 85)

• Генотипирование CYP2D6 только при визите 2 (день 8)

• Биомаркер β-амилоида только при визите 2 (день 8)

Медицинский монитор может потребовать от любых пациентов с клинически значимыми аномальными результатами лабораторных анализов пройти повторный тест через 1 неделю или раньше, если это показано с медицинской точки зрения. Клинически значимые лабораторные отклонения могут быть основанием для исключения из исследования.

6.1.7. Краткий опросник психического состояния (MMSE)

MMSE представляет собой краткий 30-балльный опросник, который используется для выявления когнитивных нарушений. Он широко используется в медицине для выявления деменции. Он также используется для оценки тяжести когнитивных нарушений в определенное время и для отслеживания хода когнитивных изменений у человека с течением времени, что делает его эффективным способом документирования реакции человека на лечение. Шкала MMSE включает 11 вопросов или простых заданий, касающихся ориентации, памяти, внимания и языка, для оценки когнитивного состояния пациента. Общий балл по шкале MMSE варьируется от 0 до 30, при этом более высокие баллы указывают на лучшую когнитивную функцию. Опытному оценщику требуется всего 5-10 минут, чтобы провести его.

MMSE оценивается при скрининге (от дня -28 до дня -1), исходном уровне (день 1)

и визите 8 (день 85).

6.1.8. Шкала сонливости Эпворта (ESS)

ESS представляет собой опросник из 8 пунктов, который используется для измерения сонливости путем оценки вероятности засыпания в 8 различных ситуациях, в которых большинство людей участвуют в течение дня. Вопросы оцениваются по 4-балльной шкале (от 0 до 3), где 0=никогда бы не задремал, 1=незначительная вероятность задремать, 2=умеренная вероятность задремать, и 3=высокая вероятность задремать. Сумма баллов от 0 до 9 считается нормой.

ESS оценивается при исходном уровне (день 1) и визите 8 (день 85/ET) для пациентов с баллом MMSE ≥ 10 при исходном визите.

6.1.9. Шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана (S-STS)

S-STS представляет собой проспективную шкалу, которая оценивает суицидальные мысли и поведение, возникающие при лечении. Каждый пункт S-STS оценивается по 5-балльной шкале Лайкерта. (0=вообще нет; 1=немного; 2=умеренно; 3=очень; и 4=очень сильно). S-STS можно анализировать как баллы по отдельным пунктам, баллы по подшкале суицидальных мыслей, баллы по подшкалам суицидального поведения или общий балл. Для визита скрининга используют временные рамки для элементов шкалы «за последние 6 месяцев», а для всех остальных визитов «с момента последнего визита».

S-STS оценивается при скрининге (от дня -28 до дня -1), исходном уровне (день 1) и визите 8 (день 85/ET). Любое изменение в баллах S-STS, указывающее на наличие суицидальных наклонностей, должно быть оценено исследователем и сообщено медицинскому монитору.

6.1.10. Оценка риска падений для соответствия требованиям

6.1.10.1. Тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени (TUG)

Тест TUG измеряет время (в секундах), которое требуется человеку, чтобы встать со стандартного кресла, пройти 3 метра, повернуться, вернуться к стулу и сесть. Это широко используемая шкала для измерения функциональной подвижности и риска падений. Тест TUG проводится только во время скрининга (от дня -28 до дня -1) для оценки риска падений с целью включения в исследование.

6.1.11. Ишемическая шкала Хачинского (модификация Розена)

Модифицированная Розеном ишемическая шкала Хачинского оценивает, является ли деменция пациента, вероятно, вызванной сосудистыми причинами, по ответам на 8 вопросов: внезапное начало, ступенчатое ухудшение, соматические жалобы, эмоциональное недержание, артериальная гипертензия в анамнезе, инсульт в анамнезе, очаговые неврологические симптомы и очаговые неврологические симптомы. Общий балл варьируется от 0 до 12, причем более высокие баллы указывают на больший риск сосудистой деменции. Модифицированная Розеном ишемическая шкала Хачинского заполняется во время визита скрининга для оценки риска сосудистой деменции и приемлемости для исследования тем же врачом, который проводит неврологическое обследование.

7. График оценок и процедур

График оценок и процедур в зависимости от визита представлен в таблице 1.

7.1. Описание процедур исследования

7.1.1. Визит скрининга (от дня -28 до -1)

Следующие процедуры выполняются при скрининге (в течение 28 дней до дня 1). Период скрининга может быть продлен после обсуждения с медицинским монитором и его одобрения. В случае, если пациент проходит повторный скрининг для включения, новое информированное согласие и/или документы о согласии должны быть подписаны, присвоен новый номер пациента и повторены все процедуры скрининга.

1. Исследователь предоставляет пациентам, уполномоченным представителям и/или их лицам, осуществляющим уход, информированное согласие и/или дает согласие и объясняет обоснование исследования, предоставляя достаточно времени для участников, уполномоченных представителей и/или лиц, осуществляющих уход, задавать вопросы.

2. Обзор критериев включения/исключения (форма протокола, заполненная сайтом).

3. Медицинский, психиатрический и неврологический анамнез просматривается и регистрируется, включая демографические данные пациента, любые предшествующие и сопутствующие лекарственные препараты (включая безрецептурные препараты) [OTC], витамины и добавки), немедикаментозные средства терапии и любые немедикаментозные вмешательства для лечения возбуждения.

4. Выполняется оценка риска падений (рабочий лист и тест TUG).

5. Основные показатели жизнедеятельности измеряются и записываются.

6. Выполняется физикальное и неврологическое обследование.

7. Выполняются три ECG покоя в 12 отведениях.

8. Образцы крови и мочи берутся для лабораторных оценок безопасности (включая тесты функции щитовидной железы и Hb A1c).

9. Анализ мочи на беременность проводится только женщинам детородного возраста.

10. Лицо, осуществляющее уход, опрашивается относительно AE.

11. Следующие оценки завершены (CMAI и NPI-AA должны быть проведены до CGIS-возбуждение):

- CMAI
- домен NPI-AA; для участия в исследовании требуется балл ≥ 4
- CGIS-возбуждение
- MMSE; для вступления в исследование требуется балл от 8 до 24 (включительно)
- S-STS

12. Зарегистрируйте визит скрининга в IWRS.

После процедур скрининга для оценки критериев включения и исключения исследовательский центр заполнит форму приемлемости протокола, которая будет рассмотрена медицинским монитором для утверждения до участия в исследовании.

Пациенты, признанные исследователем и медицинским монитором подходящими, перейдут к исходному визиту исследования.

Пациенты, у которых результаты ECG или лабораторных анализов выходят за пределы референтного нормального диапазона, которые исследователь считает клинически значимыми и которые могут подвергнуть пациента более высокому риску участия в исследовании, не будут включены в исследование.

7.1.2. Исходный визит (день 1)

Исходный визит (день 1) должен состояться утром. Выполняют следующие процедуры:

Перед введением дозы:

1. Обзор критериев включения/исключения.
2. Основные показатели жизнедеятельности измеряются и записываются.
3. Вес и рост измеряются и записываются.
4. Выполняется ECG в 12 отведениях в состоянии покоя (до введения дозы).
5. Анализ мочи на беременность проводится только пациентам детородного возраста.
6. Лицо, осуществляющее уход, опрашивают относительно нежелательных явлений, сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и любых нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.
7. Следующие оценки завершены (CMAI и NPI должны быть проведены до CGIS-возбуждение):

- CMAI
- NPI
- CGIS-возбуждение
- EQ-5D-5L
- RUD-Lite
- MMSE
- ESS (только для пациентов с оценкой MMSE $\geq$ 10 при исходном уровне)
- S-STS

Пациенты перейдут к исходному визиту после того, как будет определено, что они удовлетворяют всем критериям включения и ни одному из критериев исключения (на основе скрининга и исходных оценок, описанных выше), и им будет присвоен номер набора блистерных карт через IWRS.

После введения дозы:

1. Выполняется ECG в 12 отведениях в состоянии покоя (через 1-1,5 часа после введения дозы).
2. Лицо, осуществляющее уход, опрашивается относительно AE.
3. Выдают дневник пациента и блистерную карту (1-недельная блистерная карта)

7.1.3. Визит 2 (день 8 ± 3-дневное окно)

Визит 2 (день 8) должен происходить утром до введения утренней дозы исследуемого препарата. Выполняют следующие процедуры:

Перед введением дозы:

1. Основные показатели жизнедеятельности измеряются и записываются.

2. Лицо, осуществляющее уход, опрашивают относительно нежелательных явлений, сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и любых нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

3. Выполняется ECG в 12 отведениях в состоянии покоя (до введения дозы).

4. Следующие оценки завершены (CMAI и NPI должны быть проведены до CGIS-возбуждение и CGIC-возбуждение):

- CMAI
- NPI
- CGIS-возбуждение
- CGIC-возбуждение

5. Зарегистрируйте визит исследования в IWRS, и пациенту будет присвоен номер набора блистерных карт (1-недельная блистерная карта).

После введения дозы:

1. Выполняется ECG в 12 отведениях в состоянии покоя (через 1-1,5 часа после введения дозы).

2. Образцы крови и мочи берутся для оценки фармакокинетики (через 1-4 часа после введения дозы).

3. Образец крови берется для генотипирования CYP2D6.

4. Образец крови берется для оценки биомаркера β-амилоида.

5. Неиспользованный исследуемый препарат учитывается для соблюдения комплаентности, и выдается новая блистерная карта (1-недельная блистерная карта).

6. Дневник пациента проверяется на соответствие требованиям и возвращается пациенту.

7.1.4. Визит 3 (день 15 ± 3-дневное окно)

Визит 3 (день 15) должен состояться утром. Утреннюю дозу исследуемого препарата можно вводить дома в любое время до визита; время введения дозы должно быть отмечено пациентом/лицом, осуществляющим уход.

При визите 3 выполняют следующие процедуры:

1. Основные показатели жизнедеятельности измеряются и записываются.

2. Лицо, осуществляющее уход, опрашивают относительно нежелательных явлений, сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и любых нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

3. Следующие оценки завершены (CMAI и NPI-AA должны быть проведены до CGIS-возбуждение и CGIC-возбуждение):

• CMAI

• NPI-AA

• CGIS-возбуждение

• CGIC-возбуждение

4. Зарегистрируйте визит исследования в IWRS, и пациенту будет присвоен номер набора блистерных карт (2-недельная блистерная карта).

5. Неиспользованный исследуемый препарат учитывается для соблюдения комплаентности, и выдается новая блистерная карта (2-недельная блистерная карта).

6. Дневник пациента проверяется на соответствие требованиям и возвращается пациенту.

7.1.5. Визит 4 (день 29 ± 3-дневное окно)

Визит 4 (день 29) должен состояться утром. Утреннюю дозу исследуемого препарата можно вводить дома в любое время до визита в клинику; время введения дозы должно быть отмечено пациентом/лицом, осуществляющим уход.

При визите 4 выполняют следующие процедуры:

1. Основные показатели жизнедеятельности измеряются и записываются.

2. Лицо, осуществляющее уход, опрашивают относительно нежелательных явлений, сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и любых нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

3. Следующие оценки завершены (CMAI и NPI-AA должны быть проведены до CGIS-возбуждение и CGIC-возбуждение):

• CMAI

• NPI-AA

• CGIS-возбуждение

• CGIC-возбуждение

4. Зарегистрируйте визит исследования в IWRS, и пациенту будет присвоен номер набора блистерных карт (2-недельная блистерная карта).

5. Неиспользованный исследуемый препарат учитывается для соблюдения комплаентности, и выдается новая блистерная карта (2-недельная блистерная карта).

6. Дневник пациента проверяется на соответствие требованиям и возвращается пациенту.

7.1.6. Визит 5 (день 43 ± 3-дневное окно)

Визит 5 (день 43) должен происходить утром до введения утренней дозы исследуемого препарата. При визите 5 выполняют следующие процедуры.

Перед введеним дозы:

1. Образец крови берется для лабораторных оценок безопасности и фармакокинетических оценок.

Следующие процедуры могут быть выполнены в любое время:

1. Основные показатели жизнедеятельности измеряются и записываются.

2. Лицо, осуществляющее уход, опрашивают относительно нежелательных явлений, сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и любых нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

3. Выполняется ECG в 12 отведениях в покое (в любое время во время этого визита).

4. Следующие оценки завершены (CMAI и NPI должны быть проведены до CGIS-возбуждение и CGIC-возбуждение):

- CMAI
- NPI
- CGIS-возбуждение
- CGIC-возбуждение

5. Зарегистрируйте визит исследования в IWRS, и пациенту будет присвоен номер набора блистерных карт (2-недельная блистерная карта).

6. Неиспользованный исследуемый препарат учитывается для соблюдения комплаентности, и выдается новая блистерная карта (2-недельная блистерная карта).

7. Дневник пациента проверяется на соответствие требованиям и возвращается пациенту.

7.1.7. Визит 6 (день 57 ± 3-дневное окно)

Визит 6 (день 57) должен состояться утром. Утреннюю дозу исследуемого препарата можно вводить дома в любое время до визита в клинику; время введения дозы должно быть отмечено пациентом/лицом, осуществляющим уход.

При визите 6 выполняют следующие процедуры:

1. Основные показатели жизнедеятельности измеряются и записываются.

2. Лицо, осуществляющее уход, опрашивают относительно нежелательных явлений, сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и любых нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

3. Следующие оценки завершены (CMAI и NPI-AA должны быть проведены до CGIS-возбуждение и CGIC-возбуждение):

- CMAI
- NPI-AA
- CGIS-возбуждение
- CGIC-возбуждение

4. Зарегистрируйте визит исследования в IWRS, и пациенту будет присвоен номер набора блистерных карт (2-недельная блистерная карта).

5. Неиспользованный исследуемый препарат учитывается для соблюдения комплаентности, и выдается новая блистерная карта (2-недельная блистерная карта).

6. Дневник пациента проверяется на соответствие требованиям и возвращается пациенту.

7.1.8. Визит 7 (день 71 ± 3-дневное окно)

Визит 7 (день 71) должен состояться утром. Утреннюю дозу исследуемого препарата можно вводить дома в любое время до визита в клинику; время введения дозы должно быть отмечено пациентом/лицом, осуществляющим уход.

При визите 7 выполняют следующие процедуры:

1. Основные показатели жизнедеятельности измеряются и записываются.

2. Лицо, осуществляющее уход, опрашивают относительно нежелательных явлений, сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и любых нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

3. Образец крови берется для оценки фармакокинетики (в любое время во время этого визита).

4. Следующие оценки завершены (CMAI и NPI должны быть проведены до CGIS-возбуждение и CGIC-возбуждение):

- CMAI
- NPI
- CGIS-возбуждение
- CGIC-возбуждение

5. Зарегистрируйте визит исследования в IWRS, и пациенту будет присвоен номер набора блистерных карт (2-недельная блистерная карта).

6. Неиспользованный исследуемый препарат учитывается для соблюдения комплаентности, и выдается новая блистерная карта (2-недельная блистерная карта).

7. Дневник пациента проверяется на соответствие требованиям и возвращается пациенту.

7.1.9. Визит 8 (день 85 ± 3-дневное окно) / преждевременное прекращение

Визит 8 (день 85/ET) должен состояться утром. Утреннюю дозу исследуемого препарата можно вводить дома в любое время до визита в клинику; время введения дозы должно быть отмечено пациентом/лицом, осуществляющим уход.

Пациенты, которые выбывают из исследования до завершения исследования, должны пройти процедуры исследования, перечисленные для визита 8/ET в течение 48 часов после введения последней дозы исследуемого препарата.

При визите 8 (или ET) выполняют следующие процедуры:

1. Основные показатели жизнедеятельности измеряются и записываются.

2. Вес измеряется и записывается.

3. Выполняется физикальное и неврологическое обследование.

4. Лицо, осуществляющее уход, опрашивают относительно нежелательных явлений, сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и любых нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

5. Выполняется ECG в 12 отведениях в покое (в любое время во время этого

визита).

6. Образцы крови и мочи собираются для лабораторных оценок безопасности.

7. Анализ мочи на беременность проводится только женщинам детородного возраста.

8. Следующие оценки завершены (CMAI и NPI должны быть проведены до CGIS-возбуждение и CGIC-возбуждение):

- CMAI
- NPI
- CGIS-возбуждение
- CGIC-возбуждение
- EQ-5D-5L
- RUD-Lite
- MMSE
- ESS (только для пациентов с оценкой MMSE $\geq$ 10 при исходном уровне)
- S-STS

9. Зарегистрируйте визит исследования в IWRS.

10. Любой неиспользованный исследуемый препарат возвращается и учитывается в соответствии с требованиями.

11. Дневник пациента проверяется на соответствие.

12. Любое ранее сообщенное и еще не разрешенное AE, а также любое новое AE, о котором сообщалось во время этого визита, находятся под наблюдением в течение 30 дней после введения последней дозы исследуемого препарата.

Лица, осуществляющие уход, и пациенты проинструктированы вернуться в клинику для последующего визита через 30 дней после введения последней дозы исследуемого препарата.

7.1.10. Визит последующего наблюдения (через 30 дней после введения последней дозы; + 7-дневное окно)

Визит последующего наблюдения должен состояться через 30 дней. (+ 7-дневное окно) после введения последней дозы исследуемого препарата.

Выполняют следующие процедуры:

1. Лицо, осуществляющее уход, опрашивают относительно нежелательных явлений, сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и любых нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

2. Проводятся следующие оценки:

- CMAI (завершено первым)
- CGIS-возбуждение

8. Статистический анализ

8.1. Популяции для анализа

Для этого исследования определяют следующие популяции для анализа:

• Включенные: все пациенты, включенные в это исследование.

• Рандомизированные: все пациенты, которые рандомизированы для участия в этом исследовании.

• Безопасность: все пациенты, рандомизированные в этом исследовании и принявшие по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата.

• Эффективность: все пациенты в рандомизированной популяции, которые принимают по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата, имеют исходный общий балл по шкале CMAI и по меньшей мере 1 оценку общего балла по шкале CMAI после исходного уровня.

Как правило, исходный уровень конечной точки эффективности определяется как последнее наблюдение конечной точки перед рандомизацией пациента.

Основная совокупность данных для всех анализов эффективности основан на ITT-популяции, которая определена в приведенном выше анализе эффективности. Как описано ниже, для обработки отсутствующих данных и ограничений, налагаемых различными типами анализов (например, изменение исходного уровня), для анализа эффективности используются совокупности данных, полученные из ITT-популяции.

8.2. Анализ эффективности

8.2.1. Анализ первичных конечных точек эффективности

Первичной конечной точкой эффективности является изменение общего балла по шкале CMAI по сравнению с исходным уровнем до конца оценки периода эффективности. Изменение общего балла по шкале CMAI от исходного уровня до конца оценки периода эффективности анализируется с использованием анализа MMRM с помощью неструктурированной дисперсионно-ковариационной структуры (UN). Модель будет включать в себя фиксированные условия классового эффекта для лечения, исследовательского центра, исходного сопутствующего применения антипсихотических лекарственных препаратов (да/нет), недели визита и периода взаимодействия лечения по неделям визита, и будет включать в себя период взаимодействия исходных значений общего балла по шкале CMAI и балла по шкале NPI-AA по неделям визита в качестве ковариации. В модель включены все запланированные визиты после исходного уровня в течение периода двойного слепого лечения.

8.2.2. Анализ ключевых вторичных конечных точек эффективности

Переменной ключевой вторичной конечной точки эффективности является изменение по шкале CGI-S по сравнению с исходным уровнем до конца анализа периода эффективности, связанного с возбуждением. Он анализируется с помощью той же статистической методологии, что и для анализа переменной первичной конечной точки эффективности.

8.2.3. Анализ других конечных точек эффективности

Другие переменные конечных точек эффективности включают следующее:

• Изменение по сравнению с исходным уровнем по сравнению с каждым визитом исследования в период эффективности общего балла по шкале CMAI

• Изменение балла по шкале CGIS-возбуждение по сравнению с исходным уровнем по сравнению с каждым визитом исследования в период эффективности

• Балл по шкале CGIC-возбуждение при каждом визите исследования в периоде оценки эффективности

• Изменение по сравнению с исходным уровнем по сравнению с каждым визитом исследования в период эффективности балла по шкале NPI-AA

• Изменение по сравнению с исходным уровнем по сравнению с каждым визитом исследования в период эффективности общего балла по шкале NPI

• Частота ответа по шкале CMAI при каждом визите в рамках исследования в период оценки эффективности, где ответ определяется как снижение общего балла по шкале CMAI на ≥ 30% по сравнению с исходным уровнем

• Частота ответа по шкале CMAI при каждом визите в рамках исследования в период оценки эффективности, где ответ определяется как снижение общего балла по шкале CMAI на ≥ 50% по сравнению с исходным уровнем

• Изменение по сравнению с исходным уровнем по сравнению с каждым визитом исследования в период эффективности общего балла по шкале EQ-5D-5L

• Изменение по сравнению с исходным уровнем по сравнению с каждым визитом исследования в период эффективности балла по шкале RUD-Lite

Изменение по сравнению с исходным уровнем оценивают с использованием той же модели MMRM, которая описана в первичном анализе.

Изменение по сравнению с исходным уровнем для конечных точек с одной оценкой после исходного уровня оценивают с использованием анализа ковариации (ANCOVA) с исходным значением, исследовательским центром и исходным сопутствующим применением антипсихотических средств (да/нет) в виде ковариаты, а лечение в виде главного фактора.

Переменные ответа оценивают с помощью общего ассоциативного теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (CMH), контролирующего в анализе переноса последнего наблюдения (LOCF) для места исследования и исходного сопутствующего применения антипсихотических средств (да/нет). Анализ ОС не будет учитывать факторы стратификации.

Балл по шкале CGIC-возбуждение оценивают с помощью теста различия средних значений ряда Кохрана-Мантеля-Хензеля (ван Элтерн) с учетом исследовательского центра и исходного сопутствующего применения антипсихотических средств (да/нет) в анализе LOCF. Анализ ОС не будет учитывать факторы стратификации.

8.3. Анализ безопасности

8.3.1. Данные электрокардиограммы

Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем суммируется по группам лечения и визиту. Частота клинически значимых изменений рассчитывается для параметров ECG и суммируется по группам лечения и визиту.

Анализ данных QT и скорректированного интервала QT (QTc) из 3

последовательных комплексов (представляющих 3 последовательных удара сердца) измеряют для определения средних значений. Используются следующие поправки QT:

• QTcF представляет собой длину интервала QT, скорректированную на частоту сердечных сокращений по формуле Фридерициии: QTcF=QT/(RR)0,33

Итоги подводятся по визиту.

Приложение 1. Запрещенные сопутствующие лекарственные препараты

Пациенты, которые в настоящее время принимают или принимали какие-либо из следующих типов лекарственных препаратов в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до исходного визита, не имеют права на участие в исследовании. В отношении сопутствующих психотропных лекарственных препаратов (выделено курсивом) см. таблицу 3 для получения информации о продолжительности вымывания до визита скрининга.

Список запрещенных сопутствующих лекарственных препаратов включает без ограничения следующее:

A. Некоторые лекарственные препараты, которые могут повышать уровень Q (исключение не включает лекарственные препараты для местного применения, если они не применяются под окклюзионной повязкой или другими методами, предназначенными для увеличения системной абсорбции):

• амиодарон

• противогрибковые препараты (например, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол)

• ингибиторы карбоангидразы (сильные ингибиторы запрещены, разрешен *топирамат*)

• циметидин

• делавирдин

• дилтиазем

• макролидные антибиотики (например, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, рокситромицин, телитромицин)

• мексилетин

• *нефазодон*

• ингибиторы протеазы (например, ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, ритонавир, саквинавир)

• ранолазин

• верапамил

B. Некоторые лекарственные препараты, которые могут повышать уровень в плазме крови при совместном введении с Q:

• *атомоксетин*

• *трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин, амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, нортриптилин, протриптилин)*

C. Лекарственные препараты, которые относятся к Q:

• мефлохин

• хинидин

• хинин

D. Ингибиторы моноаминоксидазы (могут повышать риск серотонинового синдрома)

E. Сильные индукторы CYP3A4, которые могут снижать уровни DM или Q в плазме крови:

• апалутамид

• *карбамазепин*

• дексаметазон

• энзалутамид

• *фосфенитоин*

• люмакафтор

• митотан

• *пентобарбитал*

• *фенобарбитал*

• *фенитоин*

• *примидон*

• рифампицин

• рифамицин

• рифаксимин

• зверобой продырявленный

F. Определенные лекарственные препараты, которые могут быть назначены для лечения возбуждения или по другим показаниям:

• *фенотиазины (например, хлорпромазин, флуфеназин, левомепромазин, метотримепразин, мезоридазин, пенцианзин, перфеназин, прохлорперазин, промазин, тиоридазин, тиотиксен, трифлуоперазин, трифлупромазин)*

• *типичные антипсихотические средства (например, дроперидол, галоперидол, локсапин, молиндон, пимозид, зуклопентиксол)*

G. Лекарственные препараты, содержащие декстрометорфан (безрецептурные**[OTC] и рецептурные)**

<u>Пример 2</u>

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое с параллельным дизайном исследование фазы 3 для оценки эффективности, безопасности и переносимости AVP-786 (дедекстрометорфана гидробромида [d6-DM]/хинидина сульфата [Q]) для лечения возбуждения у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа

Список сокращений, используемых в примере 2

Сокращение	Определение
AA	Ассоциация болезни Альцгеймера

Сокращение	Определение
AE	Нежелательное явление
AD	Болезнь Альцгеймера
ADCS	Совместное исследование болезни Альцгеймера
ADWG	Рабочая группа по определению возбуждения
ALT/SGPT	Аланинаминотрансфераза/глутамин-пировиноградная трансаминаза сыворотки крови
AST/SGOT	Аспартатаминотрансфераза/глутамин-оксалоуксусная трансаминаза сыворотки крови
BID	Два раза в день
BP	Кровяное давление
BUN	Азот мочевины крови
CD-ROM	Компакт-диск с постоянной памятью
CFR	Свод федеральных правил
Cit AD	Исследование циталопрама при возбуждении при болезни Альцгеймера
CGIC	Общее клиническое впечатление об изменении
CGIS-возбуждение	Шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания для возбуждения
CK	Креатинкиназа
CMAI	Опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда
ЦНС	Центральная нервная система
CRO	Контрактная исследовательская организация
CSDD	Корнельская шкала депрессии при деменции
CYP	Цитохром P450
d6-DM	Дейтерированный (d6)-декстрометорфана гидробромид (или в форме свободного основания)
DM	Декстрометорфана гидробромид (или в форме свободного основания)
DMP	План управления данными
DSMB	Совет по мониторингу и безопасности данных
DSM-IV-TR	Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам
EC	Комитет по этике

Сокращение	Определение
ECDEU	Группа ранней клинической оценки лекарственных средств
ECG	Электрокардиограмма
eCRF	Электронная индивидуальная регистрационная карта
EDC	Электронная система регистрации данных
EP	Европейская фармакопея
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimension 5-Level
EQ VAS	Визуальная аналоговая шкала EuroQol
ESS	Шкала сонливости Эпворта
EU	Европейский Союз
FDA	US Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США
GCP	Надлежащая клиническая практика
GGT	Гамма-глутаминтрансфераза
GMP	Надлежащая производственная практика
HbA1c	Гликозилированный гемоглобин
HR	Частота сердечных сокращений
ICF	Форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
IP	Исследуемый препарат
IPA	Международная психогериатрическая ассоциация
IRB	Институциональный наблюдательный совет
ITT	Совокупность для намеренного лечения
IWRS	Интерактивная система веб-связи
LDH	Лактатдегидрогеназа
LOCF	Метод переноса данных последнего наблюдения вперед
MAOI	Ингибитор моноаминоксидазы
MedDRA	Медицинский словарь терминологии для регуляторной деятельности
mITT	Модифицированная совокупность для намеренного лечения
MM	Медицинский монитор
MMRM	Многократные измерения модели смешанных эффектов
MMSE	Краткий опросник психического состояния
MS	Рассеянный склероз

Сокращение	Определение
NF	Национальный формуляр
NIA	Национальный институт старения
NPI	Нейропсихиатрический опросник
NPI-NH	Нейропсихиатрический опросник - версия для домов престарелых
OTC	Без рецепта
PBEF	Форма воздействия при беременности и кормлении грудью
PGIC	Общее впечатление пациента об изменении
ФК	Фармакокинетика
PR	Интервал P-R на записи ECG
Q	Хинидина сульфат (или в форме свободного основания)
QRS	Комплекс Q-R-S на записи ECG
QT	Интервал QT на записи ECG
QTc	Интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений
QTcF	Интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений по формуле Фридериции
RBC	Эритроцит
SAE	Серьезное нежелательное явление
SAP	План статистического анализа
SNRI	Ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина
SOC	Класс систем органов
SSRI	Селективный ингибитор обратного захвата серотонина
S-STS	Шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана
T3	Трийодтиронин
T4	Тироксин
TEAE	Нежелательное явление, возникающее при лечении
TSH	Тиреотропный гормон
TUG	Тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени
UK	Соединенное Королевство
США	Соединенные Штаты Америки
USP	Фармакопея США
WBC	Лейкоцит

Название: Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое с параллельным дизайном исследование фазы 3 для оценки

эффективности, безопасности и переносимости AVP-786 (дедекстрометорфана гидробромида [d6-DM]/хинидина сульфата [Q]) для лечения возбуждения у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа.

Цели исследования

Первичная цель состоит в том, чтобы:

• Оценить эффективность, безопасность и переносимость AVP-786 по сравнению с плацебо для лечения возбуждения у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа.

Вторичные цели заключаются в следующем:

• Оценить эффекты AVP-786 по сравнению с плацебо в отношении нейропсихиатрических симптомов

• Оценить эффекты AVP-786 по сравнению с плацебо в отношении общих оценок тяжести и нормализации возбуждения

• Оценить эффекты AVP-786 по сравнению с плацебо в отношении качества жизни.

Исследуемая популяция

Состояние/заболевание: пациенты с возбуждением, вторичным по отношению к деменции альцгеймеровского типа. Диагноз вероятной болезни Альцгеймера будет основываться на '2011 Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease', выпущенных рабочими группами Национального института старения (NIA) и Ассоциации болезни Альцгеймера (AA).Диагностика возбуждения будет основываться на предварительном согласованном определении возбуждения. у пациентов с когнитивными расстройствами, разработанными Рабочей группой по определению возбуждения Международной психогериатрической ассоциации (IPA).

Ключевые критерии включения: пациенты с клинически значимыми умеренным/тяжелым возбуждением во время скрининга и за по меньшей мере 2 недели до рандомизации, которое мешает распорядку дня и для которого, по мнению исследователя, показано назначение лекарственного препарата. Для участия в исследовании требуется иметь балл ≥ 4 (средней степени тяжести) по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания для возбуждения (CGIS-возбуждение) при скрининге и исходном уровне.

Ключевые критерии исключения: пациенты с деменцией преимущественно неальцгеймеровского типа (например, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, болезнь Паркинсона, деменция, вызванная приемом психоактивных веществ) и пациенты с симптомами возбуждения, которые не являются вторичными по отношению к заболеванию альцгеймеровского типа (например, вторичными по отношению к боли, другому психическому нарушению или делирию) не подходят для включения в исследование.

Полный перечень критериев включения/исключения представлен в других разделах в этом примере.

Схема исследования

Структура: это многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-

контролируемое исследование с параллельным дизайном фазы 3.

*Продолжительность:*пациенты будут включены в исследование в течение примерно 16 недель; с 4-недельным периодом скрининга и 12-недельным периодом лечения.

Окончание исследования: окончание исследования определяется как «последний визит последнего пациента»; который является датой последнего визита или обследования последнего пациента (либо для терапевтических целей, либо для целей последующего наблюдения, включая последующий телефонный звонок).

Исследуемое лечение: исследуемым препаратом является AVP-786 (дедекстрометорфана гидробромид [d6-DM]/хинидина сульфат [Q]). В исследовании будут использованы три дозы AVP-786, d6-DM 18 мг/Q 4,9 мг, d6-DM 28 мг/Q 4,9 мг и d6-DM 42,63 мг/Q 4,9 мг, далее обозначаемые AVP-786-18/4,9, AVP-786-28/4,9 и AVP-786-42,63/4,9 соответственно.

*Контроль:*Капсулы плацебо, идентичные внешнему виду исследуемого лекарственного препарата, будут использоваться в качестве контроля.

Рандомизация/стратификация: подходящие пациенты будут рандомизированы для участия в исследовании либо в группу AVP-786-28/4,9, AVP-786-42,63/4,9, либо группу плацебо. Рандомизация будет стратифицирована по сопутствующему применению антипсихотических препаратов (да или нет) и исследовательскому центру.

Схема введения дозы: подходящие пациенты будут случайным образом распределены во время исходного визита для получения AVP-786 или соответствующих капсул плацебо. Исследуемый лекарственный препарат будет вводиться перорально два раза в день (BID, по 1 капсуле утром и 1 капсуле вечером с интервалом примерно 12 часов) на протяжении всего исследования.

• Пациенты, рандомизированные в группу AVP-786-28/4,9, начнут с введения AVP-786-18/4,9 один раз в день утром и плацебо вечером в течение первых 7 дней исследования. С дня 8 пациенты будут получать AVP-786-18/4,9 BID в течение 14 дней. С дня 22 пациенты будут получать AVP-786-28/4,9 BID в течение оставшихся 9 недель исследования. Если исследователь сочтет это необходимым, однократное снижение дозы до AVP-786-18/4,9 будет разрешено после визита 3 и до визита 4 включительно (т.е. от дня 23 до дня 43), и пациент останется при более низкой дозе исследуемого препарата в течение оставшейся продолжительности исследования. Пациентам, которым требуется коррекция дозы между визитами в рамках исследования, потребуется незапланированный визит для оценки безопасности.

• Пациенты, рандомизированные в группу AVP-786-42,63/4,9, начнут с введения AVP-786-28/4,9 один раз в день утром и плацебо вечером в течение первых 7 дней исследования. С дня 8 пациенты будут получать AVP-786-28/4,9 BID в течение 14 дней. С дня 22 пациенты будут получать AVP-786-42,63/4,9 BID в течение оставшихся 9 недель исследования. Если исследователь сочтет это необходимым, однократное снижение дозы до AVP-786-28/4,9 будет разрешено после визита 3 и до визита 4 включительно (т.е. от

дня 23 до дня 43), и пациент останется при более низкой дозе исследуемого препарата в течение оставшейся продолжительности исследования. Пациентам, которым требуется коррекция дозы между визитами в рамках исследования, потребуется незапланированный визит для оценки безопасности.

• Пациенты, рандомизированные для получения плацебо, будут получать плацебо BID в течение 12-недельного периода лечения.

Оценки и визиты

Пациенты будут осуществлять визиты в клинику при скрининге, при исходном уровне (день 1) и при визите 2 (день 8), визите 2.1 (день 15), визите 3 (день 22), визите 4 (день 43), визите 5 (день 64) и визите 6 (день 85). Пациенты, прекратившие лечение досрочно, будут получать ежедневные телефонные звонки в течение 5 дней подряд после визита по поводу досрочного прекращения (ET), чтобы узнать об их общем самочувствии, и им будет предложено вернуться в клинику для последующего визита через 30 дней после введения последней дозы исследуемого препарата для отдельных оценок безопасности и эффективности. Последующие телефонные звонки для анализа безопасности будут выполнять в день 29 и день 71. Процедуры исследования будут выполнять при каждом визите, как указано в графике оценок и визитов (таблица 4).

Показатели ответов

Эффективность

Первичный показатель эффективности: первичная эффективность будет оцениваться с использованием опросника возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI).

Вторичный показатель эффективности: шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания для возбуждения (CGIS-возбуждение)

Другие показатели эффективности: домен возбуждения/агрессии по шкале NPI, балл дистресса лица, осуществляющего уход, домена возбуждения/агрессия по шкале NPI, домен аберрантного двигательного поведения по шкале NPI, домен раздражительности/лабильности по шкале NPI, общее впечатление пациента об изменении (балл по шкале PGIC лицом, осуществляющим уход), общий балл по шкале NPI и EuroQol 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L).

Для согласованности оценок оценки должны выполняться одним и тем же оценщиком на протяжении всего исследования. Следующие шкалы должны оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите: CMAI, NPI и CGIS-возбуждение.

Фармакокинетика

Будут измерять концентрации d6-DM, его метаболитов и Q в плазме крови.

Безопасность и переносимость

Безопасность и переносимость AVP-786 будут оценивать по зарегистрированным нежелательным явлениям (AE), физическим и неврологическим обследованиям, показателям жизнедеятельности, клиническим лабораторным исследованиям, электрокардиограммам в 12 отведениях (ECG) в состоянии покоя, шкале отслеживания суицидальности Шихана (S-STS), краткому опроснику психического состояния (MMSE) и

шкале сонливости Эпворта (ESS).

Тесты на беременность будут проводиться для женщин детородного возраста.

Общие статистические методы и типы анализа

Популяции для анализа

Будут использованы три популяции для анализа; модифицированная совокупность для намеренного лечения (mITT), совокупность для намеренного лечения (ITT) и совокупность для анализа безопасности. Популяция mITT включает всех пациентов, рандомизированных в исследовании, которые прошли хотя бы одну оценку эффективности после исходного уровня, и будет использоваться для всех анализов эффективности. Пациенты из популяции mITT будут включены в группу лечения, в которую они были рандомизированы, независимо от полученного лечения. Популяция ITT включает всех рандомизированных пациентов в исследовании и будет использоваться для исследовательского анализа эффективности. Популяция для анализа безопасности включает всех пациентов, получавших исследуемое лечение, и будет использоваться для всех анализов безопасности. Пациенты будут включены в группу лечения на основании фактического лечения.

Анализы эффективности

Первичной конечной точкой эффективности является изменение общего балла по шкале CMAI по сравнению с исходным уровнем до недели 12 (день 85). Сравнения основного лечения (AVP-786-42,63/4,9 по сравнению с плацебо и AVP-786-28/4,9 по сравнению с плацебо) будет выполняться с использованием линейной модели смешанных эффектов повторных измерений (MMRM) с фиксированными эффектами для лечения, визита, взаимодействия лечения в зависимости от визита, взаимодействия исходного уровня в зависимости от визита и исходных ковариатов, которые включают исходное значение и другие факторы по мере необходимости. Будет использоваться неструктурированная ковариационная модель. Кроме того, первичная конечная точка также будет проанализирована с отсутствующими данными, импутированными другими статистическими методами, такими как множественное импутирование. Детали будут предварительно указаны в плане статистического анализа (SAP).

Вторичные и другие конечные точки эффективности включают изменение от исходного уровня до недели 12 (день 85) для следующих показателей эффективности: CGIS-возбуждение, балл домена возбуждение/агрессия по шкале NPI и балл дистресса для лица, осуществляющего уход, балл домена *абберантного двигательного поведения по шкале NPI,* балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI, PGIC, общий балл по шкале NPI и EQ-5D-5L.

Таблица 4: График оценок и визитов

Процедура	Визит:	Скрининг[1]	Исходный уровень	Визит 2[1]	Визит 2.1[1]	Визит 3[1,17]	Телефонный звонок[1,2]	Визит 4[1,17]	Визит 5[1]	Телефонный звонок[1,2]	Визит 6[1,4] /ЕТ[3]	Визит последующего наблюдения[3]
	День исследования:	День от -28 до -1	День 1	День 8	День 15	День 22	День 29	День 43	День 64	День 71	День 85	30 дней после введения дозы
	Конец недели исследования:	Неделя от -4 до -1		Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 9	Неделя 10	Неделя 12	
Получение подписанной формы информированного согласия		X										
Медицинский анамнез		X										
Изучение приемлемости		X[5]	X									
Рандомизация			X									
Физикальное и неврологическое обследование		X									X	
Основные		X	X[6]	X	X	X		X	X		X[6]	

показатели жизнедеятельности, рост и вес										
CGIS-возбуждение	X	X					X			X	
Оценка риска падений (рабочий лист и тест TUG)	X										
ECG[8]	X[7]	X		X	X		X	X		X	
AE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Предыдущие и сопутствующие лекарственные препараты, немедикаментозные средства терапии, и немедикаментозные мероприятия при возбуждении	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MMSE	X	X								X	
CMAI	X	X	X	X	X		X	X		X	X
NPI	X[9]	X	X[9]	X[9]	X		X	X		X	
CSDD	X										

Таблица 4: График оценок и визитов (продолжение)

Процедура	Визит:	Скрининг[1]	Исходный уровень	Визит 2[1]	Визит 2.1[1]	Визит 3[1,17]	Телефонный звонок[1,2]	Визит 4[1,17]	Визит 5[1]	Телефонный звонок[1,2]	Визит 6[1,4] /ЕТ[3]	Визит последующего наблюдения[3]
	День исследования:	День от -28 до -1	День 1	День 8	День 15	День 22	День 29	День 43	День 64	День 71	День 85	30 дней после введения дозы
	Конец недели исследования:	Неделя от -4 до -1		Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 9	Неделя 10	Неделя 12	
EQ-5D-5L[10]			X					X			X	
PGIC[11]								X			X	
ESS[12]			X					X			X	
S-STS		X	X	X	X	X		X	X		X	X
Введение утренней дозы исследуемого лекарственного препарата в клинике[13]			X									
Биохимический анализ крови, общий анализ крови, и анализ мочи		X[14]				X		X	X		X[14]	
Тест мочи на беременность[15]		X	X					X			X	

Образец крови для ФК анализа[16]		X					X	X		X	
Образец крови для анализа CYP2D6		X									
Выдача исследуемого препарата и дневника пациента[17, 18]		X			X		X	X			
Изучение и возврат неиспользованного исследуемого лекарственного препарата и дневника пациента			X	X	X		X	X		X	

AE=нежелательное явление; CGIS-возбуждение=клиническое общее впечатление о шкале тяжести заболевания для возбуждения; CMAI=опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда; CSDD=Корнельская шкала депрессии при деменции; ECG=электрокардиограмма; EQ-5D-5L=EuroQol 5-Dimension 5-Level; ESS=шкала сонливости Эпворта; ET=досрочное прекращение; MMSE=краткий опросник психического состояния; NPI=невропсихиатрический опросник; PGIC=общее впечатление пациента об изменении, оцененное лицом, осуществляющим уход; фармакокинетика; S-STS=шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана; TUG=тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени

Примечание: когда это возможно, каждый пациент и лицо, осуществляющее уход, должны иметь шкалы оценок, которые на протяжении всего исследования применялись одними и теми же оценщиками для обеспечения согласованности оценок. Следующие шкалы должны оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите: CMAI, NPI и CGIS-возбуждение.

1 Визиты исследования имеют интервал ± 3 дня, за исключением скрининга (от дня -28 до дня -1), визита 2 (день 8) и телефонных звонков. Скрининг (от дня -28 до дня -1), визит 2 (день 8) и телефонные звонки (исключая последующие телефонные звонки для

пациентов с ЕТ) имеют +3-дневное окно. Период скрининга может быть продлен после обсуждения с медицинским монитором (ММ) и его одобрения.

2 Телефонный звонок должен быть сделан пациенту/лицу, осуществляющему уход, для сбора нежелательных явлений и запросов о применении сопутствующих лекарственных средств.

3 Визит досрочного прекращения для пациентов, которые отказываются от участия до завершения исследования. Пациенты, прекратившие лечение в исследовании досрочно, будут получать ежедневные телефонные звонки в течение 5 дней подряд после визита ЕТ, чтобы узнать об их общем самочувствии, и выполнять визит последующего наблюдения через 30 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного препарата для отдельных оценок безопасности и эффективности.

4 Через 30 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного препарата пациенты получат контрольный телефонный звонок по поводу безопасности. В некоторых регионах пациенты могут иметь право на участие в долгосрочном расширенном исследовании; для этих пациентов повторный телефонный звонок по поводу безопасности через 30 дней после введения последней дозы исследуемого препарата не состоится.

5 Для пациентов, признанных исследователем подходящими, будет заполнена форма протокола о соответствии критериям, которая будет отправлена ММ.

6 Рост следует измерять только во время исходного визита (день 1). Вес следует измерять только при исходном визите (день 1) и визите 6 (день 85).

7 ECG должна быть выполнена в трех повторностях во время визита скрининга (от дня -28 до дня -1).

8 ECG должна быть выполнена до введения дозы и по меньшей мере через 1 час после ее введения при исходном визите (день 1). ECG следует снимать в любое время во время других визитов.

9 Только домен возбуждение/агрессия по шкале NPI следует назначать во время визита скрининга (от дня -28 до дня -1), визита 2 (день 8) и визита 2.1 (день 15).

10 Версия прокси должна быть оценена лицом, осуществляющим уход. Версия без прокси должна оцениваться только пациентами с баллом по шкале MMSE $\geq$ 10 при исходном уровне.

11 PGIC должен быть оценен лицом, осуществляющим уход.

12 ESS должна оцениваться только пациентами с баллом по шкале MMSE $\geq$ 10 при исходном визите (день 1).

13 Утреннюю дозу исследуемого лекарственного препарата следует вводить в клинике во время исходного визита (день 1).

14 Функциональные тесты щитовидной железы (TSH и рефлекторные T3 и T4, если уровень TSH анормальный) должны быть выполнены во время визита скрининга (от дня -28 до дня -1). Тест на гликозилированный гемоглобин (HbA1c) следует проводить во время визита скрининга (от дня -28 до дня -1) и визита 6 (день 85).

15 Анализ мочи на беременность следует проводить только пациентам детородного возраста.

16 Образец крови для ФК анализа следует брать через 1-4 часа после введения дозы во время исходного визита (день 1). Образцы для ФК анализа следует собирать в любое время во время визита 4 (день 43), визита 5 (день 64) и визита 6 (день 85); пациенты/лица, осуществляющие уход, должны записать время введения последних 2 доз до визита в клинику.

17 Пациенты/лица, осуществляющие уход, должны записать время введения последних 2 доз до визита в клинику. Карту-блистер и дневник пациента следует вернуть пациенту/лицу, осуществляющему уход, после проверки на комплаентность.

18 Однократное снижение дозы допускается после визита 3 (день 22) и до визита 4 включительно (день 43). Пациенту необходимо будет вернуться в клинику для незапланированного визита для оценки безопасности.

1. Схема исследования

Это многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 с параллельным дизайном и 12-недельной продолжительностью лечения.

В этом исследовании будет запланировано 8 визитов в клинику, включая визит скрининга, и 2 контрольных телефонных звонка по вопросам безопасности. Пациенты будут осуществлять визиты в клинику при скрининге, при исходном уровне (день 1) и при визите 2 (день 8), визите 2.1 (день 15), визите 3 (день 22), визите 4 (день 43), визите 5 (день 64) и визите 6 (день 85). Последующие телефонные звонки по вопросам безопасности будут сделаны в день 29 (неделя 4) и день 71 (неделя 10). Процедуры исследования будут выполнять при каждом визите, как указано в графике оценок и визитов (таблица 4).

Подходящие пациенты будут случайным образом распределены во время исходного визита для получения AVP-786 или соответствующего плацебо. Исследуемые лекарственный препарат будет вводиться перорально два раза в день с исходного уровня (день 1) до визита 6 (день 85). Пациенты (или лица, осуществляющие уход) должны самостоятельно вводить исследуемый лекарственный препарат во все дни исследования, за исключением применимых дней визита в клинику, когда пациентам будет вводиться утренняя доза исследуемого лекарственного препарата в клинике в присутствии персонала учреждения, независимо от времени суток. Скрининг будет проводиться в течение 4 недель до рандомизации.

После процедур скрининга для оценки критериев включения и исключения подходящие пациенты будут рандомизированы для участия в исследовании либо в группу AVP-786-28/4,9, AVP-786-42,63/4,9, либо группу плацебо. Рандомизация будет стратифицирована по сопутствующему применению антипсихотических препаратов (да или нет) и исследовательскому центру. Исследуемый лекарственный препарат (активное вещество или плацебо) будет вводиться перорально BID (1 капсула утром и 1 капсула

вечером с интервалом примерно 12 часов) в течение всего периода лечения.

Пациенты, рандомизированные в группу AVP-786-28/4,9, начнут с введения AVP-786-18/4,9 один раз в день утром и плацебо вечером в течение первых 7 дней исследования. С визита 2 (день 8) пациенты будут получать AVP-786-18/4,9 BID в течение 14 дней. С визита 3 (день 22) пациенты будут получать AVP-786-28/4,9 BID в течение оставшихся 9 недель исследования. Если исследователь сочтет это необходимым, однократное снижение дозы до AVP-786-18/4,9 будет разрешено после визита 3 и до визита 4 включительно (т.е. от дня 23 до дня 43), и пациент останется при более низкой дозе исследуемого препарата в течение оставшейся продолжительности исследования. Пациентам, которым требуется коррекция дозы между визитами в рамках исследования, потребуется незапланированный визит для оценки безопасности.

Пациенты, рандомизированные в группу AVP-786-42,63/4,9, начнут с введения AVP-786-28/4,9 один раз в день утром и плацебо вечером в течение первых 7 дней исследования. С визита 2 (день 8) пациенты будут получать AVP-786-28/4,9 BID в течение 14 дней. С визита 3 (день 22) пациенты будут получать AVP-786-42,63/4,9 BID в течение оставшихся 9 недель исследования. Если исследователь сочтет это необходимым, однократное снижение дозы до AVP-786-28/4,9 будет разрешено после визита 3 и до визита 4 включительно (т.е. от дня 23 до дня 43), и пациент останется при более низкой дозе исследуемого препарата в течение оставшейся продолжительности исследования. Пациентам, которым требуется коррекция дозы между визитами в рамках исследования, потребуется незапланированный визит для оценки безопасности.

Пациенты, рандомизированные для получения плацебо, будут получать плацебо BID в течение 12-недельного периода лечения.

2. Исследуемая популяция

Пациенты, включенные в это исследование, должны иметь диагноз вероятной болезни Альцгеймера и должны предъявлять клинически значимое умеренное/тяжелое возбуждение, вторичное по отношению к AD.

Диагноз вероятной AD будет основан на ‘2011 Diagnostic Guidelines for Alzheimer’s Disease’, выпущенных рабочими группами Национального института старения (NIA) и Ассоциации болезни Альцгеймера (AA). Эти новые критерии были разработаны на основе обзора критериев NINCDS-ADRDA. Ни AD, ни возбуждение нельзя объяснить бредом, употреблением психоактивных веществ и/или основными психическими нарушениями.

Предварительное согласованное определение возбуждения у пациентов с когнитивными расстройствами, разработанное Рабочей группой по определению возбуждения (ADWG) Международной психогериатрической ассоциации (IPA), используется для отбора пациентов для исследования. Это предлагаемое определение ограничено пациентами с когнитивными нарушениями и требует: Это предлагаемое определение ограничено пациентами с когнитивными нарушениями и требует: (a) доказательства эмоционального дистресса; (b) одного из 3 наблюдаемых видов поведения: чрезмерная двигательная активность, вербальная агрессия или

физическая агрессия; (c) поведение вызывает чрезмерную инвалидность; и (d) поведение не может быть связано исключительно с неоптимальной средой ухода или другим расстройством, таким как психическое заболевание, соматическое заболевание или воздействие вещества.

Подходящие пациенты должны иметь возбуждение (постоянное или часто рецидивирующее) во время скрининга в рамках исследования и в течение по меньшей мере 2 недель до рандомизации, а симптомы возбуждения должны быть достаточно серьезными, чтобы они мешали повседневной жизни и причиняли дискомфорт пациенту и лицу, осуществляющему уход, в течение времени, когда рецептурное лекарственное средство считается показанным, по мнению лечащего врача.

Возбуждение далее будет оцениваться с использованием шкалы CGIS-возбуждение (0-7). Для участия в исследовании требуется балл $\geq$ 4 (умеренное заболевание) при скрининге и исходном уровне.

Подходящие пациенты должны иметь приемлемое и стабильное общее состояние здоровья в соответствии с требованиями протокола исследования и подтвержденное историей болезни, физикальным и неврологическим обследованием, электрокардиограммой (ECG) и клинико-лабораторными исследованиями.

Подходящие пациенты должны иметь лицо, осуществляющее уход, которое может и желает соблюдать все необходимые процедуры исследования, гарантируя, что пациент посещает все визиты в рамках исследования и принимает исследуемый лекарственный препарат в соответствии с инструкциями. Лица, осуществляющие уход, также будут проинструктированы вести дневник исследования, сообщать о любых изменениях в состоянии пациента, включая нежелательные явления, стандарты ухода (например, поселение в доме престарелых), а также сообщать свое впечатление и оценку в отношении исследуемого лечения. Чтобы квалифицироваться как надежный информатор (т.е. лицо, осуществляющее уход), способное оценить изменения в состоянии пациента во время этого исследования, человек должен проводить с пациентом минимум 2 часа в день в течение 4 дней в неделю.

2.1. Критерии включения

1. Мужчины и женщины в возрасте от 50 до 90 лет включительно, на момент предоставления информированного согласия.

2. Диагностика вероятной AD в соответствии с критериями рабочих групп NIA-AA 2011 года. Либо амбулаторные пациенты, либо резиденты дома престарелых или дома престарелых к профессиональным уходом.

3. Пациент имеет клинически значимое умеренное/тяжелое возбуждение во время скрининга и за по меньшей мере 2 недели до исходного уровня, которое мешает распорядку дня и для которого, по мнению исследователя, показано назначение лекарственного препарата.

4. Диагноз возбуждения должен соответствовать предварительному определению возбуждения по шкале IPA.

5. Балл по шкале CGIS-возбуждение ≥ 4 (умеренное заболевание) при скрининге и исходном уровне.

6. Балл по шкале MMSE от 6 до 26 (включительно) при скрининге и исходном уровне.

7. У пациента стабильная сердечная, легочная, печеночная и почечная функции.

8. У пациента стабильная сердечная, легочная, печеночная и почечная функции.

9. Пациент имеет ECG (полученную в течение последнего месяца до исходного уровня и оцененную центральным ридером ECG) без клинически значимых изменений.

10. Пациенты, способные к деторождению и ведущие половую жизнь, должны использовать эффективный метод контроля над рождаемостью за по меньшей мере 1 месяц до исходного уровня, во время участия в исследовании и в течение по меньшей мере 30 дней после введения последней дозы исследуемого препарата. Следует принять во внимание следующее:

• Пациенты, способные к деторождению, должны использовать 2 из следующих мер предосторожности, чтобы свести к минимуму риск неэффективности 1 метода контроля над рождаемостью: вазэктомия, перевязка маточных труб, вагинальная диафрагма, внутриматочная спираль, противозачаточные таблетки, депо-инъекции противозачаточных средств, противозачаточные средства, имплантат, или презерватив со спермицидом, или губка со спермицидом. Периодическое воздержание (например, календарный, овуляционный, симптотермальный, постовуляционный методы), заявление о воздержании на время воздействия исследуемого препарата или абстиненция не являются приемлемыми методами контрацепции.

• Бесплодные пациенты (т.е. перенесшие овариэктомию и и/или гистерэктомию) постменопаузе (определяется как 12 месяцев подряд без менструаций без альтернативной медицинской причины) или практикующие истинное воздержание (когда этот метод соответствует предпочтительному и обычному образу жизни пациентки) освобождаются от этого требования.

• Исключаются пациенты, которые кормят грудью, беременны или планируют забеременеть.

11. Применение лекарственного препарата для лечения AD (например, донепезил, ривастигмин, галантамин, мемантин) разрешено при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 3 месяцев до исходного уровня.

12. Одновременное применение антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI, например, флуоксетин, сертралин, циталопрам), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI, например, венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин), допускается при условии, что доза оставалась стабильной за по меньшей мере 3 месяца до визита скрининга и находится в пределах инструкции-вкладыша для этого лекарственного препарата. Пароксетин, субстрат CYP2D6, разрешен при условии, что доза не превышает 10 мг/день.

13. Одновременное применение снотворных средств перед сном (например,

эсзопиклон, золпидем, залеплон, тразодон) [до 50 мг/день]) для лечения бессонницы в ночное время разрешено при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до исходного уровня и оставалась стабильной на протяжении всего исследования.

14. Пациенты, принимающие в настоящее время разрешенные лекарственные препараты для лечения возбуждения, вторичного по отношению к AD (например, атипичные антипсихотики, буспирон), имеют право на участие в исследовании при условии, что они принимали стабильную дозу в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга и по меньшей мере в течение 1 месяца до исходного уровня. Пациенты, которые в настоящее время принимают стабильные дозы разрешенных антидепрессантов в течение по меньшей мере 3 месяцев до визита скрининга, имеют право на участие.

15. У пациента не должно быть текущих и значительных симптомов депрессивного расстройства, и он должен иметь балл < 10 по Корнельской шкале депрессии при деменции (CSDD) при скрининге.

16. У пациента не должно быть анамнеза или текущих клинических симптомов шизофрении, шизоаффективного расстройства или биполярного расстройства, как это определено в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR).

2.2. Критерии исключения

1. Лицо, осуществляющее уход, не желает или не может, по мнению исследователя, соблюдать инструкции по исследованию.

2. У пациента деменция преимущественно неальцгеймеровского типа (например, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, болезнь Паркинсона, деменция, индуцированная психоактивными веществами).

3. Пациенты с симптомами возбуждения, которые не являются вторичными по отношению к AD (например, вторичными по отношению к боли, другому психическому расстройству или делирию).

4. Пациенты с миастенией (противопоказание для хинидина).

5. Пациенты с полной блокадой сердца, удлинением интервала QTc или *пируэтной желудочковой тахикардией* в анамнезе.

• Скрининг и исходный уровень интервала QT с поправкой на частоту сердечных сокращений с использованием формулы Фридерации (QTcF) > 450 мс для мужчин и > 470 мс для женщин, за исключением случаев желудочковой стимуляции (ECG при скрининге будет основываться на центральном обзоре. Исходная ECG перед введением дозы будет основываться на машинном считывании и оценке исследователя. Если исходный результат машинного считывания ECG QTcF до введения дозы является исключительным, не следует вводить дозу пациенту и следует обратиться к медицинскому монитору)

• Наличие преждевременных желудочковых сокращений (PVC) по оценке центрального ридера и признанию исследователем клинически значимыми

6. Пациенты с любым семейным анамнезом врожденного синдрома удлинения

интервала QT.

7. Пациенты с известной гиперчувствительностью к DM, Q, опиатным препаратам (кодеину и т.д.) или любому другому ингредиенту исследуемого лекарственного препарата.

8. Критерий исключения был удален в поправке 4 к протоколу.

9. Пациенты, которые когда-либо получали DM совместно с Q.

10. Пациенты, которые принимали запрещенные сопутствующие препараты в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до исходного уровня.

11. Пациенты с сопутствующими клинически значимыми или нестабильными системными заболеваниями, которые могут исказить интерпретацию результатов исследования безопасности (например, злокачественное новообразование [за исключением базально-клеточного рака кожи], слабо контролируемый диабет, слабо контролируемая артериальная гипертензия, нестабильное заболевание легких, почек или печени, нестабильная ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия или нестабильный порок сердца). Определенные другие виды неметастатического рака могут быть разрешены. Каждый случай должен оцениваться индивидуально медицинским монитором (ММ).

12. Пациенты, которые в настоящее время участвуют или участвовали в другом интервенционном клиническом исследовании (лекарственное средство или устройство), или для пациентов в Соединенных Штатах Америки, которые признаны «практически достоверными» совпадениями в базе данных субъектов клинических испытаний (база данных CTS) с пациентом, участвовавшим в другом интервенционном исследовании лекарственного средства или устройства в течение 30 дней после исходного уровня.

13. Пациенты с постуральным обмороком в анамнезе или любым необъяснимым обмороком в анамнезе (оценивается в каждом конкретном случае) в течение 12 месяцев от исходного уровня.

14. Пациенты с анамнезом злоупотребления наркотиками и/или алкоголем в течение последнего 1 года.

15. Пациенты, у которых во время исследования был определен высокий неизбежный риск падений на основании клинической оценки, проведенной исследователем.

16. Пациенты с признаками серьезного риска суицида при скрининге или на исходном уровне по шкале отслеживания суицидальности Шихана (S-STS), т.е. с баллом 3 или 4 по любому одному вопросу с 2 по 6 или 11 или с баллом 2 или выше по любой из вопросов 1a, с 7 по 10 или 12, или которые, по мнению следователя, представляют серьезную опасность самоубийства.

17. Пациенты, которые, по мнению исследователя, медицинского монитора или спонсора, не должны участвовать в исследовании.

2.3. Выход пациента из исследования

Пациенты и лица, осуществляющие отказ, будут уведомляться устно и в письменной форме в ICF о том, что они имеют право выйти из исследования в любое время без ущерба или потери преимуществ, на которые они в противном случае имеют право. Исследователь или спонсор может исключить пациента из исследования в случае интеркуррентного заболевания, нежелательного явления, других причин, касающихся здоровья или благополучия пациента, или в случае отсутствия сотрудничества, несоблюдения, нарушения протокола или иные административные основания. Если пациент не возвращается для запланированного визита, следует приложить все усилия, чтобы связаться с пациентом. Вне зависимости от обстоятельств следует приложить все усилия для документирования результатов лечения пациента, если это возможно. Исследователь должен выяснить причину отказа, попросить лицо, осуществляющее уход, вернуть весь неиспользованный исследуемый препарат (IP) и проконсультироваться с пациентом в отношении любых неразрешенных нежелательных явлений.

Кроме того, пациенты с устойчивым интервалом QTc (QTcF), > 500 мс (если только это не связано с желудочковой стимуляцией) или устойчивым изменением интервала QTcF по сравнению с исходной ECG до введения дозы > 60 мс, что подтверждается центральным ридером ECG, в любое время после рандомизации будут исключены из исследования после консультации с медицинским монитором. Значения QTcF будут оценивать в отношении клинической значимости и записывать.

Пациентам, прекратившим лечение досрочно, будет предложено вернуться в клинику для прохождения оценок визита 6 (день 85) и визита последующего наблюдения в клинику через 30 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного препарата для выбранных оценок безопасности и эффективности. Кроме того, этим пациентам будут делать ежедневные телефонные звонки в течение 5 дней подряд после визита ET для оценки их общего самочувствия.

Если пациент отказывается от участия в исследовании, а лицо, осуществляющее уход, отзывает согласие и/или представителя пациента для раскрытия информации в будущем, не следует проводить никаких дополнительных оценок и не следует собирать дополнительные данные. Спонсор может сохранить и продолжать использовать любые данные, собранные до такого отзыва согласия. Пациенты, вышедшие из исследования, не будут заменены.

3. Исследуемые средства лечения

3.1. Вводимые средства лечения

3.1.1. Описание исследуемых лекарственных препаратов

Лекарственный препарат для клинического исследования будет предоставлен в виде твердых, напечатанных, непрозрачных, синих, желатиновых капсул (размер 3). Каждая капсула исследуемого лекарственного препарата содержит 1 из следующего:

- 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг Q (USP, EP): AVP-786-42,63/4,9
- 28 мг d6-DM и 4,9 мг Q (USP, EP): AVP-786-28/4,9
- 18 мг d6-DM и 4,9 мг Q (USP, EP): AVP-786-18/4,9

• AVP-786 плацебо

Лекарственные средства будут доставляться в исследовательский центр в виде двойных слепых индивидуальных блистерных карточек с предварительной маркировкой.

3.1.2. Состав AVP-786

Качественные составы 3 доз IP и плацебо перечислены в таблице 5.

Таблица 5. Состав исследуемого продукта

Ингредиент (количества в мг)	AVP-786-42,63/4,9	AVP-786-28/4,9	AVP-786-18/4,9	AVP-786 Плацебо
Деудекстрометорфана гидробромид (*)	42,63 (33)	28,00 (21,67)	18,00 (13,93)	0
Хинидина сульфат USP, EP (*)	4,9 (4,26)	4,9 (4,26)	4,9 (4,26)	0

EP=Европейская фармакопея; USP=Фармакопея США; NF=Национальный формуляр

* Эквивалент свободного основания указан в скобках

3.2. Методы распределения пациентов по группам лечения

3.2.1. Рандомизация

Подходящие пациенты будут рандомизированы в группу AVP-786-28/4,9, AVP-786-42,63/4,9, группу или плацебо соответственно при исходном уровне (день 1). Рандомизация будет стратифицирована по сопутствующему применению антипсихотических препаратов (да или нет) и исследовательскому центру.

3.3. Сопутствующие лекарственные препараты и немедикаментозные средства терапии

Пациенты не могут принимать какие-либо из запрещенных препаратов, перечисленных в приложении 2, во время исследования или в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до начала введения дозы в день 1. При каждом визите лиц, осуществляющих уход, опрашивают о том, принимал или не принимал пациент какие-либо сопутствующие лекарственные препараты, и если да, исследователь запишет принятые лекарственные препараты и причины их применения.

AVP-786 содержит хинидин, который является ингибитором Р-гликопротеина. Одновременное введение хинидина с дигоксином, субстратом Р-гликопротеина, приводит к увеличению уровня дигоксина в сыворотке крови, которое может удваиваться. Концентрации дигоксина в плазме крови следует тщательно контролировать у пациентов, одновременно принимающих дигоксин, и при необходимости снижать дозу.

В случае пролекарств, действие которых опосредовано продуцируемыми CYP2D6 метаболитами (например, кодеином и гидрокодоном, обезболивающее и противокашлевое действие которых опосредовано морфином и гидроморфоном соответственно), может быть невозможно достичь желаемых клинических преимуществ в присутствии AVP-786 из-за опосредованного хинидином ингибирования CYP2D6. Следует рассмотреть альтернативное лечение.

3.3.1. Разрешенные сопутствующие лекарственные препараты

Лекарственные средства для лечения AD (например, донепезил, ривастигмин, галантамин, мемантин) разрешены при введении в стабильной дозе за по меньшей мере 3 месяца до исходного уровня; доза этих лекарственных средств должна оставаться неизменной на протяжении всего исследования. Если необходима коррекция дозы, следует записать новую дозу и причину изменения.

Применение лекарственных средств для лечения возбуждения, вторичной по отношению к AD (например, атипичные антипсихотики, буспирон), разрешено при условии, что пациент принимал стабильную дозу в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга и по меньшей мере 1 месяца до исходного уровня и в течение всего периода исследования. Пациенты, которые принимают стабильные дозы разрешенных антидепрессантов в течение по меньшей мере 3 месяцев до визита скрининга, имеют право на участие.

Одновременное применение антидепрессантов, таких как SSRI (например, флуоксетин, сертралин, циталопрам), SNRI (например, венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин), допускается при условии, что доза оставалась стабильной за по меньшей мере 3 месяца до визита скрининга и находится в пределах инструкции-вкладыша для этого лекарственного препарата. Пароксетин, субстрат CYP2D6, разрешен при условии, что доза не превышает 10 мг/день. SSRI, SNRI и пароксетин должны оставаться стабильными на протяжении всего исследования, если только снижение дозы не считается необходимым для лечения нежелательного явления.

Пациенты, одновременно принимающие SSRI или SNRI, должны находиться под наблюдением в отношении выявления серотонинового синдрома, который включает измененное психическое состояние, артериальную гипертензию, беспокойство, миоклонус, гипертермию, гиперрефлексию, потоотделение, озноб и тремор.

Одновременное применение снотворных средств перед сном (например, эсзопиклон, золпидем, залеплон, тразодон) [до 50 мг/день]) для лечения бессонницы в ночное время разрешено при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до исходного уровня и оставалась стабильной на протяжении всего исследования.

3.3.2. Средство спасения для симптомов возбуждения

Средства спасения не допускаются.

3.3.3. Запрещенные сопутствующие лекарственные препараты

Перечень примеров запрещенных лекарственных препаратов приведен в приложении 2.

Ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI) запрещены на протяжении всего исследования. Пациентам следует подождать не менее 14 дней после прекращения приема исследуемого лекарственного препарата, прежде чем начинать прием MAOI.

3.3.4. Немедикаментозные средства терапии

Будет записана информация о любых предшествующих и сопутствующих

немедикаментозных средствах терапии.

3.3.5. Нефармакологические вмешательства для лечения возбуждения

Информация о любых немедикаментозных вмешательствах для лечения возбуждения, которые использовались до включения в исследование или применялись одновременно во время исследования, будет записана.

4. Оценки и процедуры исследования

когда это возможно, каждый пациент и лицо, осуществляющее уход, должны иметь шкалы оценок, которые на протяжении всего исследования применялись одними и теми же оценщиками для обеспечения согласованности оценок. Следующие шкалы должны оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите: CMAI, NPI и CGIS-возбуждение.

4.1. Скрининг

4.1.1. Корнельская шкала депрессии при деменции (CSDD)

CSDD была специально разработан для оценки признаков и симптомов большой депрессии у пациентов с деменцией. Поскольку некоторые из этих пациентов могут давать недостоверные отчеты, CSDD использует всесторонний подход к опросу, который получает информацию от пациента и лица, осуществляющего уход. Информация выявляется посредством двух полуструктурированных интервью; интервью с лицом, осуществляющим уход, и интервью с пациентом. Интервью сосредоточено на депрессивных симптомах и признаках, возникающих в течение недели, предшествующей оценке. Применение CSDD занимает примерн 20 минут.

Каждый элемент оценивается по тяжести по шкале от 0 до 2 (0=отсутствует, 1=легкая или промежуточная, 2=тяжелая). Баллы за элементы добавляются. Баллы выше 10 указывают на вероятную большую депрессию, баллы выше 18 указывают на определенную большую депрессию, а баллы ниже 6, как правило, связаны с отсутствием выраженной депрессивной симптоматики.

CSDD будет оцениваться только во время скрининга (от дня -28 до дня -1). Пациенты с баллом < 10 будут включены в исследование.

4.1.2. Тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени (TUG)

Тест TUG измеряет время (в секундах), которое требуется человеку, чтобы встать со стандартного кресла, пройти 3 метра, повернуться, вернуться к стулу и сесть. Это широко используемая шкала для измерения функциональной подвижности и риска падений.

Тест TUG будет проводиться только при скрининге (от дня -28 до дня -1).

4.2. Эффективность

4.2.1. Опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI)

CMAI будет использоваться в качестве основного показателя эффективности в этом исследовании. CMAI используется для оценки частоты проявлений видов возбужденного поведения у пожилых людей. Он состоит из 29 видов возбужденного поведения, которые далее подразделяются на отдельные синдромы возбуждения, также

известные как факторы возбуждения CMAI. Эти различные синдромы возбуждения включают: агрессивное поведение, физически неагрессивное поведение и поведение при вербальном возбуждении. Баллы по 3 параметрам: фактор 1, фактор 2 и фактор 3 будут получены на основе факторной структуры, описанной Rabinowitz J, Davidson M, De DPP, Katz I, Brodaty H, Cohen-Mansfield J. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. American Journal of Geriatric Psychiatry. 2005;13(11):991-998, и в других разделах данного документа. Каждый из 29 пунктов оценивается по 7-балльной шкале частоты (1=никогда, 2=реже, чем раз в неделю, но все же происходит, 3=один раз или два раза в неделю, 4=несколько раз в неделю, 5=один или два раза в день, 6=несколько раз в день, 7=несколько раз в час). Оценки основаны на 2 неделях, предшествующих оценке CMAI.

CMAI (полная версия) будет оцениваться при скрининге (от дня -28 до дня -1), исходном уровне (день 1), визите 2 (день 8), визите 2.1 (день 15), визите 3 (день 22). визите 4 (день 43), визите 5 (день 64), визите 6 (день 85) и визите последующего наблюдения (для пациентов с ET). Шкала CMAI должна оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите.

4.2.2. Нейропсихиатрический опросник (NPI)

NPI является утвержденным клиническим инструментом для оценки психопатологии при различных заболеваниях, включая деменцию. NPI представляет собой ретроспективный опросник с лицами, осуществляющими уход, охватывающий 12 доменов нейропсихиатрических симптомов: бред, галлюцинации, возбуждение/агрессия, депрессия/дисфория, тревога, приподнятое настроение/эйфория, апатия/безразличие, расторможенность, раздражительность/лабильность, аберрантное двигательное поведение, нарушения сна и поведения в ночное время, и расстройства аппетита/пищевого поведения. Нейропсихиатрические проявления в домене оцениваются лицом, осуществляющим уход, в совокупности как по частоте (от 1 до 4), так и по тяжести (от 1 до 3), что дает составную оценку домена симптомов (частота x тяжесть). Дистресс лица, осуществляющего уход, оценивается для каждого положительного домена нейропсихиатрических симптомов по шкале, привязанной к баллам от 0 (совсем не доставляет беспокойства) до 5 (чрезвычайно беспокоит).

NPI будет введен лицу, осуществляющему уход за пациентом, при исходном уровне (день 1), визите 3 (день 22), визите 4 (день 43), визите 5 (день 64) и визите 6 (день 85). Домен возбуждение/агрессия по шкале NPI будет назначен лицу, осуществляющему уход за пациентом, при скрининге (от дня -28 до дня -1), визите 2 (день 8) и визите 2.1 (день 15). Домен возбуждения/агрессии в NPI будет оцениваться как часть общего балла по шкале NPI, как описано выше, и совокупный балл, полученный для этой категории, будет записываться отдельно при исходном уровне (день 1), визите 3 (день 22), визите 4 (день 43), визите 5 (день 64) и визите 6 (день 85). Период отзыва будет составлять 2 недели для всех визитов. Шкала NPI должна оцениваться одним и тем же оценщиком при

каждом визите. Версия NPI для домов престарелых (NPI-NH) будет использоваться для пациентов из стационарных учреждений или учреждений престарелых.

4.2.3. Шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания для возбуждения (CGIS-возбуждение)

CGIS представляет собой оцениваемую наблюдателем шкалу, которая измеряет тяжесть заболевания и является одним из наиболее широко используемых инструментов краткой оценки в психиатрических исследованиях.

Версия CGIS для подразделения ранней клинической оценки лекарственных средств (ECDEU) является наиболее широко используемым форматом этого проверенного инструмента и требует, чтобы клиницист оценивал пациента по сравнению с его прошлым опытом работы с другими пациентами с таким же диагнозом, с дополнительной информацией или без нее. CGIS зарекомендовал себя как надежный показатель эффективности во многих клинических испытаниях лекарственных средств, и его легко и быстро применять, при условии, что клиницист хорошо знает пациента.

Надежность и валидность CGI проверялись в многочисленных исследованиях, в том числе у пациентов с деменцией, шизофренией и аффективными расстройствами. В целом CGI показал высокую корреляцию (r: ~90%) с другими инструментами оценки, а также показал положительную значимую взаимосвязь и параллельную достоверность с оценками других клиницистов. Кроме того, шкала имеет высокую чувствительность к изменению во времени.

Шкала CGIS представляет собой 7-балльную (1-7) шкалу (1=нормальный, совсем не больной; 7=среди наиболее тяжелобольных пациентов) и оценивает тяжесть возбуждения в этом исследовании. CGIS-возбуждение будет оцениваться при скрининге (от дня -28 до дня -1), исходном уровне (день 1), визите 4 (день 43) и визите 6 (день 85). Шкала CGIS-возбуждение должна оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите.

4.2.4. Общее клиническое впечатление пациента об изменении (PGIC)

PGIC представляет собой 7-балльную (1-7) шкалу, используемую для оценки ответа на лечение, и она оценивается как: очень значительно улучшилось, значительно улучшилось, минимально улучшилось, без изменений, минимально хуже, намного хуже или очень намного хуже.

PGIC будет оцениваться и оцениваться лицом, осуществляющим уход за пациентом, при визите 4 (день 43) и визите 6 (день 85), и основное внимание будет уделяться возбуждению пациента.

4.2.5. EuroQol 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L)

EQ-5D-5L представляет собой общий опросник для измерения качества жизни, связанного со здоровьем, и состоит из описательной системы и визуальной аналоговой шкалы EuroQol (EQ VAS). Описательная система включает 5 измерений (подвижность, уход за собой, обычные действия, боль/дискомфорт и тревожность/депрессия) и каждое измерение имеет 5 уровней: нет проблем, небольшие проблемы, умеренные проблемы,

серьезные проблемы и чрезвычайные проблемы. EQ VAS регистрирует самооценку здоровья респондента по вертикальной визуальной аналоговой шкале, где конечные точки помечены как «наилучшее вообразимое состояние здоровья» и «наихудшее вообразимое состояние здоровья». Эта информация может быть использована в качестве количественного показателя состояния здоровья по оценке отдельных респондентов. Существует 2 версии EQ-5D-5L: версия, оцениваемая пациентом, и версия (EQ-5D-5L-прокси), оцениваемая лицом, осуществляющим уход. Версия для пациента будет оцениваться только пациентами с баллом по шкале MMSE ≥ 10 при исходном визите.

EQ-5D-5L-прокси (и EQ-5D-5L для пациентов с MMSE ≥ 10) будет оцениваться при исходном уровне (день 1), визите 4 (день 43) и визите 6 (день 85).

4.3. Фармакокинетика (ФК)

У пациентов будет взят образец крови между 1 и 4 часами после введения дозы при исходном уровне (день 1) и в любое время во время визита 4 (день 43), визита 5 (день 64) и визита 6 (день 85) для анализа уровней d6-DM, метаболитов d6-DM и Q в плазме крови. Сбор крови обычно следует проводить после ECG и оценки эффективности.

Пациенты/лица, осуществляющие уход, должны проследить, что они записали время введения последних 2 доз до визита в клинику. Затем время, когда пациенту были введены последние 2 дозы исследуемого лекарственного препарата перед визитом в клинику, и время взятия крови будут записаны в eCRF. Образцы плазмы крови отделяют центрифугированием, а затем замораживают при температуре -20°C до анализа в аналитическом блоке.

4.4. Безопасность

4.4.1. Нежелательные явления

4.4.1.1. Определения

AE представляет собой любое неблагоприятное медицинское явление или непреднамеренное изменение (физическое, психологическое или поведенческое) с момента подписания ICF, включая интеркуррентное заболевание, независимо от того, считается ли оно связанным с лечением или нет. Таким образом, AE может быть любым неблагоприятным и непреднамеренным признаком (включая, например, любые клинически значимые аномальные результаты лабораторных исследований), симптомом или заболеванием, временно связанным с применением лекарственного препарата, независимо от того, считается ли он связанным с лекарственным препаратом или нет. Изменения, связанные с нормальным ростом и развитием, которые не отличаются по частоте или величине от обычно ожидаемых клинически, не являются AE (например, начало менструации в физиологически подходящее время).

Клинические AE следует описывать по диагнозу, а не по симптомам, если это возможно (например, холодовая или сезонная аллергия вместо насморка).

Передозировка представляет собой преднамеренное или непреднамеренное введение лекарственного средства в дозе, превышающей указанную в протоколе и превышающую известные терапевтические дозы. О нем необходимо сообщать независимо

от исхода, даже если токсических эффектов не наблюдалось.

AE будут оцениваться по 3-балльной шкале и подробно сообщаться, как указано в eCRF:

Легкое: легко переносится, вызывает минимальный дискомфорт и не мешает нормальной повседневной деятельности

Умеренное: достаточный дискомфорт, чтобы мешать нормальной повседневной деятельности

Тяжелое: инвалидизирующее и/или препятствующее нормальной повседневной деятельности

Связь каждого AE с исследуемым лекарственным препаратом должна определяться исследователем с использованием следующих пояснений:

Не связано: явление явно связано с другими факторами, такими как клиническое состояние пациента, терапевтические вмешательства или сопутствующие лекарства, назначенные пациенту

Маловероятно связано: явление скорее всего вызвано другими факторами, такими как клиническое состояние пациента, терапевтические вмешательства или сопутствующие лекарственные препараты, назначенные пациенту; и не соответствует известному паттерну ответа на исследуемый препарат

Возможно связано: явление следует разумной временной последовательности с момента введения препарата; и/или следует известному паттерну ответа на препарат; но могло быть вызвано другими факторами, такими как клиническое состояние пациента, терапевтические вмешательства или сопутствующие лекарственные препараты, вводимые пациенту

Связано: явление следует разумной временной последовательности с момента введения препарата; и следует известному паттерну ответа на лекарственный препарат; и не может быть обоснованно объяснено другими факторами, такими как клиническое состояние пациента, терапевтические вмешательства или сопутствующие лекарственные препараты, вводимые пациенту

4.4.1.2. Серьезные нежелательные явления

Серьезным нежелательным явлением (SAE) является любое AE, возникающее при любой дозе и приводящее к любому из следующих исходов:

1. Смерть

2. Жизнеугрожающий опыт (такой, который подвергает пациента, по мнению первоначального сообщения, непосредственному риску смерти от AE в момент его возникновения, т.е. не включает AE, которое, если бы оно возникло в более тяжелой форме, может быть причиной смерти)

3. Постоянный или значительный инвалидность/недееспособность (инвалидность представляет собой существенное нарушение способности человека вести нормальную жизнедеятельность)

4. Стационарная госпитализация или продление госпитализации

5. Врожденный дефект/аномалия развития

Важные медицинские явления, которые могут не привести к смерти или быть опасными для жизни или потребовать госпитализации, могут считаться SAE, если на основании соответствующего медицинского заключения они могут подвергнуть пациента опасности или потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных исходов в определении.

Термины «рак» и «передозировка» не обязательно считаются SAE, но если у пациента возникает рак или передозировка, о них все равно следует сообщать как о AE.

Беременность не считается AE или SAE, но все беременности, имевшие место во время исследования, будут указаны в форме воздействия при беременности и грудном вскармливании (PBEF). Исследовательский центр должен сопровождать каждый триместр с пациентом/партнером до тех пор, пока не станет известен окончательный результат (т.е. нормальные роды, аномальные роды, самопроизвольный/добровольный/терапевтический аборт). Если возникает осложнение, соответствующее требованиям AE или SAE, о нем необходимо сообщить в течение 24 часов с момента осознания. Пациенты, которые беременны или могут забеременеть, исключаются из этого исследования. В случае, если пациент забеременеет во время исследования, прием исследуемого препарата должен быть прекращен, форма отчета о беременности должна быть заполнена, чтобы отразить потенциальное воздействие препарата во время беременности, и о беременности необходимо сообщить в течение 24 часов после того, как стало известно об этом.

Форма отчета о беременности также должна быть заполнена в том случае, если партнер с детородным потенциалом пациента-мужчины, участвующего в исследовании, забеременеет в течение 30 дней после получения им последней дозы исследуемого препарата или завершения исследования, в зависимости от того, что дольше.

Термин «тяжелый» является мерой интенсивности; таким образом тяжелое AE не обязательно серьезно. Например, тошнота продолжительностью в несколько часов может расцениваться как серьезная, но не являться клинически серьезной.

4.4.2. Физикальные и неврологические обследования

Физикальные и неврологические обследования будут проводиться при скрининге (от дня -28 до дня -1) и при визите 6 (день 85). Физическое обследование будет включать оценку головы, глаз, ушей, носа, горла, лимфатических узлов, кожи, конечностей, дыхательной, желудочно-кишечной, костно-мышечной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Неврологическое обследование будет включать оценку психического состояния, черепно-мозговых нервов, двигательной системы, рефлексов, координации, походки и положения, а также сенсорной системы. Физикальное и неврологическое обследование должно каждый раз проводиться одним и тем же лицом, когда это возможно.

Отклонения при физикальном и неврологическом обследовании, определенные исследователем как клинически значимые при скрининге, должны быть зарегистрированы в анамнезе.

Любые клинически значимые изменения результатов физикального и

неврологического обследования при скрининговом обследовании следует регистрировать как AE.

4.4.3. Электрокардиограммы

ECG в 12 отведениях в покое будет выполняться при всех визитах в клинику, кроме дня 8 (визит 2). При скрининге (от дня -28 до дня -1) ECG будут выполняться в трех повторностях. При исходном уровне (день 1) будут выполнены две ECG; одна до введения дозы исследуемого препарата и одна через по меньшей мере 1 час после введения дозы. Оборудование для ECG будет предоставляться центральным ридером. Данные ECG будут записываться в исследовательском центре и будут включать в себя общие данные, частоту сердечных (удары/минута), комплекс QRS, и интервалы PR и QTc (миллисекунды). Результаты будут предоставляться исследователям центральным ридером в течение 24 часов. Отклонения ECG, присутствующие при скрининге, будут регистрироваться как анамнез. Любые изменения статуса ECG во время визита скрининга, которые исследователь считает клинически значимыми, следует фиксировать как AE. Любые клинически значимые отклонения ECG следует обсудить с ММ исследования и при необходимости исследование повторить в течение 1 недели.

Для соответствия требованиям для участия в исследовании оценка QTcF ECG, проведенная при скрининге, будет основана на центральном обзоре. Оценка ECG, проведенная на исходном уровне, будет основана на машинном считывании и оценке считывания исследователем. Если исходный результат машинного считывания ECG QTcF до введения дозы является исключительным, пациенту не следует вводить дозу и следует проконсультироваться с ММ.

4.4.4. Шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана (S-STS)

S-STS представляет собой проспективную шкалу, которая оценивает суицидальные мысли и поведение, возникающие при лечении. Каждый пункт S-STS оценивается по 5-балльной шкале Лайкерта. (0=вообще нет; 1=немного; 2=умеренно; 3=очень; и 4=очень сильно). Шихман-STS можно анализировать как баллы по отдельным пунктам, баллы по подшкалам суицидальных мыслей, баллы по подшкалам суицидального поведения или общий балл. Для визита скрининга будут использовать временные рамки для элементов шкалы «за последние 6 месяцев», а для всех остальных визитов «с момента последнего визита».

S-STS будет оцениваться при скрининге (от дня -28 до дня -1), исходном уровне (день 1), визите 2 (день 8), визите 2.1 (день 15), визите 3 (день 22). визите 4 (день 43), визите 5 (день 64), визите 6 (день 85) и визите последующего наблюдения (для пациентов с ET). Любое изменение в баллах S-STS, указывающее на наличие суицидальных наклонностей, должно быть оценено исследователем и сообщено ММ.

4.4.5. Краткий опросник психического состояния (MMSE)

MMSE представляет собой краткий 30-балльный опросник, который используется для выявления когнитивных нарушений. Он широко используется в медицине для выявления деменции. Он также используется для оценки тяжести когнитивных

нарушений в определенное время и для отслеживания хода когнитивных изменений у человека с течением времени, что делает его эффективным способом документирования реакции человека на лечение. Шкала MMSE включает 11 вопросов или простых заданий, касающихся ориентации, памяти, внимания и языка, для оценки когнитивного состояния пациента. Опытномурейтеру требуется всего 5-10 минут, чтобы провести его.

MMSE будет оцениваться при скрининге (от дня -28 до дня -1), исходном уровне (день 1) и визите 6 (день 85).

4.4.6. Шкала сонливости Эпворта (ESS)

ESS представляет собой опросник из 8 пунктов, который используется для измерения сонливости путем оценки вероятности засыпания в 8 различных ситуациях, в которых большинство людей участвуют в течение дня. Вопросы оцениваются по 4-балльной шкале (от 0 до 3), где 0=никогда бы не заснул, 1=небольшая вероятность задремать, 2=умеренная вероятность задремать, и 3=высокая вероятность задремать. Сумма баллов от 0 до 9 считается нормой.

ESS будет оцениваться при исходном уровне (день 1), визите 4 (день 43) и визите 6 (день 85) для пациентов с баллом MMSE $\geq$ 10 при исходном визите.

4.4.6.1. Скрининговый визит (от дня -28 до -1, + 3-дневное окно)

Следующие процедуры будут выполняться при скрининге (в течение 28 дней до дня 1). Период скрининга может быть продлен после обсуждения и одобрения ММ. В случае, если пациент проходит повторный скрининг для включения, новое информированное согласие и/или документы о согласии должны быть подписаны, присвоен новый номер пациента и повторены все процедуры скрининга.

1. Исследователь будет предоставлять пациентам, уполномоченным представителям и/или их лицам, осуществляющим уход, информированное согласие и/или дает согласие и будет объяснять обоснование исследования, предоставляя достаточно времени для участников, уполномоченных представителей и/или лиц, осуществляющих уход, задавать вопросы.

2. Медицинский анамнез просматривается и регистрируется, включая демографические данные пациента, любые предшествующие и сопутствующие лекарственные препараты (включая OTC, витамины и добавки немедикаментозные средства терапии и любые немедикаментозные вмешательства для лечения возбуждения будет обсуждаться и регистрироваться.

3. Обзор критериев включения/исключения (форма протокола).

4. Основные показатели жизнедеятельности будут измеряться и записываться.

5. Будет выполняться физикальное и неврологическое обследование.

6. Будет выполняться оценка риска падений (рабочий лист и тест TUG).

7. ECG покоя в 12 отведениях будет выполняться в трех повторностях.

8. Образцы крови и мочи будут собираться для лабораторных оценок безопасности.

9. Для субъектов женского пола с возможностью деторождения будут выполнять тест на беременность по сыворотке крови или моче.

10. Будут проводиться следующие оценки:

• MMSE; для вступления в исследование требуется балл от 6 до 26 (включительно)

• CMAI

• Домен возбуждения-агрессии по шкале NPI

• CGIS-возбуждение; для участия в исследовании требуется балл ≥ 4

• S-STS

• CSDD; балл < 10 требуется для участия в исследовании

11. Зарегистрируйте визит скрининга в IWRS

После процедур скрининга для оценки критериев включения и исключения сайт заполнит форму соответствия протоколу (PEF) и представит ее ММ для рассмотрения и утверждения. Пациенты, которых PI и ММ сочтут подходящими, будут рандомизированы для участия в исследовании, если они продолжат соответствовать критериям на исходном визите (день 1). Пациенты, у которых результаты ECG или лабораторных анализов выходят за пределы референтного нормального диапазона, которые исследователь считает клинически значимыми и которые могут подвергнуть пациента более высокому риску участия в исследовании, не будут включены в исследование.

4.4.6.2. Исходный визит (день 1)

Исходный визит (день 1) должен состояться утром. Будут проводиться следующие процедуры.

Перед введеним дозы:

1. Критерии включения/исключения будут пересмотрены.

2. Лицо, осуществляющее уход, будут опрашивать относительно нежелательных явлений, применения сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и сопутствующих нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

3. Жизненно важные показатели, рост и вес будут измерены и зарегистрированы (рост и вес могут быть измерены во время визита в тот же день после введения дозы).

4. Будет проведена ECG в 12 отведениях перед введением дозы.

5. Для субъектов женского пола с возможностью деторождения будут выполнять тест на беременность по сыворотке крови или моче.

6. Будут проводиться следующие оценки:

• MMSE

• CMAI

• NPI

• CGIS-возбуждение

• EQ-5D-5L-прокси (и EQ-5D-5L для пациентов с баллом MMSE ≥ 10 при исходном уровне)

• S-STS

• ESS (только для пациентов с баллом по шкале MMSE ≥ 10 при исходном уровне)

Пациенты будут рандомизированы, как только будет определено, что они

удовлетворяют всем критериям включения и ни одному из критериев исключения (на основе скрининга и исходных оценок, описанных выше), и им будет присвоен номер набора исследуемого лекарственного препарата через IWRS.

Введение дозы исследуемого лекарственного препарата:

Первая доза исследуемого лекарственного препарата будет вводиться с полоски блистерной карты для утреннего введения в клинике независимо от времени суток.

После введения дозы:

1. ECG в 12 отведениях в поколе после введения дозы будет проводиться через по меньшей мере 1 час после введения утренней дозы исследуемого лекарственного препарата.

2. Образец крови будет взят в течение 1-4 часов после введения первой дозы исследуемого лекарственного препарата для ФК анализа и генотипирования CYP2D6.

3. Лицо, осуществляющее уход, будет опрашивается относительно AE.

4. Будет выдан дневник пациента и достаточное количество исследуемого лекарственного препарата в течение 3-недельного периода лечения.

4.4.6.3. Визит 2 (день 8+ 3-дневное окно)

Дозу для визита 2 (день 8) исследуемого лекарственного препарата можно вводить дома; время введения дозы должно быть отмечено пациентом/лицом, осуществляющим уход.

Будут проводиться следующие процедуры:

1. Лицо, осуществляющее уход, будут опрашивать относительно нежелательных явлений, применения сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и сопутствующих нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

2. Основные показатели жизнедеятельности будут измеряться и записываться.

3. Будут проводиться следующие оценки:

- CMAI
- Домен возбуждения-агрессии по шкале NPI
- S-STS

4. Зарегистрируйте визит исследования в IWRS

5. Неиспользованный исследуемый лекарственный препарат будет учитываться для соблюдения схемы лечения, а блистерная карта будет возвращена пациенту.

6. Дневник пациента будет проверяется на соответствие требованиям и возвращается пациенту.

4.4.6.4. Визит 2.1 (день 15± 3-дневное окно)

Дозу для визита 2.1 (день 15) исследуемого лекарственного препарата можно вводить дома; время введения дозы должно быть отмечено пациентом/лицом, осуществляющим уход.

Будут проводиться следующие процедуры:

1. Будет выполняться ECG покоя в 12 отведениях.

2. Лицо, осуществляющее уход, будут опрашивать относительно нежелательных явлений, применения сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и сопутствующих нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

3. Основные показатели жизнедеятельности будут измеряться и записываться.

4. Будут проводиться следующие оценки:

- CMAI
- Домен возбуждения-агрессии по шкале NPI
- S-STS

5. Зарегистрируйте визит исследования в IWRS

6. Неиспользованный исследуемый лекарственный препарат будет учитываться для соблюдения схемы лечения, а блистерная карта будет возвращена пациенту.

7. Дневник пациента будет проверяется на соответствие требованиям и возвращается пациенту.

4.4.6.5. Визит 3 (день 22 ± 3-дневное окно)

Дозу для визита 3 (день 22) исследуемого лекарственного препарата можно вводить дома; время введения дозы для 2 доз до визита исследования должно быть отмечено пациентом/лицом, осуществляющим уход.

Будут проводиться следующие процедуры:

1. Лицо, осуществляющее уход, будут опрашивать относительно нежелательных явлений, применения сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и сопутствующих нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

2. Основные показатели жизнедеятельности будут измеряться и записываться.

3. Возвращенные, неиспользованные исследуемые препараты будут учитываться в соответствии с требованиями.

4. Дневник пациента будет собран и проверен на соответствие требованиям.

5. Будут проводиться следующие оценки:

- CMAI
- NPI
- S-STS

6. Зарегистрируйте визит исследования в IWRS

7. Будет выполняться ECG покоя в 12 отведениях.

8. Образцы крови и мочи будут собираться для лабораторных оценок безопасности.

9. Будет выдан дневник пациента и достаточное количество исследуемого лекарственного препарата в течение 3-недельного периода лечения.

4.4.6.6. Визит 4 (день 43 ± 3-дневное окно)

Визит 4 (день 43) должен состояться утром. Утреннюю дозу исследуемого лекарственного препарата можно вводить дома; время введения дозы для 2 доз до визита исследования должно быть отмечено пациентом/лицом, осуществляющим уход.

Будут проводиться следующие процедуры.

1. Лицо, осуществляющее уход, будут опрашивать относительно нежелательных явлений, применения сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и сопутствующих нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

2. Основные показатели жизнедеятельности будут измеряться и записываться.

3. Дневник пациента будет собран и проверен на соответствие требованиям.

4. Образец мочи будет собран для анализа мочи.

5. Для субъектов женского пола с возможностью деторождения будут выполнять тест на беременность по сыворотке крови или моче.

6. Возвращенные, неиспользованные исследуемые препараты будут учитываться в соответствии с требованиями.

7. Будут проводиться следующие оценки:

- CMAI
- NPI
- CGIS-возбуждение

8. Зарегистрируйте визит исследования в IWRS

9. Будет выполняться ECG покоя в 12 отведениях.

10. Образец крови будет взят для фармакокинетического анализа и лабораторных оценок безопасности. Отмечается время отбора образцов.

11. Будут проводиться следующие оценки:

- EQ-5D-5L-прокси (и EQ-5D-5L для пациентов с баллом MMSE $\geq$ 10 при исходном уровне)
- S-STS
- PGIC
- ESS (только для пациентов с баллом по шкале MMSE $\geq$ 10 при исходном уровне)

12. Будет выдан дневник пациента и достаточное количество исследуемого лекарственного препарата в течение 3-недельного периода лечения.

4.4.6.7. Визит 5 (день 64 ± 3-дневное окно)

Визит 5 (день 64) должен состояться утром. Утреннюю дозу исследуемого лекарственного препарата можно вводить дома; время введения дозы для 2 доз до визита исследования должно быть отмечено пациентом/лицом, осуществляющим уход.

Будут проводиться следующие процедуры.

1. Лицо, осуществляющее уход, будут опрашивать относительно нежелательных явлений, применения сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и сопутствующих нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

2. Основные показатели жизнедеятельности будут измеряться и записываться.

3. Возвращенные, неиспользованные исследуемые препараты будут учитываться в соответствии с требованиями.

4. Дневник пациента будет собран и проверен на соответствие требованиям.

5. Будет выполняться ECG покоя в 12 отведениях.

6. Образец крови будет взят для фармакокинетического анализа и лабораторных оценок безопасности.

7. Образец мочи будет собран для анализа мочи.

8. Будут проводиться следующие оценки:

- CMAI
- NPI
- S-STS

9. Зарегистрируйте визит исследования в IWRS

10. Будет выдан дневник пациента и достаточное количество исследуемого лекарственного препарата в течение 3-недельного периода лечения.

4.4.6.8. Визит 6 (день 85 ± 3-дневное окно) / преждевременное прекращение

Визит 6 (день 85) должен состояться утром. Утреннюю дозу исследуемого лекарственного препарата можно вводить дома; время введения дозы для 2 доз до визита исследования должно быть отмечено пациентом/лицом, осуществляющим уход.

Пациенты, которые выбывают из исследования до завершения исследования, должны пройти процедуры исследования, перечисленные для визита 6 в течение 48 часов после введения последней дозы исследуемого лекарственного препарата. ФК образцы не нужно собирать у пациентов, которые прекращают лечение раньше срока.

1. Образец мочи будет собран для анализа мочи.

2. Тест мочи на беременность будет проводиться у пациенток детородного возраста.

3. Лицо, осуществляющее уход, будут опрашивать относительно нежелательных явлений, применения сопутствующих лекарственных препаратов (включая безрецептурные препараты, витамины и добавки), немедикаментозных средств терапии и сопутствующих нефармакологических вмешательств для лечения возбуждения.

4. Возвращенные, неиспользованные исследуемые препараты будут учитываться в соответствии с требованиями.

5. Дневник пациента будет собран и проверен на соответствие требованиям.

6. Основные показатели жизнедеятельности и вес будут измеряться и записываться.

7. Будет выполняться физикальное и неврологическое обследование.

8. Будут проводиться следующие оценки:

- MMSE
- CMAI
- NPI
- CGIS-возбуждение
- EQ-5D-5L-прокси (и EQ-5D-5L для пациентов с баллом MMSE $\geq$ 10 при исходном уровне)
- S-STS

• PGIC

• ESS (только для пациентов с баллом по шкале MMSE ≥ 10 при исходном уровне)

9. Будет выполняться ECG покоя в 12 отведениях.

10. Образец крови будет взят для фармакокинетического анализа и лабораторных оценок безопасности. Отмечается время отбора образцов.

11. Зарегистрируйте визит исследования в IWRS

12. Любое ранее сообщенное и еще не разрешенное AE, а также любое новое AE, о котором сообщалось во время этого визита, будут находиться под наблюдением в течение 30 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного препарата.

5. Статистические методы

5.1. Популяции для анализа

Будут использованы три популяции для анализа; модифицированная совокупность для намеренного лечения (mITT), совокупность для намеренного лечения (ITT) и совокупность для анализа безопасности.

1. **mITT:** популяция mITT включает всех пациентов, рандомизированных в исследовании, которые прошли хотя бы одну оценку эффективности после исходного уровня. Популяция mITT будет использоваться для всех анализов эффективности. Пациенты будут включены в группу лечения, в которую они были рандомизированы, независимо от полученного лечения.

2. **ITT:** популяция ITT включает всех рандомизированных пациентов в исследовании. Популяция ITT будет использоваться для исследовательского анализа эффективности.

3. **Безопасность:** в популяцию для анализа безопасности входят все пациенты, получавшие исследуемое лечение. Популяция для анализа безопасности будет использоваться для всех анализов безопасности. Пациенты будут включены в группу лечения на основании фактического лечения.

5.2. Анализ эффективности

5.2.1. Конечные точки исследования

Первичная конечная точка эффективности:

Первичной конечной точкой эффективности является изменение общего балла по шкале CMAI по сравнению с исходным уровнем до недели 12 (день 85).

Вторичная конечная точка эффективности:

Вторичной конечной точкой эффективности является изменение от исходного уровня до неделе 12 (день 85) в CGIS-возбудение.

Другими конечными точками эффективности являются изменения по сравнению с исходным уровнем до недели 12 (день 85) по следующим показателям:

• Балл домена возбуждения/агрессии по шкале NPI и балл дистресса лицом, осуществляющим уход

• Домен аберрантного двигательного поведения по шкале NPI

• Домен раздражительности/лабильности по шкале NPI

- Общий NPI
- PGIC
- EQ-5D-5L

5.2.2. Первичный анализ эффективности

Первичной конечной точкой эффективности является изменение общего балла по шкале CMAI по сравнению с исходным уровнем до дня 85 (недели 12).

Для первичного анализа эффективности нулевая гипотеза состоит в том, что между AVP-786-42,63/4,9 и плацебо во время исследования отсутствует лечебный эффект, и это будет проверено против альтернативы, согласно которой лечебный эффект имеет место. Аналогичные гипотезы применимы и к сравнению AVP-786-28/4,9 по сравнению с плацебо. Лечебный эффект будет проанализирован с использованием линейной модели смешанных эффектов повторных измерений (MMRM) с фиксированными эффектами для лечения, визита, взаимодействия лечения в зависимости от визита, взаимодействия исходного уровня в зависимости от визита и исходных ковариатов, которые включают исходное значение и другие факторы по мере необходимости. Будет использоваться неструктурированная ковариационная модель.

Кроме того, первичная конечная точка также будет проанализирована с отсутствующими данными, импутированными другими статистическими методами, такими как множественное импутирование.

5.2.3. Анализы эффективности вторичных и других конечных точек

Вторичные и другие конечные точки эффективности включают изменения по сравнению с исходным уровнем до недели 12 (день 85) по следующим показателям: CGIS-возбуждение, балл домена возбуждение/агрессия по шкале NPI и балл дистресса лица, осуществляющего уход, балл домена аберрантного двигательного поведения NPI, балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI, PGIC, EQ-5D-5L и общий балл по шкале NPI.

При необходимости будут проводиться сравнительные тесты лечения с использованием метода MMRM, аналогичного анализу эффективности первичных конечных точек.

5.3. Фармакокинетический анализ

Будут измеряться концентрации d6-DM, Q и метаболитов в плазме крови, и результаты будут обобщены описательно в целом и по группе метаболизаторов изофермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6).

5.4. Генотип CYP2D6

Информация о генотипе будет использоваться для классификации пациентов как слабых метаболизаторов, промежуточных метаболизаторов, экстенсивных метаболизаторов или сверхбыстрых метаболизаторов d6-DM.

5.5. Анализ безопасности

Безопасность будет оцениваться по следующим измерениям: нежелательные явления, физикальное и неврологическое обследование, показатели жизненно важных

функций, анализ мочи на беременность, клинические лабораторные оценки, ECG в 12 отведениях в покое, S-STS, MMSE и ESS.

Анализы безопасности будут состоять из обобщенных данных по биологическим параметрам и AE. Анализы безопасности будут сведены в таблицу в зависимости от лечения.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ЗАПРЕЩЕННЫЕ СОПУТСТВУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Пациенты, которые в настоящее время принимают или принимали любой из следующих типов препаратов в течение **2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что больше,** до начала приема исследуемого препарата, должны быть исключены.

A. Некоторые лекарственные средства, которые могут повышать уровень Q (исключение не включает лекарственные препараты для местного применения, если они не применяются под окклюзионной повязкой или другими методами, предназначенными для увеличения системной абсорбции):

- амиодарон
- противогрибковые препараты (например, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол)
- ингибиторы карбоангидразы (сильные ингибиторы запрещены, разрешен топирамат)
- циметидин
- делавирдин
- дилтиазем
- итраконазол
- кетоконазол
- макролидные антибиотики (например, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, телитромицин, диритромицин, рокситромицин)
- мексилетин
- нефазодон
- ингибиторы протеазы (например, ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, ритонавир, саквинавир)
- ранолазин
- верапамил

B. Некоторые лекарственные средства, которые могут повышать уровень в плазме крови при совместном введении с Q:

- атомоксетин
- декстрометорфан (безрецептурный [OTC] и рецептурный)
- трициклические антидепрессанты (TCA; например, амитриптилин, амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, нортриптилин, протриптилин)

C. Лекарственные средства, которые относятся к Q:

- мефлохин
- хинидин
- хинин

D. Ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI) (могут повышать риск серотонинового синдрома)

Пациентам следует подождать не менее 14 дней после прекращения приема исследуемого лекарственного препарата, прежде чем начинать прием MAOI.

E. Индукторы CYP3A4, которые могут снижать уровни DM или Q в плазме крови:

- апалутамид
- карбамазепин
- дексаметазон
- энзалутамид
- фосфенитоин
- люмакафтор
- митотанте
- пентобарбитал
- фенобарбитал
- фенитоин
- примидон
- рифампицин
- рифамицин
- рифаксимин
- зверобой продырявленный

F. Определенные лекарственные средства, которые могут быть назначены для лечения возбуждения или по другим показаниям:

- бензодиазепины (например, лоразепам)
- фенотиазины (например, хлорпромазин, флуфеназин, левомепромазин, метотримепразин, мезоридазин, пенцианзин, перфеназин, прохлорперазин, промазин, тиоридазин, тиотиксен, трифлуоперазин, трифлупромазин)
- типичные антипсихотические средства (например, дроперидол, галоперидол, локсапин, молиндон, пимозид, зуклопентиксол)
- клозапин

Лекарственные препараты, содержащие декстрометорфан (безрецептурные[OTC] и рецептурные)

Пример 3

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое с параллельным дизайном исследование фазы 3 для оценки безопасности и переносимости AVP-786 (дейтерированного [d6]-дедекстрометорфана гидробромида [d6-dm]/хинидина сульфата [Q]) для лечения возбуждения у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа.

1. Перечень сокращений и определений терминов

В этом примере 3 используются следующие сокращения и специальные термины.

Таблицае 6: Сокращения и специальные термины

Сокращение или специалиальный термин	Объяснение
ADAS-cog	Когнитивная подшкала шкалы оценки болезни Альцгеймера
ADCS-CGIC	Совместное исследование болезни Альцгеймера - шкала общего клинического впечатления об изменении
ADCS-CGIC-общий	Совместное исследование болезни Альцгеймера - общее клиническое впечатление об изменении для общего клинического состояния
AE	нежелательное явление
ALT	аланинаминотрансфераза
ANCOVA	анализ ковариации
AR1	авторегрессия 1 порядка
AST	аспарагинаминотрансфераза
AUC	площадь под кривой концентрация-время
Avanir	Avanir Pharmaceuticals, Inc (спонсор)
AVP-786	дедекстрометорфана гидробромид [d6-DM]/хинидина сульфат [Q]
AVP-786-18	AVP-786, содержащий d6-DM 18 мг/Q 4,9 мг
AVP-786-28	AVP-786, содержащий d6-DM 28 мг/Q 4,9 мг
BUN	азот мочевины крови
CFR	Свод федеральных правил США
CGIC	Общее клиническое впечатление об изменении
CGIS	Общее клиническое впечатление о тяжести
CGIS-возбуждение	Шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания для возбуждения
CK	креатинкиназа
CMAI	Опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда
C_{max}	Максимальная концентрация в плазме крови
ЦНС	центральная нервная система
CS	составная симметрия

CSDD	Корнельская шкала депрессии при деменции
CYP	Цитохром P450
d3-3-MM	d3-3-метоксиморфинан
d3-DX	дейтерированный декстрорфан
d6-DM	деудекстрометорфан (гидробромид)
DEMQOL	Качество жизни при деменции
DM	декстрометорфана гидробромид
DSMB	Совет по мониторингу безопасности данных
ECG	электрокардиограмма
ECDEU	Группа ранней клинической оценки лекарственных средств
eCRF	электронная индивидуальная регистрационная карта
EP	Европейская фармакопея
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimension 5-Level
ESS	Шкала сонливости Эпворта
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США
FWE	ошибка для всего семейства
GCP	Надлежащая клиническая практика
GGT	гамма-глутаминтрансфераза
GMHR	Общий медицинский рейтинг здоровья
HbA1c	гликозилированный гемоглобин
ICF	форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
IP	исследуемый препарат
IRB	Институциональный наблюдательный совет
ITT	совокупность для намеренного лечения
IWRS	интерактивная система веб-связи
LAR	уполномоченный представитель
LDH	лактатдегидрогеназа
LOCF	метод переноса данных последнего наблюдения вперед
mADCS-CGIC	Модифицированное совместное исследование болезни Альцгеймера - шкала общего клинического впечатления об изменении

mADCS-CGIC-возбуждение	Модифицированное совместное исследование болезни Альцгеймера - шкала общего клинического впечатления об изменении для возбуждения
MAOI	ингибиторы моноаминоксидазы
MedDRA	Медицинский словарь терминологии для регуляторной деятельности
mITT	модифицированная совокупность для намеренного лечения
MMRM	многократные измерения модели смешанных эффектов
MMSE	Краткий опросник психического состояния
MNAR	отсутствует не случайно
NIA-AA	Национальный институт старения - Ассоциация болезни Альцгеймера
NPI	Нейропсихиатрический опросник
NPI-NH	Нейропсихиатрический опросник - версия для домов престарелых
OLS	обычные наименьшие квадраты
PD	Фармакодинамика
PGIC	Общее впечатление пациента об изменении
ФК	фармакокинетический
PMM	Модели смешанного паттерна
PT	предпочтительный термин
PVC	преждевременные сокращения желудочков
Q	хинидина сульфат
QOL	качество жизни
QTcF	QTc по формуле Фридерации
RBC	эритроцит
RUD	использование ресурсов при деменции
SAE	серьезное нежелательное явление
SAP	план статистического анализа
SD	стандартное отклонение
SNRI	ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина
SOC	класс систем органов

SPCD	схема последовательного параллельного сравнения
SSRI	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
S-STS	Шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана
SUR	кажущаяся несвязанной регрессия
T3	трийодтиронин
T4	тироксин
TEAE	нежелательное явление, возникающее при лечении
TSH	тиреотропный гормон
TUG	Тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени
USP	Фармакопея США
WBC	лейкоцит
WOCF	метод переноса данных последнего наблюдения вперед
ZBI	опросник Зарита-Бердена

2. Введение

2.1. AVP-786

AVP-786 представляет собой комбинированный препарат дедекстрометорфана гидробромида (d6-DM), активного средства центральной нервной системы (ЦНС), и хинидина сульфата (Q), используемого в качестве ингибитора метаболизма d6-DM через изофермент 2D6 (CYP2D6) цитохрома P450 (CYP) печени. Продемонстрированная рецепторная фармакология d6-DM может лежать в основе потенциальных клинических преимуществ при возбуждения у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа. d6-DM связывается с рецепторами, отвечающими за модуляцию глутамата и моноаминов, а также связывается с рецептором сигма-1; эти взаимодействия могут быть ключевыми для терапии ЦНС.

3. План исследования

3.1. Общий дизайн и план исследования: описание

Это было многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое последовательное сравнительное исследование фазы 3 с параллельным дизайном (SPCD) и 12-недельной продолжительностью лечения. Период лечения был разделен поровну на две 6-недельные стадии (стадия 1 и стадия 2), со скринингом от дня -28 до дня -1, стадией 1 от дня 1 до день 42 и стадией 2 от дня 43 до день 85.

SPCD показан на фигуре 1. Для стадии 1 пациенты были рандомизированы 1:1:2 к AVP-786, содержащему d6-DM 18 мг/Q 4,9 мг (AVP-786-18), AVP-786, содержащий d6-DM 28 мг/Q 4,9 мг (AVP-786-28) или плацебо в течение 6 недель с рандомизацией в

соответствии со шкалой домена возбуждения/агрессии нейропсихиатрического опросника (NPI) (≤ 6 против > 6), оценка риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), и одновременный прием антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). На стадии 2 пациенты, рандомизированные для активного лечения на стадии 1 (AVP-786-18 или AVP-786-28), должны были продолжать получать такое же лечение; те, кто был рандомизирован в группу плацебо на стадии 1, должны были быть повторно рандомизированы, 1:1:1 к AVP-786-18, AVP-786-28 или плацебо. Рандомизация на стадии 2 была стратифицирована по ответу на плацебо на стадии 1 (да или нет), и все пациенты должны были получать лечение в течение дополнительных 6 недель. На обоих стадиях исследуемый лекарственный препарат (активное вещество или плацебо) будет вводиться перорально два раза в день (1 капсула утром и 1 капсула вечером с интервалом примерно 12 часов) в течение всего периода лечения. Пациентам, начавшим активное лечение на обеих стадиях, дозу подбирали до их рандомизированной дозы.

Было запланировано 8 плановых визитов в клинику, включая визит скрининга. Пациенты должны были посещать клинику при скрининге, исходном уровне (день 1) и в дни 8 (визит 2/неделя 1), 15 (визит 2.1/неделя 2), 22 (визит 3/неделя 3), 43 (визит 4/неделя 6), 64 (визит 5/неделя 9) и 85 (визит 6/неделя 12). Два телефонных звонка по безопасности были запланированы в дни 29 (неделя 4) и 71 (неделя 10). Для пациентов, которые не перешли в расширенное исследование, был назначен телефонный звонок по безопасности через 30 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного препарата.

SPCD должен был оставаться скрытым от пациентов и исследовательского персонала в исследовательских центрах, а повторная рандомизация и критерии для стадии 2 также были заслепленными. Исследовательским центрам был предоставлен замаскированный протокол, описывающий исследование как исследование в параллельных группах с 12-недельной продолжительностью лечения (за исключением повторной рандомизации, все процедуры должны были выполняться, как описано в заслепленном протоколе).

SPCD, который был разработан с учетом большой величины плацебо-ответа, часто отмечаемого в психофармакологических исследованиях, позволяет проводить анализ эффективности для каждой стадии, а также для комбинированных стадий в виде взвешенного анализа SPCD. Для стадии 1 в первичный анализ должны были быть включены все пациенты из модифицированной популяции, предназначенной для лечения (mITT), определяемой как все рандомизированные пациенты с по меньшей мере 1 оценкой эффективности после исходного уровня, и каждая группа активного лечения (группы B и C на фигуре 1) сравнивали с плацебо (группа A) с использованием иерархического подхода к тестированию, чтобы сохранить альфа на уровне 0,05. Для стадии 2 в первичный анализ должны были быть включены только те пациенты mITT, которые были рандомизированы в группу плацебо на стадии 1 и не продемонстрировали ответа на плацебо (не ответившие на плацебо), и каждая группа активного лечения (группы E и F на

фигуре 1) была для сравнения с плацебо в этой подгруппе (группа D) с использованием иерархического подхода к тестированию для сохранения альфа 0,05. Для иерархического тестирования сначала тестировали более высокую дозу (группа B на стадии 1 и группа E на стадии 2). Нулевая гипотеза заключалась в том, что не было различий в изменении первичной конечной точки эффективности (опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда). [CMAI] общий балл) между AVP-786 и плацебо на стадии 1 и стадии 2 для каждой дозы, и он был протестирован против альтернативной гипотезы о том, что лечебный эффект наблюдался по меньшей мере на 1 из 2 стадии.

Третье сравнение было проведено для сравнения результатов пациентов, получавших активное лечение на обоих стадиих исследования (12 недель; группы B/J а также C/K на фигуре 1). по сравнению с теми, кто получал плацебо на обоих стадиях (т.е. пациенты, которые были рандомизированы для получения AVP-786-18 или AVP-786-28 на стадиях 1 и 2, по сравнению с пациентами, которые были рандомизированы для получения плацебо на стадиях 1 и 2; группы A, D и G).

3.2. Обсуждение дизайна исследования, включая выбор контрольных групп

Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование SPCD было разработано для уменьшения источников систематической ошибки. Потенциально высокие ответы, наблюдаемые у пациентов, получавших плацебо, могут представлять серьезную проблему для разработки лекарств в исследованиях поведенческих и психических расстройств. SPCD по существу состоит из 2 рандомизированных испытаний (стадий), проводимых одно за другим; стадия 1 включает всех пациентов, рандомизированных, а стадия 2 повторно рандомизирует тех, кто не ответил на плацебо во время стадии 1, для активного препарата или плацебо. Ожидается, что обнаружение сигнала будет улучшено за счет включения данных от пациентов, не ответивших на плацебо, в первичный анализ, который состоит из объединенных данных со стадии 1 и стадии 2. SPCD был создан для увеличения мощности исследования для выявления клинически значимого эффекта. в ситуациях, когда может быть большой эффект плацебо, особенно в психофармакологических исследованиях. Дизайн, его полезность и статистические соображения были описаны ранее.

3.3. Выбор исследуемой популяции

3.3.1. Критерии включения

Для включения в исследование пациенты должны были соответствовать всем следующим критериям:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 50 до 90 лет включительно, на момент предоставления информированного согласия.

2. Диагностика вероятной болезни Альцгеймера в соответствии с критериями рабочих групп Национального института старения - Ассоциации болезни Альцгеймера (NIA-AA) 2011 года. Либо амбулаторные пациенты, либо резиденты дома престарелых или дома престарелых к профессиональным уходом.

3. Пациент имеет клинически значимое умеренное/тяжелое возбуждение во время

скрининга и за по меньшей мере 2 недели до рандомизации, которое мешает распорядку дня и для которого, по мнению исследователя, показано назначение лекарственного препарата.

4. Диагноз возбуждения должен был соответствовать предварительному определению возбуждения Международной психогериатрической ассоциации.

5. Тяжесть общего клинического впечатления (CGIS) - балл возбуждения ≥ 4 (умеренное состояние) при скрининге и исходном уровне.

6. Краткий опросник психического состояния (MMSE) - от 6 до 26 (включительно) при скрининге и исходном уровне.

7. У пациента была стабильная сердечная, легочная, печеночная и почечная функции.

8. Пациент имел ECG (полученную в течение последнего месяца до рандомизации и оцененную центральным ридером ECG) без клинически значимых изменений.

9. Если женщина детородного возраста должна была практиковать приемлемый с медицинской точки зрения метод контроля рождаемости не менее чем за 1 месяц до рандомизации и продолжать использовать тот же метод в течение всего периода исследования (оральные контрацептивы, гормональный имплантат, гормональный пластырь, внутриматочный устройство, диафрагму и противозачаточный крем или пену, презерватив со спермицидом или воздержание) или быть хирургически стерильным или в постменопаузе.

10. Применение лекарственного препарата для лечения болезни Альцгеймера (например, донепезил, ривастигмин, галантамин, мемантин) разрешено при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 3 месяцев до рандомизации.

11. Одновременное применение антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI, например, флуоксетин, сертралин, циталопрам), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI, например, венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин), допускалась при условии, что доза оставалась стабильной за по меньшей мере 1 месяц до рандомизации и находилась в пределах инструкции-вкладыша для этого лекарственного препарата. Пароксетин, субстрат CYP2D6, был разрешен при условии, что доза не превышала 10 мг/день.

12. Одновременное применение снотворных средств перед сном (например, эсзопиклон, золпидем, залеплон, тразодон) [до 50 мг/день]) для лечения бессонницы в ночное время было разрешено при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до рандомизации и оставалась стабильной на протяжении всего исследования. Кроме того, одновременное применение бензодиазепинов короткого действия (например, мидазолама, оксазепама, алпразолама в низких дозах) [до 0,5 мг/день]) за поведенческие расстройства было разрешено.

13. Пациенты, одновременно принимающие разрешенные препараты для лечения возбуждения, вторичной по отношению к болезни Альцгеймера (например, атипичные нейролептики, антидепрессанты, буспирон), имели право на участие при условии, что они

получали стабильную дозу в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга и за по меньшей мере 1 месяц до рандомизации.

14. У пациента не должно было быть текущих и значительных симптомов депрессивного расстройства, и он должен был иметь балл < 10 по Корнельской шкале депрессии при деменции (CSDD) при скрининге.

15. У пациента не должно было быть анамнеза или текущих клинических симптомов шизофрении, шизоаффективного расстройства или биполярного расстройства, как это определено в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision.

16. Лицо, осуществляющее уход, должно было быть готово и способно соблюдать процедуры исследования, в том числе не принимать какие-либо запрещенные лекарственные препараты в ходе исследования.

17. Пациент/лицо, осуществляющее уход, должен был быть готов подписать и получить копию ICF пациента/лица, осуществляющего уход, после того, как были полностью объяснены характер и риски участия в исследовании. Допускались пациенты, которые не могли подписать ICF, но могли дать согласие, или уполномоченный представитель пациента согласился на участие (для пациентов, не способных дать согласие).

3.3.2. Критерии исключения

Критерием исключения из исследования считалось любое из следующего:

1. Лицо, осуществляющее уход, не желало или не могло, по мнению исследователя, соблюдать инструкции по исследованию.

2. У пациента была деменция преимущественно неальцгеймеровского типа (например, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, болезнь Паркинсона, деменция, индуцированная психоактивными веществами).

3. Пациенты с симптомами возбуждения, которые не являлись вторичными по отношению к болезни Альцгеймера (например, вторичными по отношению к боли, другому психическому расстройству или делирию).

4. Пациенты с миастенией (противопоказание для Q).

5. Пациенты с полной блокадой сердца, удлинением интервала QTc или пируэтной желудочковой тахикардией в анамнезе.

Скрининг и исходный уровень QTc по формуле Фридериции (QTcF) > 450 мс для мужчин и > 470 мс для женщин на основе центрального обзора, если только не из-за желудочковой стимуляции

Наличие преждевременных желудочковых сокращений (PVC) по оценке центрального ридера и признанию исследователем клинически значимыми

6. Пациенты с любым семейным анамнезом врожденного синдрома удлинения интервала QT.

7. Пациенты с известной гиперчувствительностью к DM, Q, опиатным препаратам (кодеину и т.д.) или любому другому ингредиенту исследуемого лекарственного

препарата.

8. Пациенты с историей аллергии на бензодиазепины (например, лоразепам).

9. Пациенты, которые когда-либо получали DM совместно с Q.

10. Пациенты, которые принимали запрещенные сопутствующие препараты в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что было дольше, до исходного уровня.

11. Пациенты с сопутствующими клинически значимыми или нестабильными системными заболеваниями, которые могут исказить интерпретацию результатов исследования безопасности (например, злокачественные новообразования [за исключением базально-клеточного рака кожи или нелеченного рака предстательной железы], слабо контролируемый диабет, слабо контролируемая артериальная гипертензия, нестабильная легочная недостаточность), почечная или печеночная недостаточность, нестабильная ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия или нестабильная болезнь клапанов сердца). Определенный другой неметастатический рак мог быть разрешен. Каждый случай должен был оцениваться индивидуально медицинским монитором.

12. Пациенты, которые в настоящее время участвуют или участвовали в другом интервенционном клиническом исследовании (препаратов или устройств) в течение 30 дней после исходного уровня.

13. Пациенты с постуральным обмороком в анамнезе или любым необъяснимым обмороком в анамнезе (оценивается в каждом конкретном случае) в течение 12 месяцев от исходного уровня.

14. Пациенты с анамнезом злоупотребления наркотиками и/или алкоголем в течение последнего 1 года.

15. Пациенты, у которых во время исследования был определен высокий неизбежный риск падений на основании клинической оценки, проведенной исследователем.

16. Пациенты с признаками серьезного риска суицида при скрининге и на исходном уровне по шкале отслеживания суицидальности Шихана (S-STS), т.е. с баллом 3 или 4 по любому 1 вопросу с 2 по 6 или 11 или с баллом 2 или выше по любому 1 из вопросов 1a, с 7 по 10 или 12, или которые, по мнению следователя, представляют серьезную опасность самоубийства.

3.3.3. Отстранение пациентов от терапии или оценки

Пациенты и лица, осуществляющие отказ, были уведомлены устно и в письменной форме в ICF о том, что они имели право выйти из исследования в любое время без ущерба или потери преимуществ, на которые они в противном случае имели право. Исследователь или спонсор мог исключить пациента из исследования в случае интеркуррентного заболевания, нежелательного явления (AE), других причин, касающихся здоровья или благополучия пациента, или в случае отсутствия сотрудничества, несоблюдения, нарушения протокола или иные административные основания. Если пациент не вернулся

для запланированного визита, необходимо было приложить все усилия, чтобы связаться с пациентом. Независимо от обстоятельств, необходимо было приложить все усилия для документирования результатов лечения пациента, если это возможно. Исследователь должен был выяснить причину отмены, попросить лицо, осуществляющее уход, вернуть весь неиспользованный исследуемый препарат (IP) и проконсультироваться с пациентом в отношении любых неразрешенных AE.

Кроме того, у пациентов с QTcF > 500 мс (за исключением случаев стимуляции желудочков) или изменение интервала QTcF по сравнению с исходной ECG до введения дозы > 60 мс в любое время после рандомизации исключались из исследования. Значения QTcF оценивали в отношении клинической значимости и записывали.

Пациентам, выбывшим из исследования до завершения исследования, было предложено вернуться в клинику для завершения оценок визита 6 (окончание исследования).

Если пациент отказывался от участия в исследовании, а лицо, осуществляющее уход, отзывало согласие и/или представителя пациента для раскрытия информации в будущем, не следовало проводить никаких дополнительных оценок и не следовало собирать дополнительные данные. Спонсор может сохранить и продолжать использовать любые данные, которые были собраны до такого отзыва согласия. Замена пациентов, выбывших из исследования, не планировалась.

3.4. Средства лечения

3.4.1. Вводимые средства лечения

Препарат для клинического исследования был предоставлен в виде твердых, напечатанных, непрозрачных, синих, желатиновых капсул (размер 3) для приема внутрь. Каждая капсула исследуемого лекарственного препарата содержала 1 из следующего:

- AVP-786-28, 28 мг d6-DM и 4,9 мг Q (USP, EP)
- AVP-786-18, 18 мг d6-DM и 4,9 мг Q (USP, EP)
- AVP-786, соответствующий плацебо, с теми же вспомогательными веществами, что и исследуемый препарат

3.4.2. Идентификация исследуемого(ых) препарата(ов)

Качественный и количественный состав 2 доз AVP-786 и плацебо приведен в таблице 7.

Таблица 7: Состав исследуемого препарата

Ингредиент (количества в мг)	AVP-786-28	AVP-786-18	Плацебо
d6-декстрометорфана гидробромид	28,0	18,0	0
Хинидина сульфат USP, EP	4,9	4,9	0

EP=Европейская фармакопея; USP=Фармакопея США; NF=Национальный формуляр

3.4.3. Способ распределения пациентов по группам лечения

Подходящие пациенты были рандомизированы в день 1 (базовый уровень) для получения капсул AVP-786-18, капсул AVP-786-28 или соответствующих капсул плацебо на стадии 1 двойным слепым методом. Рандомизация была стратифицирована по баллу домена возбуждения/агрессии шкалы NPI - (≤ 6 против > 6), оценка риска падений (нормальный/слабый против умеренный/тяжелый), и одновременный прием антипсихотических препаратов (да или нет). Блокированная рандомизация использовалась для обеспечения баланса лечения в каждой страте.

В конце стадии 1 пациенты, ранее рандомизированные в группу плацебо, должны были быть повторно рандомизированы для получения капсул AVP-786-18, капсул AVP-786-28 или соответствующих капсул плацебо во время стадии 2 двойным слепым методом, как указано выше.

3.4.4. Выбор доз в исследовании

Дозы AVP-786, запланированные для этого исследования, составляли d6-DM 18 мг/Q 4,9 мг и d6-DM 28 мг/Q 4,9 мг, обозначаемые как AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно.

12-недельная продолжительность двойного слепого лечения в этом SPCD (6 недель+6 недель) аналогичен нескольким недавно завершенным исследованиям, в которых использовался этот дизайн. Учитывая 3-недельный период титрования, продолжительность 6-недельного периода используется для обеспечения воздействия целевой дозы AVP-786 в течение не менее 3 недель в каждой группе исследования, которая считается достаточной для наблюдения ответа на лечение на основе данных предыдущих исследований. Для пациентов, назначенных на одно и то же лечение в течение 12 недель стадии 1 и стадии 2, продолжительность лечения также позволяет оценить продолжительность ответа.

3.4.5. Выбор и время введения дозы для каждого пациента

На обеих стадиях 1 и 2 исследуемый препарат (активное вещество или плацебо) вводили перорально два раза в день (1 капсула утром и 1 капсула вечером с интервалом примерно 12 часов) на протяжении всего периода лечения (независимо от приема пищи). Пациенты, начавшие активное лечение на обеих стадиях, должны были подбираться до их рандомизированной дозы следующим образом:

- Пациенты, рандомизированные для получения AVP-786-28, должны были начинать с AVP-786-18 один раз в день утром и плацебо вечером в течение первых 7 дней исследования. С дня 8 пациенты должны были получать AVP-786-18 два раза в день в течение 14 дней. Начиная с дня 22 пациенты должны были получать AVP-786-28 два раза в день в течение оставшихся 9 недель исследования.
- Пациенты, рандомизированные для получения AVP-786-18, должны были начинать с AVP-786-18 один раз в день утром и плацебо вечером в течение первых 7 дней исследования. Начиная с дня 8 пациенты должны были получать AVP-786-18 два раза в день в течение оставшихся 11 недель исследования.

3.4.6. Предшествующая и сопутствующая терапия

Пациентам не разрешалось принимать какие-либо из запрещенных лекарственных препаратов, перечисленных в приложении 1 к протоколу, во время исследования или в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до начала введения дозы в день 1. При каждом визите лиц, осуществляющих уход, должны были опрашивать о том, принимал ли пациент какие-либо сопутствующие лекарственные препараты, и, если да, исследователь должен был записывать принятые лекарственные препараты и причины их использования. Лица, осуществляющие уход, были проинструктированы записывать в дневник одновременное использование препаратов спасения (лоразепама). Следует избегать одновременного применения субстратов Р-гликопротеина или пролекарств, действие которых опосредовано метаболитами, продуцируемыми CYP2D6, или, при необходимости, тщательно контролировать их.

3.4.6.1. Разрешенные сопутствующие лекарственные препараты

Лекарственные средства для лечения болезни Альцгеймера (например, донепезил, ривастигмин, галантамин, мемантин) разрешены при введении в стабильной дозе за по меньшей мере 3 месяца до рандомизации; доза этих лекарственных средств должна была оставаться неизменной на протяжении всего исследования. Если была необходима коррекция дозы, новая доза и причина изменения должны быть зарегистрированы.

Применение препаратов для лечения возбуждения, вторичной по отношению к болезни Альцгеймера (например, атипичные антипсихоитические средства, антидепрессанты, буспирон), разрешалось при условии, что пациент принимал стабильную дозу в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга и по меньшей мере 1 месяца до рандомизации и на протяжении всего исследования.

Одновременное применение антидепрессантов, таких как SSRI (например, флуоксетин, сертралин, циталопрам), SNRI (например, венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин), допускалось при условии, что доза оставалась стабильной за по меньшей мере 1 месяц до рандомизации и находилась в пределах инструкции-вкладыша для этого лекарственного препарата. Пароксетин, субстрат CYP2D6, был разрешен при условии, что доза не превышала 10 мг/день. SSRI, SNRI и пароксетин должны были оставаться стабильными на протяжении всего исследования, если только снижение дозы не считалось необходимым для лечения АЕ.

Пациенты, одновременно принимающие SSRI или SNRI, должны были находиться под наблюдением в отношении выявления серотонинового синдрома, который включает измененное психическое состояние, артериальную гипертензию, беспокойство, миоклонус, гипертермию, гиперрефлексию, потоотделение, озноб и тремор.

Одновременное применение снотворных средств перед сном (например, эсзопиклон, золпидем, залеплон, тразодон) [до 50 мг/день]) для лечения бессонницы в ночное время было разрешено при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до рандомизации и оставалась стабильной на протяжении всего исследования.

Кроме того, одновременное применение бензодиазепинов короткого действия

(например, мидазолама, оксазепама, алпразолама в низких дозах) [до 0,5 мг/день]) за поведенческие расстройства было разрешено.

Все другие бензодиазепины были запрещены, за исключением лоразепама для кратковременного лечения возбуждения. Пациенты, принимавшие лоразепам до включения в исследование, должны были проходить тот же режим лечения, который разрешен в исследовании (до 1,5 мг/день и не более 3 дней в 7-дневный период).

3.4.6.2. Средство спасения для симптомов возбуждения

Пациенты могли получать перорально лоразепам в качестве препарата неотложной помощи для краткосрочного лечения симптомов возбуждения, если исследователь сочтет это необходимым. Лоразепам следует вводить в дозе до 1,5 мг/день и не более 3 дней в 7-дневный период. Лица, осуществляющие уход, должны были записывать в дневник одновременное использование лоразепама и напоминать о потенциальном увеличении риска падения при приеме бензодиазепинов.

3.4.6.3. Запрещенные сопутствующие лекарственные препараты

Перечень примеров запрещенных лекарственных препаратов приведен в приложении 1 к протоколу. К ним относятся кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ингибиторы карбоангидразы, амиодарон, циметидин, дилтиазем, верапамил, ингибиторы протеазы (например, саквинавир, ритонавир, атазанавир, индинавир), макролидные антибиотики (например, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, диритромицин, рокситромицин), трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, нортриптилин), хинидин, декстрометорфан (безрецептурный и рецептурный), хинин, мефлохин, зверобой, гиперфорин, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, ципротерон, тиоридазин, трифлуоперазин, хлорпромазин, промазин, перфеназин, метотримепразин и флуфеназин.

Ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI) были запрещены на протяжении всего исследования. Пациентам следовало подождать не менее 14 дней после прекращения приема исследуемого лекарственного препарата, прежде чем начинать прием MAOI.

3.5. Переменные эффективности и безопасности

3.5.1. Оценка эффективности и безопасности и блок-схема

График мероприятий исследования представлен в таблице 9. Дополнительные сведения см. в протоколе.

Таблица 9: График оценок

	Визит:	Скрининг [a]	Исходный уровень	Визит 2[a]	Визит 2,1[a]	Визит 3[a]	Телефонный звонок [a, b]	Визит 4[a]	Визит 5[a]	Телефонный звонок [a, b]	Визит 6 [a] /ЕТ [c, d]

Процедура	День исследования:	День от -28 до -1	День 1	День 8	День 15	День 22	День 29	День 43	День 64	День 71	День 85
	Конец недели исследования:	Неделя от -4 до -1		Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 9	Неделя 10	Неделя 12
Получение подписанной формы информированного согласия		X									
Медицинский анамнез		X									
Изучение приемлемости [e]		X	X								
Рандомизация			X					X			
Физикальное и неврологическое обследование		X						X			X
Основные показатели жизнедеятельности и вес		X	X [f]	X	X	X		X	X		X [f]
ADCS-CGIC-общий			X [g]					X			X
CGIS-возбуждение		X	X					X			X
mADCS-CGIC-возбуждение			X [h]					X			X
Оценка риска		X					X [i]			X [I]	

падений (рабочий лист и тест TUG)										
ECG	X[j]	X[k]		X	X		X[k]	X		X
Нежелательные явления		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Предыдущие и сопутствующие лекарственные препараты, немедикаментозные средства терапии, и немедикаментозные мероприятия при возбуждении	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MMSE	X	X					X			X
GMHR	X									X
CMAI	X	X	X	X	X		X	X		X
NPI	X[l]	X	X[l]	X[l]	X		X	X		X
CSDD	X						X			X
ZBI		X					X			X
DEMQOL[m]		X					X			X
ADAS-cog[n]		X					X			X
PGIC[o]							X			X
RUD		X					X			X
ESS		X					X			X
S-STS	X	X	X	X	X		X	X		X
Введение утренней дозы исследуемого		X	X[p]	X[p]	X		X	X		X

лекарственного препарата в клинике										
Биохимический анализ крови, общий анализ крови, и анализ мочи	X [q]				X		X	X		X [q]
Тест мочи на беременность [r]	X	X					X			X
Образец крови для ФК анализа							X			X
Образец крови для анализа CYP2D6		X								
Выдача исследуемого препарата и дневника пациента		X			X		X	X		
Изучение/ возврат неиспользованного исследуемого лекарственного препарата и дневника пациента			X [p]	X [p]	X		X	X		X

Примечание: когда это возможно, каждый пациент и лицо, осуществляющее уход, должны были иметь шкалы оценок, которые на протяжении всего исследования применялись одними и теми же оценщиками для обеспечения согласованности оценок. Следующие шкалы должны были оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите: CMAI, NPI, mADCS-CGIC-возбуждение и CGIS-возбуждение.

а Визиты исследования имели интервал ± 3 дня, за исключением скрининга, визита

2 и телефонных звонков. Скрининг, визит 2 и телефонные звонки+3-дневное окно. Период скрининга мог быть продлен после обсуждения с медицинским монитором и его одобрения.

b Телефонный звонок должен был быть сделан пациенту/лицу, осуществляющему уход, для сбора AE и запроса на сопутствующее использование лекарственных препаратов.

c Визит ET для пациентов, которые выбыли из исследования до завершения исследования.

d Пациентам, досрочно прекратившим участие в исследовании или не перешедшим к расширенному исследованию (исследование 15-AVP-786-303), позвонили по телефону безопасности через 30 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного препарата.

e Для каждого пациента была заполнена форма соответствия протоколу.

f Вес должен был измеряться только во время исходного визита и визита 6.

g Рабочий лист оценки исходного ADCS-CGIC-общий должен был быть заполнен для записи исходной информации для оценки изменений при визитах 4 и 6.

h Рабой лист оценки исходного ADCS-CGIC-общий должен был быть заполнен для записи исходной информации для оценки изменений при визитах 4 и 6.

i Для оценки риска падений во время визитов 4 и 6 должен был выполняться только тест TUG.

j ECG должна была быть выполнена в трех повторностях во время визита скрининга.

k ECG должна была выполняться до и после введения дозы.

l Только домен возбуждения/агрессии по шкале NPI должен был быть назначен во время визита скрининга, визита 2 и визита 2.1.

m Версия прокси должна была быть оценена лицом, осуществляющим уход. Версия без прокси должна была оцениваться только пациентами с баллом по шкале MMSE $\geq$ 10 при исходном уровне.

n ADAS-cog должны были оценивать только пациенты с баллом по шкале MMSE $\geq$ 10 при исходном уровне.

o PGIC должен был быть оценен лицом, осуществляющим уход.

p Утренняя доза исследуемого лекарственного препарата может быть введена дома, если визит должен был состояться в течение 2 часов после введения; время введения дозы должно быть отмечено пациентом/лицом, осуществляющим уход. Карту-блистер и дневник пациента следовало вернуть пациенту/лицу, осуществляющему уход, после проверки на комплаентность.

q Функциональные тесты щитовидной железы (TSH и рефлекторные T3 и T4, если уровень TSH был аномальным) должны были быть выполнены во время визита скрининга. Тест на гликозилированный гемоглобин (HbA1c) должен был быть выполнен во время визита скрининга и визита 6.

r Для субъектов женского пола с возможностью деторождения выполняют тест на беременность по сыворотке крови или моче

3.5.1.1. Конечные точки эффективности

Конечные точки эффективности включали утвержденные шкалы и опросники для оценки изменений в поведении, связанных с ажитацией, депрессией, когнитивной дисфункцией, качеством жизни (QOL) и стрессом лиц, осуществляющих уход. Процедура статистического контроля применялась к первичным (общий балл по шкале CMAI) и ключевым вторичным конечным точкам эффективности (модифицированное совместное исследование болезни Альцгеймера - общее клиническое впечатление об изменении [балл возбуждения по шкале mADCS-CGIC]) для контроля общей ошибки 1 рода при 2-стороннем уровень значимости α=0,05.

3.5.1.1.1. Первичные оценки эффективности

Первичной конечной точкой эффективности было изменение от исходного уровня до недели 6 (стадия 1), от недели 6 до недели 12 (стадия 2) и от исходного уровня до недели 12 (12-недельная параллельная группа) в сводных баллах CMAI (общий балл по шкале CMAI). CMAI использовался для оценки частоты проявлений видов возбужденного поведения у пожилых людей. Он состоит из 29 видов возбужденного поведения, которые далее подразделяются на отдельные синдромы возбуждения, также известные как факторы возбуждения CMAI. Эти отдельные синдромы возбуждения включают: F1-агрессивное поведение, F2-физически неагрессивное поведение и F3-вербальное возбужденное поведение и являются вторичными конечными точками эффективности. Баллы по 3 параметрам: фактор 1, фактор 2 и фактор 3 были получены на основе факторной структуры, описанной Rabinowitz J, Davidson M, De DPP, Katz I, Brodaty H, Cohen-Mansfield J. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. American Journal of Geriatric Psychiatry. 2005;13(11):991-998, и описаны в других разделах данного документа.

Каждый из 29 пунктов оценивается по 7-балльной шкале частоты (1=никогда, 2=реже, чем раз в неделю, но все же происходит, 3=один раз или два раза в неделю, 4=несколько раз в неделю, 5=один или два раза в день, 6=несколько раз в день, 7=несколько раз в час). Оценки основаны на 2 неделях, предшествующих оценке CMAI; снижение показателей CMAI указывает на улучшение частоты возбужденного поведения. Общий балл по шкале CMAI рассчитывается как сумма оценок по всем 29 пунктам и находится в диапазоне от 29 до 203.

CMAI оценивали при скрининге, в день 1 (исходный уровень) и на неделях 1, 2, 3 и 6 на стадии 1 и на неделях 9 и 12 на стадии 2 (таблица 9); исходный уровень стадии 2 был последней оценкой CMAI перед повторной рандомизацией на стадии 2.

3.5.1.1.2. Вторичный анализ эффективности

Ключевой вторичной конечной точкой эффективности было Модифицированное совместное исследование болезни Альцгеймера - общее клиническое впечатление об

изменении-возбуждении (mADCS-CGIC-возбуждение), которое оценивали в день 1 (исходный уровень), на неделе 6 и неделе 12:

• **mADCS-CGIC-возбуждение**: mADCS-CGIC-возбуждение является модификацией стандартного инструмента совместного исследования болезни Альцгеймера и общего клинического впечатления об изменениях (ADCS-CGIC) для лучшей оценки аспектов, имеющих отношение к изучению возбуждения при болезни Альцгеймера. Он содержит вопросы, связанные с возбуждением, и оценку впечатления клинициста об изменении, сосредоточенную конкретно на возбуждении. Первоначально он был разработан для исследования циталопрама по изучению возбуждения при болезни Альцгеймера (CitAD) и использует полуструктурированный опросник как пациента, так и лица, осуществляющего уход, для определения исходного уровня тяжести возбуждения. Последующие оценки оценивают изменения по сравнению с исходным уровнем и используют полуструктурированный опросник о возбуждении как пациента, так и лица, осуществляющего уход.

Дополнительные вторичные конечные точки эффективности, оцененные в моменты времени, указанные в таблице 9, включали следующее:

• **NPI - балл домена возбуждения/агрессии** и балл состояния больного и лица, осуществляющего уход: это утвержденный клинический инструмент для оценки психопатологии при различных заболеваниях, включая деменцию. NPI представляет собой ретроспективный опросник с лицами, осуществляющими уход, охватывающий 12 доменов нейропсихиатрических симптомов: бред, галлюцинации, возбуждение/агрессия, депрессия/дисфория, тревога, приподнятое настроение/эйфория, апатия/безразличие, расторможенность, раздражительность/лабильность, аберрантное двигательное поведение, нарушения сна и поведения в ночное время, и расстройства аппетита/пищевого поведения. Опросник по сценарию NPI включает в себя составной контрольный вопрос для каждой области симптомов, за которым следует список вопросов о поведении, характерном для домена, который задается при получении положительного ответа на контрольный вопрос. Нейропсихиатрические проявления в домене оцениваются лицом, осуществляющим уход, в совокупности как по частоте (от 1 до 4), так и по тяжести (от 1 до 3), что дает составной балл домена симптомов (частота × тяжесть). Шкалы оценки частоты и серьезности определили опорные точки для повышения надежности ответов лиц, осуществляющих уход. Дистресс лица, осуществляющего уход, оценивается для каждого положительного домена нейропсихиатрических симптомов по шкале, привязанной к баллам от 0 (совсем не доставляет беспокойства) до 5 (чрезвычайно беспокоит). Домены NPI обычно оцениваются по поведению в течение предшествующих 4 недель, но могут быть изменены в соответствии с потребностями исследования; в этом исследовании период припоминания составил 2 недели для всех визитов. Версия NPI для домов престарелых (NPI-NH) использовался для пациентов из стационарных учреждений или учреждений престарелых. Вопросы в NPI-NH были перефразированы для профессиональных лиц, осуществляющих уход, которые могли не знать пациентов до начала болезни; тем не

менее, общие домены инструментов и оценка были идентичны NPI, за исключением раздела «Дистресс лица, осуществляющего уход», который был заменен профессиональным нарушением в версии NPI-NH. Балл домена возбуждения/агрессии в NPI оценивали как часть общего балла NPI.

• **NPI - домен аберрантного двигательного поведения** (см. выше).

• **Балл CGIS-возбуждение** (CGIS-возбуждение): Он представляет собой оцениваемую наблюдателем шкалу, которая измеряет тяжесть заболевания и является одним из наиболее широко используемых инструментов краткой оценки в психиатрических исследованиях. Версия CGIS для подразделения ранней клинической оценки лекарственных средств (ECDEU) является наиболее широко используемым форматом этого проверенного инструмента и требует, чтобы клиницист оценивал пациента по сравнению с его прошлым опытом работы с другими пациентами с таким же диагнозом, с дополнительной информацией или без нее. CGIS зарекомендовал себя как надежный показатель эффективности во многих клинических испытаниях лекарственных средств, и его легко и быстро применять, при условии, что клиницист хорошо знает пациента. Надежность и достоверность CGI проверялись в многочисленных исследованиях, в том числе у пациентов с деменцией, шизофренией и аффективными расстройствами. В целом CGI показал высокую корреляцию (r: ~90%) с другими инструментами оценки, а также показал положительную значимую взаимосвязь и параллельную достоверность с оценками других клиницистов. Кроме того, шкала имеет высокую чувствительность к изменению во времени. Балл CGIS представляет собой 7-балльную (1-7) шкалу (1=нормальный, совсем не больной; 7=среди наиболее тяжелобольных пациентов) и оценивает тяжесть возбуждения в этом исследовании.

• **Совместное исследование болезни Альцгеймера - общее клиническое впечатление об изменении общего клинического состояния** (ADCS-CGIC-общий): эта шкала предназначена для надежной оценки изменения общей функции по сравнению с исходным уровнем в течение периода клинического испытания. В отличие от целевой шкалы симптомов, ADCS-CGIC-общий учитывает общую функцию пациента в области когнитивной, поведенческой и функциональной активности. Опираясь на информацию, собранную в ходе полуструктурированного интервью пациента и лица, осуществляющего уход, ADCS-CGIC-общий фокусируется на наблюдениях клинициста за изменениями когнитивных, функциональных и поведенческих показателей пациента с начала исследования. Как только базовый уровень тяжести установлен, оценка изменения при последующих визитах основывается на информации, полученной в ходе интервью с пациентом и лицом, осуществляющим уход. ADCS-CGIC-общий оценивается как заметное улучшение, умеренное улучшение, минимальное улучшение, отсутствие изменений, минимальное ухудшение, умеренное ухудшение или заметное ухудшение.

• **Опросник Зарита-Бердена** (ZBI): это шкала из 22 пунктов, используемая для оценки влияния инвалидности пациента на жизнь лица, осуществляющего уход. Он предназначен для отражения бремени, с которым сталкиваются лица, осуществляющие

уход за больными деменцией, и может быть либо заполнен лицом, осуществляющим уход, либо проведен в форме опросника. Это наиболее часто используемая шкала для измерения нагрузки на лиц, осуществляющих уход за пациентами с деменцией, а также другими заболеваниями. Было показано, что ZBI обладает высокой внутренней надежностью с расчетным коэффициентом альфа Кронбаха, равным 0,88 и 0,91, и надежностью повторного тестирования, равной 0,71. Достоверность оценивалась путем сопоставления общего балла с единой глобальной оценкой бремени (r=0,71). По каждому пункту шкалы лицо, осуществляющее уход, должно указать, как часто он чувствовал себя так (никогда, редко, иногда, довольно часто или почти всегда). Балл варьируется от 0 до 88 и определяется путем сложения пронумерованных ответов на отдельные вопросы. Более высокие баллы указывают на больший дистресс у лица, осуществляющего уход.

• **NPI - домен раздражительности/лабильности** (см. выше).

• **Общий балл по шкале NPI** (см. выше).

• **Общее клиническое впечатление пациента об изменении** (PGIC): Это 7-балльная (1-7) шкала, используемая для оценки ответа на лечение, и она оценивается как: очень значительное улучшение, значительное улучшение, минимальное улучшение, отсутствие изменений, минимальное ухудшение, гораздо худшее или очень сильное ухудшение.

• **Качество жизни при деменции** (DEMQOL): это шкала, используемая для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с деменцией и лиц, осуществляющих уход за ними. Существует 2 версии DEMQOL: версия из 28 пунктов (оценивается пациентом) и версия из 31 пункта (DEMQOL-прокси, оценивается лицом, осуществляющим уход). Для оценки пациентов (и лиц, осуществляющих уход за ними) с деменцией легкой и средней степени тяжести (MMSE $\geq$ 10) рекомендуется использовать как вариант из 28 пунктов, так и вариант из 31 пункта. Для пациентов с тяжелой деменцией используется только DEMQOL-прокси (назначается лицу, осуществляющему уход).

• **Подшкала когнитивной шкалы оценки болезни Альцгеймера** (ADAS-cog): шкала ADAS была разработана для оценки характеристик когнитивной и некогнитивной поведенческой дисфункции у пациентов с болезнью Альцгеймера. Когнитивная подшкала (ADAS-cog) состоит из 11 подсовокупностей, связанных с памятью, практикой и языком. ADAS-cog занимает от 30 до 45 минут. ADAS-cog оценивался для пациентов с баллом по шкале MMSE $\geq$ 10 при исходном визите.

• **CSDD**: Эта шкала была специально разработан для оценки признаков и симптомов большой депрессии у пациентов с деменцией. Поскольку некоторые из этих пациентов могут давать недостоверные отчеты, CSDD использует всесторонний подход к опросу, который получает информацию от пациента и лица, осуществляющего уход. Информация выявляется посредством 2 полуструктурированных интервью, интервью с лицом, осуществляющим уход, и интервью с пациентом. Интервью сосредоточено на депрессивных симптомах и признаках, возникающих в течение недели, предшествующей

оценке. Каждый элемент оценивается по тяжести по шкале от 0 до 2 (0=отсутствует, 1=легкая или промежуточная, 2=тяжелая). Баллы за элементы добавляются. Баллы выше 10 указывают на вероятную большую депрессию, баллы выше 18 указывают на определенную большую депрессию, а баллы ниже 6, как правило, связаны с отсутствием выраженной депрессивной симптоматики.

• **Использование ресурсов при деменции** (RUD): RUD используется для расчета расходов на здравоохранение, связанных с деменцией. Он оценивает использование пациентами с деменцией формальных и неформальных ресурсов здравоохранения, включая госпитализации и визиты к врачу, помощь в проживании и время, затрачиваемое непрофессиональными лицами, осуществляющими уход. В контексте клинических испытаний RUD часто используется для определения экономической эффективности новых фармацевтических препаратов. RUD проводится как полуструктурированный опросник с основным лицом, осуществляющим уход пациента, и состоит из 2 разделов; один сосредотачивается на воздействии лица, осуществляющего уход (потеря работы и свободного времени лица, осуществляющего уход), а другой - на использовании пациентом ресурсов здравоохранения. Общие затраты на здравоохранение, связанные с деменцией пациента, можно оценить путем умножения количества использованных единиц (например, часов работы сиделки, визитов к врачу, ночей в общежитии) на соответствующий вектор цены за единицу.

• **Общая медицинская оценка здоровья** (GMHR): это глобальная клиническая оценка медицинского здоровья, предназначенный для количественной оценки в одном числе (от 1 до 4) тяжести общего сопутствующего заболевания у пациента с деменцией. Оценка 1=плохо, 2=удовлетворительно, 3=хорошо и 4=отлично или очень хорошо.

3.5.1.2. Конечные точки для анализа безопасности

Оцениваемыми конечными точками для анализа безопасности были нежелательные явления, возникшие при лечении (TEAE), клинические лабораторные результаты, показатели жизненно важных функций (включая артериальное давление), ECG, S-STS, MMSE, тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени (TUG) и шкала сонливости Эпворта (ESS).

3.5.1.2.1. Оценки безопасности

3.5.1.2.1.1. Нежелательные явления

Лиц, осуществляющих уход, опрашивали относительно TEAE при каждом визите в клинику после визита скрининга (таблица 9) и во время телефонных звонков по безопасности в дни 29 и 71. Все зарегистрированные TEAE были оценены и зарегистрированы. Любое AE, о котором впервые сообщалось после введения последней дозы исследуемого лекарственного препарата, наблюдали до 30 дней.

Тяжесть каждого AE оценивалась по 3-балльной шкале (легкая, умеренная или тяжелая) и подробно сообщалась, как указано в электронной форме истории болезни (eCRF). Связь каждого AE с исследуемым препаратом была определена исследователем как несвязанная, маловероятно связанная, возможно связанная или связанная.

3.5.1.2.1.2. Физикальное и неврологическое обследование

Физикальное и неврологическое обследование проводили во время скрининга (от дня -28 до дня -1), в день 43 (визит 4) и день 85 (визит 6). Физическое обследование включало оценку головы, глаз, ушей, носа, горла, лимфатических узлов, кожи, конечностей, дыхательной, желудочно-кишечной, костно-мышечной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Неврологическое обследование включали оценку психического состояния, черепно-мозговых нервов, двигательной системы, рефлексов, координации, походки и положения, а также сенсорной системы. Физикальное и неврологическое обследование каждый раз проводил один и тот же человек, когда это было возможно.

Отклонения при физическом и неврологическом обследовании, определенные исследователем как клинически значимые при скрининге, были зарегистрированы в анамнезе. Любые клинически значимые изменения результатов физикального и неврологического осмотра при скрининговом обследовании регистрировались как AE.

3.5.1.2.1.3. Клинические лабораторные тесты

Следующие клинико-лабораторные оценки были выполнены в моменты времени, указанные в таблице. 9:

- Биохимический анализ крови (кальций, магний, фосфор, глюкоза, натрий, калий, хлориды, углекислый газ, азот мочевины крови [BUN], креатинин сыворотки, мочевая кислота, альбумин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа [LDH], аспартатаминотрансфераза [AST], аланинаминотрансфераза [ALT], креатинкиназа [CK], гамма-глутамилтрансфераза [GGT], триглицериды, общий белок и общий холестерин)
- Общий анализ крови (количество эритроцитов [RBC], гемоглобин, гематокрит, лейкоциты [WBC] количество нейтрофилов, палочек, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, количество тромбоцитов и морфология)
- Анализ мочи (pH, удельный вес, белок, глюкоза, кетоны, кровь, лейкоцитарная эстераза, нитраты и микроскопия)
- Анализы функции щитовидной железы (тиреотропный гормон [TSH], и рефлекторный трийодтиронин [T3] и тироксин [T4] если уровень TSH не соответствует норме) только на скрининговом визите
- Только анализ гликозилированного гемоглобина (HbA1c во время визита скрининга и визита 6)

Тесты мочи на беременность проводились для женщин детородного возраста в моменты времени, указанные в таблице 9.

Все пациенты детородного возраста были проинструктированы использовать соответствующие методы контроля над рождаемостью в течение 4 недель после приема последней дозы исследуемого препарата.

Любой клинически значимый результат лабораторного исследования мог потребовать повторения, если этого потребует медицинский монитор.

3.5.1.2.1.4. Электрокардиограммы

ECG в 12 отведениях в покое выполняли в моменты времени, указанные в таблице 9. При скрининге ECG выполняли в трех повторностях. При исходном уровне (день 1) и в день 43 (визит 4) выполняли 2 ECG; одну до введения дозы исследуемого лекарственного препарата и одну через 2-3 часа после введения дозы. Оборудование для ECG предоставлялось центральным ридером. Данные ECG записывались в исследовательском центре и включали в себя общие данные, частоту сердечных (удары/минута), комплекс QRS, и интервалы и PR и QTc (миллисекунды). Результаты предоставлялись исследователям центральным ридером в течение 24 часов.

3.5.1.2.1.5. Шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана

S-STS представляет собой проспективную шкалу, которая оценивает возникающие при лечении суицидальные мысли и поведение и оценивалась в моменты времени, указанные в таблице 9. Любое изменение в баллах S-STS, указывающее на наличие суицидальных наклонностей, оценивалось исследователем и о нем сообщалось медицинскому монитору.

3.5.1.2.1.6. Краткий опросник психического состояния

MMSE представляет собой краткий опросник из 30 пунктов, который используется для скрининга когнитивных нарушений и оценивается в моменты времени, указанные в таблице 9.

3.5.1.2.1.7. Тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени

Тест TUG измеряет время (в секундах), необходимое человеку, чтобы встать со стандартного кресла, пройти 3 метра, повернуться, вернуться к стулу и сесть; тест оценивали в моменты времени, указанные в таблице 9.

3.5.1.2.1.8. Шкала сонливости Эпворта

ESS представляет собой опросник из 8 пунктов, который используется для измерения сонливости путем оценки вероятности засыпания в 8 различных ситуациях, в которых большинство людей участвуют в течение дня; тест оценивали в моменты времени, указанные в таблице 9.

3.5.1.3. Фармакокинетические оценки

В день 43 (визит 4) и день 85 (визит 6) у пациентов брали образец крови между 0 и 3 часами после утренней дозы исследуемого препарата для анализа уровней d6-DM, метаболитов d6-DM и Q. Регистрировали время, когда пациенту вводили дозу исследуемого лекарственного препарата, и время взятия крови. Образцы плазмы крови отделяли центрифугированием, а затем замораживали при температуре -20°C до анализа в аналитическом блоке.

3.5.2. Переменная(ые) первичной(ых) конечной(ых) точки(ек) эффективности

Первичные конечные точки эффективности и оценки описаны в других разделах в данном документе.

3.5.3. Измерение концентрации лекарственных средств

Фармакокинетические оценки, проведенные в этом исследовании, описаны в других разделах в данном документе.

3.6. Обеспечение качества данных

3.6.1. Лабораторные данные

Каждая отдельная лаборатория должна была собирать гематологические, биохимические образцы крови и образцы мочи при скрининге (от дня -28 до дня -1) и визитах от 3 до 6 (день 22, день 43, день 64 и день 85) для анализа безопасности. Инструкции по оценке образцов и их транспортировке в центральную лабораторию должны были быть предоставлены во время начала исследования. Образцы крови также должны были быть взяты для генотипирования CYP2D6 при исходном уровне (день 1) и для ФК анализа при визитах 4 и 6 (день 43 и день 85).

3.7. Статистические методы, запланированные в протоколе, и определение размера выборки

3.7.1.1. Популяции для анализа

Было 4 популяции для анализа: mITT, для намеренного лечения (ITT), для анализа безопасности и 12-недельная параллельная группа, которые определены ниже.

3.7.1.1.1. Популяция mITT

Популяция mITT использовалась для всех анализов эффективности и исходов для здоровья. Из-за дизайна исследования пациенты, включенные в популяцию mITT, были определены отдельно для стадии 1 и стадии 2, хотя группа стадии 2 была подсовокупностью группы стадии 1. Пациенты были включены в группу лечения, в которую они были рандомизированы, независимо от полученного лечения. Популяция mITT определена ниже для каждой стадии:

• Стадия 1: все пациенты, которые были рандомизированы на стадии 1 и прошли по меньшей мере 1 оценку эффективности после исходного уровня.

• Стадия 2: Все пациенты, которые были повторно рандомизированы на стадии 2 и прошли по меньшей мере 1 оценку эффективности на стадии 2 (после недели 6).

3.7.1.1.2. Популяция ITT

Популяцию ITT использовали для анализа чувствительности. Пациенты были включены в группу лечения, в которую они были рандомизированы, независимо от полученного лечения. Популяция ITT была определена ниже:

• Стадия 1: Все пациенты, которые были рандомизированы на стадии 1

• Стадия 2: Все пациенты, которые были рандомизированы на стадии 2

3.7.1.1.3. Популяция для анализа безопасности

В группу безопасности входят все пациенты, получившие по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного препарата. Популяция для анализа безопасности использовалась для всех анализов данных по безопасности. Пациентов включали в группу лечения на основании фактического лечения.

3.7.1.1.4. Популяция для 12-недельного анализа параллельной группы

Популяция для 12-недельного анализа параллельной группы представляет собой когорту пациентов, которые были рандомизированы для получения одинакового лечения на обоих стадиях (стадии 1 и 2). Поскольку все пациенты, получавшие плацебо на стадии

1, включая тех, кто выбыл на стадии 1, были повторно рандомизированы и распределены в группу лечения на стадии 2, эта популяция аналогична группе в 12-недельном рандомизированном исследовании с параллельными группами с общим запланированным размер выборки 254 (2/3 исходного размера выборки 380) и коэффициент обработки 3:3:2 (активное вещество:активное вещество:плацебо).

Эта популяция предназначена для оценки эффективности и безопасности в течение 12 недель лечения, сравнивая AVP-786-28, AVP-786-18 и плацебо в условиях дизайна параллельных групп. В него входят пациенты из сегментов лечения A, D и G (фигура 1) в группе плацебо; B и J (фигура 1) в AVP-786-28; и C и K (фигура 1) в AVP-786-18.

• **Популяция для 12-недельного анализа параллельной группы:**пациенты популяции для 12-недельного анализа параллельной группы, которые прошли по меньшей мере 1 оценку эффективности после исходного уровня.

• **Популяция для 12-недельного анализа безопасности в параллельной группы:**пациенты из популяции для 12-недельного анализа параллельной группы, которые получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного препарата.

3.7.1.2. Эффективность

3.7.1.2.1. Способы анализ первичных конечных точек эффективности

3.7.1.2.1.1. Первичный анализ

Для первичного анализа эффективности эффект лечения оценивали с использованием повторных измерений смешанной модели, основанной на правдоподобии (MMRM), по наблюдаемым данным на каждом стадии отдельно. Оценки эффекта лечения объединяли во взвешенную тестовую статистику с весом 0,6 для стадии 1 и весом 0,4 для стадии 2. Модель стадии 1 включала термины для лечения, визит, взаимодействия лечения и визита, исходный общий балл по шкале CMAI, взаимодействие исходного уровня и визита, исходный балл NPI - возбуждение/агрессия (≤ 6 против > 6), оценка риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), и одновременный прием антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Модель стадии 2 включала термины для лечения, визита, взаимодействия лечения и визита и исходного уровня визита 2. Для обеих моделей была запланирована неструктурированная ковариационная матрица. Если возникнут проблемы сходимости, то следует использовать следующие ковариационные структуры, отличные от неструктурированной, в порядке 1) авторегрессии порядка 1, 2) составной симметрии (CS), а ковариационная структура, сходящаяся к наилучшему соответствию, будет использоваться как первичный анализ. При отсутствии случайного предположения MMRM обеспечивает объективную оценку эффекта лечения за период лечения.

Оценки модели (разница в лечении и ее 95% доверительный интервал [CI]) сообщаются по каждой стадии.

Для повторной рандомизации (в качестве переменной стратификации) и анализа на стадии 2, лица, отвечающие на плацебо, и лица, не отвечающие на плацебо, на стадии 1 были определены следующим образом:

• **Лицами, отвечающими** на плацебо, были пациенты, рандомизированные в группу плацебо на стадии 1, чьи баллы по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания для возбуждения (CGIS-возбуждение) были ≤ 3 при визите 4 (день 43) и NPI -**балл домена возбуждения/агрессия снизилась на ≥ 25% по сравнению с исходным уровнем.**

• **Лица, не отвечающие на плацебо,** представляли собой пациентов, рандомизированных в группу плацебо на стадии 1, которые не соответствовали критериям респондеров, определенным выше.

3.7.1.3. Безопасность

Описательная статистика и списки пациентов представлены для оценки безопасности, включая TEAE, клинические лабораторные оценки, ECG, показатели жизненно важных функций, физические и неврологические обследования, S-STS, MMSE, тест TUG и ESS. Все анализы безопасности будут завершены в группе безопасности.

Как правило, категориальные анализы безопасности (например, TEAE) отображаются с использованием следующих групп лечения:

1. Плацебо: пациенты, получавшие плацебо на протяжении всего исследования (сегменты лечения D и G на схеме SPCD (фигура 1), включая данные сегмента лечения A на стадии 1. Обратите внимание, что пациенты, рандомизированные в плацебо/AVP-786, но выбывшие на стадии 1, не включаются в эту популяцию. Вместо этого их данные обобщаются под соответствующей группой лечения плацебо/AVP-786.

2. AVP-786-28: пациенты, получавшие AVP-786-28 на протяжении всего исследования (B и J на фигуре 1).

3. AVP-786-18: пациенты, получавшие AVP-786-18 на протяжении всего исследования (C и K на фигуре 1).

4. Плацебо/AVP-786-28: пациенты, получавшие плацебо на стадии 1 и AVP-786-28 на стадии 2 (E и H на фигуре 1), в том числе получавшие плацебо и выбывшие на стадии 1. Эта группа далее делится на данные, полученные на плацебо (стадия 1) и данные, произошедшие на AVP-786-28 (стадия 2).

5. Плацебо/AVP-786-18: пациенты, получавшие плацебо на стадии 1 и AVP-786-18 на стадии 2 (F и I на фигуре 1), в том числе получавшие плацебо и выбывшие на стадии 1. Эта группа далее делится на данные, полученные при приеме плацебо (стадия 1), и данные, полученные при приеме AVP-786-18 (стадия 2).

6. Все плацебо: пациенты, получавшие плацебо в любое время в ходе исследования, включая всех пациентов в сегменте A на стадии 1 и всех пациентов в сегментах D и G на стадии 2 (фигура 1). Для пациентов, получавших как плацебо, так и активное лечение, в группу всех плацебо включаются только данные периода лечения плацебо.

7. Все AVP-786-28: пациенты, получавшие AVP-786-28 в любое время в ходе исследования, включая всех пациентов в сегменте B на стадии 1 и всех пациентов в сегментах J, E и H на стадии 2 (фигура 1). Для пациентов, которые получали как плацебо,

так и лечение AVP-786-28, в группу все AVP-786-28 включены только данные за период лечения AVP-786-28.

8. Все AVP-786-18: пациенты, получавшие AVP-786-18 в любое время в ходе исследования, включая всех пациентов в сегменте C на стадии 1 и всех пациентов в сегментах K, F и I на стадии 2 (фигура 1). Для пациентов, которые получали как плацебо, так и лечение AVP-786-18, в группу все AVP-786-18 включены только данные за период лечения AVP-786-18.

Группы плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 обобщают информацию о безопасности для 12-недельной параллельной групповой группы безопасности, которая получала 12-недельное лечение. Это то, что можно было бы резюмировать, если бы исследование было 12-недельным в параллельных группах.

Все группы плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 обобщают информацию о безопасности для соответствующих групп лечения в течение 6 или 12 недель лечения на стадии 1, стадии 2 или на обеих стадиях.

Для количественных обобщений (например, ECG, лабораторных тестов) группы плацебо и AVP-786 не были включены.

4. Исследуемые пациенты

4.1. Распределение пациентов

Общее состояние пациента (все пациенты)

Из 387 пациентов, рандомизированных для лечения, большинство завершили исследование (89,9%). Всего 39 пациентов (10,1%) досрочно выбыл из исследования. Наиболее частыми причинами досрочного прекращения лечения в целом были TEAE (3,9%), выход субъекта (2,1%) и выведение исследуемого субъекта родителем или лицом, осуществляющим уход (1,6%).

Распределение пациентов на стадии 1 (mITT)

Из 387 пациентов, рандомизированных для лечения на стадии 1, 382 пациента прошли по меньшей мере 1 оценку эффективности после исходного уровня и были включены в популяцию mITT (таблица 11), включающую 191, 94 и 97 пациентов в группе плацебо, AVP-786-18, и группы AVP-786-28 соответственно. Большинство пациентов завершили стадию 1 (364 [95,3%]). Всего 18 (4,7%) пациентов прекратили лечение до завершения стадии 1, включающей 9 (4,7%), 7 (7,4%), и 2 (2,1%) пациентов в группах плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно. Наиболее распространенной причиной прекращения участия в стадии 1 были TEAE (всего 2,6%). Пациенты, получавшие AVP-786-18, чаще отказывались от лечения из-за TEAE (5.3%) по сравнению с плацебо (2,1%) и AVP-786-28 (1,0%).

Распределение пациентов на стадии 2 (mITT)

В группе плацебо всего 182 пациента (95.3%) завершили стадию 1 и были повторно рандомизированы на стадию 2. Из них 177 пациентов, получавших плацебо, были включены в популяцию mITT стадии 2; 58, 59 и 60 пациентов были повторно рандомизированы в группы плацебо/плацебо, плацебо/AVP-786-18, а также плацебо/AVP-

786-28 соответственно (таблица 11). В общей сложности 7 пациентов прекратили лечение до завершения стадии 2, в том числе 2 (3,4%), 0 и 5 (8,3%) пациентов в группах плацебо/плацебо, плацебо/AVP-786-18, а также плацебо/AVP-786-28 соответственно.

Из 177 пациентов, получавших плацебо, включенных в популяцию mITT стадии 2, было 125 пациентов, не ответивших на плацебо; 40, 41 и 44 пациента были повторно рандомизированы в группы плацебо/плацебо, плацебо/AVP-786-18, а также плацебо/AVP-786-28 соответственно (таблица 11). В общей сложности 6 пациентов прекратили лечение до завершения стадии 2, в том числе 2 (5,0%), 0 и 4 (9,1%) пациентов в группах плацебо/плацебо, плацебо/AVP-786-18, а также плацебо/AVP-786-28 соответственно.

Из 177 пациентов, получавших плацебо, включенных в популяцию mITT стадии 2, было 52 пациентов, ответивших на плацебо; 18, 18 и 16 пациента были повторно рандомизированы в группы плацебо/плацебо, плацебо/AVP-786-18, а также плацебо/AVP-786-28 соответственно (таблица 11). Один пациент прекратил лечение до завершения стадии 2 (6,3% в группе плацебо/AVP-786-28).

Распределение пациентов для 12-недельной параллельной группы (mITT)

В общей сложности 253 пациента получали такое же лечение на протяжении всего исследования (12-недельная параллельная группа), включая 62, 94 и 97 пациентов в группах плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно. Всего 19 (7,5%) пациентов прекратили лечение до завершения исследования, включая 6 (9,7%), 8 (8,5%) и 5 (5,2%) пациентов в группах плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно. Прекращение лечения из-за TEAE было наиболее распространенной причиной прекращения лечения в целом (3,6%); пациенты, получавшие AVP-786-18, имели более высокую частоту прекращения лечения из-за TEAE (6,4%) по сравнению с плацебо (3,2%) и AVP-786-28 (1,0%).

Таблица 10: Общее распределение пациентов (все пациенты)

	Плацебо (N=63) n (%)	AVP-786-18 (N=96) n (%)	AVP-786-28 (N=97) n (%)	Плацебо/ AVP-786-18 (N=65) n (%)	Плацебо/ AVP-786-28 (N=66) n (%)	Все AVP-786-18 (N=161) n (%)	Все AVP-786-28 (N=163) n (%)	Все пациенты (N=695) n (%)
Пациенты, подвергнутые скринингу								695
Лица, не прошедшие скрининг								308 (44,3)
Нежелательное явление								3 (0,4)

Соответствует критерию включения/исключения								237 (34,1)
Утерян контакт для последующего наблюдения								6 (0,9)
Отзыв согласия								37 (5,3)
Другое								25 (3,6)
Рандомизированные пациенты	63	96	97	65	66	161	163	387
Рандомизированные пациенты, не получавшие исследуемые лекарственные препараты	0	1 (1,0)	0	0	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Завершили исследование	56 (88,9)	86 (89,6)	92 (94,8)	59 (90,8)	55 (83,3)	145 (90,1)	147 (90,2)	348 (89,9)
Пациенты, прекратившие участие в исследовании	7 (11,1)	10 (10,4)	5 (5,2)	6 (9,2)	11 (16,7)	16 (9,9)	16 (9,8)	39 (10,1)
Нежелательное явление	2 (3,2)	6 (6,3)	1 (1,0)	1 (1,5)	5 (7,6)	7 (4,3)	6 (3,7)	15 (3,9)
Смерть	1 (1,6)	1 (1,0)	0	2 (3,1)	0	3 (1,9)	0	4 (1,0)
Отсутствие эффективности	1 (1,6)	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)
Утерян контакт для последующего наблюдения	1 (1,6)	0	0	1 (1,5)	0	1 (0,6)	0	2 (0,5)
Отклонение от протокола	1 (1,6)	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)

Исключение субъекта исследования родителем или лицом, осуществляющим уход	1 (1,6)	0	1 (1,0)	0	4 (6,1)	0	5 (3,1)	6 (1,6)
Исключение субъектом	0	2 (2,1)	3 (3,1)	2 (3,1)	1 (1,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	8 (2,1)
Другое	0	1 (1,0)	0	0	1 (1,5)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,5)

Примечание. Знаменатели неудач скрининга и причин неудач скрининга представляют собой количество пациентов, прошедших скрининг. Знаменатели для всех других категорий представляют собой количество пациентов, рандомизированных в каждой группе.

Отсутствуют субъекты, исключенные из исследования из-за несоблюдения требований к исследуемому препарату, решения врача, беременности, прекращения исследования спонсором или исследовательского центра, закрытого спонсором.

Таблица 11: Распределение пациентов по стадиям (популяция mITT)

Статус/распределение пациента	Плацебо n (%)	AVP-786-18 n (%)	AVP-786-28 n (%)	Все пациенты n (%)
Стадия 1 Популяция mITT стадии 1	N=191	N=94	N=97	N=382
Завершили стадию 1	182 (95,3)	87 (92,6)	95 (97,9)	364 (95,3)
Прекратили исследование на стадии 1	9 (4,7)	7 (7,4)	2 (2,1)	18 (4,7)
Причина прекращения[a]				
Нежелательное явление	4 (2,1)	5 (5,3)	1 (1,0)	10 (2,6)
Утерян контакт для последующего наблюдения	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Исключение субъекта исследования родителем или лицом, осуществляющим уход	2 (1,0)	0	0	2 (0,5)
Исключение субъектом	1 (0,5)	2 (2,1)	1 (1,0)	4 (1,0)
Другое	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Статус/распределение пациента	**Плацебо n (%)**	**AVP-786-18 n (%)**	**AVP-786-28 n (%)**	
Стадия 2 Лица, не отвечающие на	N=40	N=41	N=44	

плацебо				
Завершили стадию 2	38 (95,0)	41 (100)	40 (90,9)	
Прекратили исследование на стадии 2	2 (5,0)	0	4 (9,1)	
Причина прекращения [b]				
Нежелательное явление	0	0	3 (6,8)	
Отсутствие эффективности	1 (2,5)	0	0	
Отклонение от протокола	1 (2,5)	0	0	
Исключение субъекта исследования родителем или лицом, осуществляющим уход	0	0	1 (2,3)	
Лица, отвечающие на плацебо	N=18	N=18	N=16	
Завершили стадию 2	18 (100)	18 (100)	15 (93,8)	
Прекратили исследование на стадии 2	0	0	1 (6,3)	
Причина прекращения [b]				
Исключение субъекта исследования родителем или лицом, осуществляющим уход	0	0	1 (6,3)	
Статус/распределение пациента	**Плацебо n (%)**	**AVP-786-18 n (%)**	**AVP-786-28 n (%)**	
Комбинированная группа лиц, отвечающих на плацебо/лиц, не отвечающих на плацебо	N=58	N=59	N=60	
Завершили стадию 2	56 (96,6)	59 (100)	55 (91,7)	
Прекратили исследование на стадии 2	2 (3,4)	0	5 (8,3)	
Причина прекращения [b]				
Нежелательное явление	0	0	3 (5,0)	
Отсутствие эффективности	1 (1,7)	0	0	
Отклонение от протокола	1 (1,7)	0	0	

Исключение субъекта исследования родителем или лицом, осуществляющим уход	0	0	2 (3,3)	
Другое	0	0	0	

mITT=модифицированная популяция пациентов, которым назначено лечение

a Отсутствуют пациенты, прекратившие участие в стадии 1 из-за смерти, отсутствия эффективности, несоблюдения режима лечения исследуемым лекарственным препаратом, решения врача, беременности, отклонения от протокола, прекращения исследования спонсором или исследовательского центра, закрытого спонсором.

b Отсутствуют пациенты, прекратившие стадию 2 из-за смерти, потери для последующего наблюдения, несоблюдения режима лечения исследуемым лекарственным препаратом, решения врача, беременности, прекращения исследования по инициативе спонсора, прекращения исследования в исследовательском центре по инициативе спонсора, отказа субъекта или по другой причине.

5. Оценка эффективности

5.1. Проанализированные совокупности данных

Совокупности для анализа приведены в таблице 14. Для стадии 1 все 387 рандомизированных пациентов были включены в популяцию ITT, а 382 рандомизированных пациента были включены в популяцию mITT. В общей сложности 5 пациентов были исключены из популяции mITT, все из-за отсутствия оценки эффективности после исходного уровня (3 и 2 пациента были рандомизированы в группы плацебо и AVP-786-18 соответственно). Ни один пациент, рандомизированный в группу AVP-786-28, не был исключен из популяции mITT.

Для 12-недельной параллельной группы (пациенты, получавшие одинаковое лечение в течение всего периода исследования) в популяцию mITT были включены 253 рандомизированных пациента. В общей сложности 255 рандомизированных пациентов были включены в группу безопасности.

Таблица 14: Обобщение анализируемых популяций и подсовокупностей стадии 2 (все рандомизированные пациенты)

	Стадия 1				Стадия 2			
Популяция/подсовокупность для анализа, n	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28	Все пациенты	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28	Все пациенты
Рандомизированы	194	96	97	387				
Исследуемые популяции	194	96	97	387				

Совокупность для намеренного лечения (ITT)								
Модифицированная совокупность для намеренного лечения (mITT)	191	94	97	382				
Безопасность	194	95	97	386				
Подсовокупности mITT стадиии 2 Лица, не отвечающие на плацебо					40	41	44	125
Лица, отвечающие на плацебо					18	18	16	52
Лица, не отвечающие на плацебо+лица, отвечающие на плацебо					58	59	60	177
			Обе стадии					
			Плацебо	**AVP-786 18 мг**	**AVP-786 28 мг**	**Все пациенты**		
12-недельная параллельная группа mITT			62	94	97	253		
12-недельная параллельная группа для анализа безопасности			63	95	97	255		

Примечание. В 12-недельной параллельной группе, плацебо и AVP-786 представляют собой плацебо и AVP-786/AVP-786 для соответствующей стадии 1/стадии 2 процедуры соответственно. Популяция для 12-недельного анализа безопасности в параллельной группы основана на пациентах из популяции для 12-недельного анализа параллельной группы, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного препарата.

Для обсуждения результатов эффективности группы называются следующим образом:

• Стадия 1

— Плацебо: все пациенты, рандомизированные в группу плацебо для стадии 1 и включенные в популяцию mITT (A на фигуре 1; N=191)

— AVP-786-18: все пациенты, рандомизированные в группу AVP-786-18 для стадии 1 и включенные в популяцию mITT (C на фигуре 1; N=94)

— AVP-786-28: Все пациенты, рандомизированные в группу AVP-786-28 для стадии 1 и включенные в популяцию mITT (B на фигуре 1; N=97)

• Стадия 2 Лица, не отвечающие на плацебо

— Плацебо/плацебо: Лица, не отвечающие на плацебо, рандомизированные для получения плацебо на стадии 2 и включенные в популяцию mITT (D на фигуре 1; N=40)

— Плацебо/AVP-786-18: Лица, не отвечающие на плацебо, рандомизированные в группу AVP-786-18 для стадии 2 и включенные в популяцию mITT (F на фигуре 1; N=41)

— Плацебо/AVP-786-28: Лица, не отвечающие на плацебо, рандомизированные в группу AVP-786-28 для стадии 2 и включенные в популяцию mITT (E на фигуре 1; N=44)

• 12-недельная параллельная группа

— Плацебо: все пациенты, рандомизированные в группу плацебо на протяжении всего исследования и включенные в популяцию mITT (A/D/G на фигуре 1; N=62)

— AVP-786-18: все пациенты, рандомизированные в группу AVP-786-18 на протяжении всего исследования и включенные в популяцию mITT (C/K на фигуре 1; N=94)

— AVP-786-28: Все пациенты, рандомизированные в группу AVP-786-28 для всего периода исследования и включенные в популяцию mITT (B/J на фигуре 1; N=97)

—

5.2. Демографические и другие исходные характеристики

Демографические и исходные характеристики для популяции mITT стадии 1 обобщены в таблице 15. В целом группы были сбалансированы по полу (в целом женщины составляли 55,8%), расе (91,9% были белыми и 6,3% были черными), этнической принадлежности (34,8% были латиноамериканцами или латиноамериканцами) и возрасту (в среднем 76 лет). Более высокая доля пациентов в группе AVP-786-18 (16,0%) была < 65 лет, чем в группе плацебо (7,3%) или группе AVP-786-28 (9,3%).

Средние баллы по исходным оценкам эффективности для пациентов mITT на стадии 1 и пациентов, не отвечающих на плацебо на стадии 2, представлены в таблице 16 и таблице 17 соответственно.

Среднее (стандартное отклонение [SD]) общих баллов по шкале CMAI при исходном уровне (стадия 1) были одинаковыми в группах лечения (таблица 16). Среднее (SD) общего балла по шкале CMAI для всех пациентов составило 73,0 (22,75). Исходные средние значения для каждой из подшкал (F1-агрессивное поведение, F2-физически неагрессивное поведение и F3-поведение при вербальном возбуждении) также были одинаковыми во всех 3 группах. Исходные средние значения также были одинаковыми по группам для общего балла по шкале NPI, балла возбуждения/агрессии по шкале NPI и

балла возбуждения по шкале CGIS.

Среднее (SD) общих баллов по шкале CMAI на стадии 2 исходного уровня для лиц, не отвечающих на плацебо, также было сходным между группами лечения (66,7). [21,54]; таблица 17; исходные средние значения подбаллов (F1-агрессивное поведение, F2-физически неагрессивное поведение и F3-поведение при вербальном возбуждени) также были одинаковыми во всех 3 группах, как и исходные средние общие баллы по шкале NPI, балл домена NPI-возбуждение/агрессия и балл CGIS-возбуждение.

В 12-недельной параллельной группе исходные показатели эффективности также были одинаковыми в разных группах.

При исходном уровне 82,1% пациентов принимали по меньшей мере 1 лекарственный препарат для лечения болезни Альцгеймера, а 43,7% пациентов принимали по меньшей мере 1 лекарственный препарат для лечения возбуждения. По-видимому, не было каких-либо существенных различий между группами лечения в типах лекарственных препаратов, используемых при исходном уровне для лечения болезни Альцгеймера или возбуждения.

Таблица 15: Демографические данные и исходные характеристики (популяция mITT стадии 1)

Характеристики	Плацебо (N=191)	AVP-786-18 (N=94)	AVP-786-28 (N=97)	Все пациенты (N=382)
Пол n (%)				
n	191	94	97	382
Женский	112 (58,6)	47 (50,0)	54 (55,7)	213 (55,8)
Мужской	79 (41,4)	47 (50,0)	43 (44,3)	169 (44,2)
Раса n (%)				
n	191	94	97	382
Белый	175 (91,6)	87 (92,6)	89 (91,8)	351 (91,9)
Черный или афроамериканец	12 (6,3)	6 (6,4)	6 (6,2)	24 (6,3)
Азиат	3 (1,6)	1 (1,1)	1 (1,0)	5 (1,3)
Американский индеец или коренной житель Аляски	0	0	1 (1,0)	1 (0,3)
Коренной житель Гавайских островов или других островов Тихого океана	0	0	0	0
Другое	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)

Этническая принадлежность n (%)				
n	191	94	97	382
Испанец или латиноамериканец	69 (36,1)	33 (35,1)	31 (32,0)	133 (34,8)
Не испанец или латиноамериканец	122 (63,9)	61 (64,9)	66 (68,0)	249 (65,2)
Возраст (лет)				
n	191	94	97	382
Среднее (SD)	76,6 (7,92)	73,8 (8,39)	74,6 (7,69)	75,4 (8,06)
Медиана	78,0	74,0	75,0	76,0
Мин., макс.	52, 90	56, 88	51, 89	51, 90

макс.=максимум; мин.=минимум; mITT =совокупность для намеренного лечения; SD=стандартное отклонение

Примечание. В знаменателях указано количество пациентов, у которых оценивался этот параметр.

Таблица 16: Исходные оценки эффективности стадии 1 (популяция mITT стадии 1)

Статистические оценки	**Плацебо (N=191)**	**AVP-786-18 (N=94)**	**AVP-786-28 (N=97)**	**Все пациенты (N=382)**
CMAI - Общий балл n	188	92	97	377
Среднее (SD)	73,9 (22,23)	72,3 (23,08)	71,7 (23,57)	73,0 (22,75)
Медиана	69,5	71,0	66,0	68,0
Мин., макс.	38, 179	36, 130	37, 125	36, 179
CMAI - F1-Агрессивное поведение n	188	92	97	377
Среднее (SD)	21,0 (8,76)	21,2 (8,86)	20,7 (8,70)	21,0 (8,75)
Медиана	18,0	18,0	19,0	18,0
Мин., макс.	12, 71	12, 47	12, 52	12, 71
CMAI - F2-физически неагрессивное поведение n	188	92	97	377
Среднее (SD)	20,7 (8,15)	20,7 (8,13)	20,1 (8,73)	20,5 (8,28)

Медиана	20,0	19,5	20,0	20,0
Мин., макс.	6, 41	6, 40	6, 41	6, 41
CMAI - F3-Поведение при вербальном возбуждении n	188	92	97	377
Среднее (SD)	17,6 (5,91)	16,7 (6,11)	17,1 (5,42)	17,2 (5,83)
Медиана	18,0	17,5	17,0	17,0
Мин., макс.	6, 28	4, 28	6, 28	4, 28
NPI - Общий балл n	191	94	97	382
Среднее (SD)	40,2 (17,95)	39,4 (18,93)	40,1 (19,98)	40,0 (18,68)
Медиана	39,0	38,0	38,0	39,0
Мин., макс.	5, 93	2, 111	4, 97	2, 111
NPI-возбуждение/агрессия n	191	94	97	382
Среднее (SD)	7,1 (2,39)	6,5 (1,94)	7,2 (2,42)	7,0 (2,30)
Медиана	6,0	6,0	6,0	6,0
Мин., макс.	2, 12	1, 12	2, 12	1, 12
Балл по шкале CGIS-возбуждение n	191	94	97	382
Среднее (SD)	4,5 (0,64)	4,3 (0,49)	4,4 (0,70)	4,4 (0,62)
Медиана	4,0	4,0	4,0	4,0
Мин., макс.	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6

макс.=максимум; мин.=минимум; mITT =совокупность для намеренного лечения; SD=стандартное отклонение

Таблица 17: Исходные оценки эффективности стадии 2 для лиц, не отвечающих на плацебо (популяция mITT стадии 2)

Статистические оценки	**Плацебо (N=40)**	**Плацебо/ AVP-786-18 (N=41)**	**Плацебо/ AVP-786-28 (N=44)**	**Лица, не отвечающие на плацебо (N=125)**
CMAI - Общий балл n	40	40	44	124
Среднее (SD)	66,0 (24,71)	68,9 (20,79)	65,3 (19,36)	66,7 (21,54)
Медиана	62,0	61,5	58,0	60,5
Мин., макс.	35, 173	41, 123	42, 129	35, 173

CMAI - F1-Агрессивное поведение n	40	40	44	124
Среднее (SD)	19,5 (10,28)	18,9 (5,92)	17,9 (6,37)	18,8 (7,70)
Медиана	16,0	18,0	16,0	17,0
Мин., макс.	12, 70	12, 38	12, 45	12, 70
CMAI - F2-физически неагрессивное поведение n	40	40	44	124
Среднее (SD)	18,8 (7,79)	18,3 (8,94)	18,6 (8,23)	18,6 (8,27)
Медиана	18,0	17,0	16,0	17,0
Мин., макс.	6, 39	6, 39	7, 35	6, 39
CMAI - F3-Поведение при вербальном возбуждении n	40	40	44	124
Среднее (SD)	15,2 (5,75)	17,7 (5,29)	15,7 (6,23)	16,2 (5,84)
Медиана	15,5	18,0	16,0	16,0
Мин., макс.	4, 27	8, 27	4, 27	4, 27
NPI - Общий балл n	40	41	44	125
Среднее (SD)	39,2 (22,47)	34,7 (14,16)	34,6 (16,93)	36,1 (18,10)
Медиана	35,0	32,0	32,0	33,0
Мин., макс.	9, 128	6, 76	1, 73	1, 128
Домен возбуждения-агрессии по шкале NPI n	40	41	44	125
Среднее (SD)	6,9 (2,84)	6,3 (2,71)	6,3 (2,81)	6,5 (2,78)
Медиана	6,0	6,0	6,0	6,0
Мин., макс.	2, 12	1, 12	0, 12	0, 12
Балл по шкале CGIS-возбуждение n	40	41	44	125
Среднее (SD)	4,4 (0,87)	4,2 (0,77)	4,1 (0,77)	4,2 (0,81)
Медиана	4,0	4,0	4,0	4,0
Мин., макс.	2, 6	2, 6	3, 6	2, 6

макс.=максимум; мин.=минимум; mITT =совокупность для намеренного лечения; SD=стандартное отклонение

5.3. Результаты эффективности и таблицы индивидуальных данных пациентов

5.3.1. Анализ эффективности

В следующих разделах представлены результаты анализа первичных (общий балл по шкале CMAI) и вторичных конечных точек эффективности. Влияние процедуры кураторства на анализ и интерпретацию первичных и ключевых вторичных конечных точек эффективности кратко рассмотрено ниже.

Процедура статистического кураторства

Как описано в других разделах в данном документе, для контроля частоты ошибок 1 типа (FWE) для всего семейства использовалась процедура статистического контроля как для первичной конечной точки эффективности (общий балл по шкале CMAI), так и для ключевой вторичной конечной точки эффективности (балл mADCS-CGIC-возбуждение). В рамках этой обязательной контрольной процедуры проводили 4 фиксированных последовательных сравнения лечения, основанных на конечной точке эффективности и дозе AVP-786 (AVP-786-18 или AVP-786-28 по сравнению с плацебо), которые должны были быть выполнены в следующем пошаговом режиме:

1. Общий балл по шкале CMAI - AVP-786-28 по сравнению с плацебо
2. Балл mADCS-CGIC-возбуждение - AVP-786-28 по сравнению с плацебо
3. Общий балл по шкале CMAI - AVP-786-18 по сравнению с плацебо
4. Балл mADCS-CGIC-возбуждение - AVP-786-18 по сравнению с плацебо

Например, если первое сравнение лечения (общий балл по шкале CMAI - AVP-786-28 по сравнению с плацебо) в последовательности не достигло статистической значимости ($p < 0,05$), все последующие сравнения в иерархии считались незначимыми, независимо от их номинальных p-значений.

Результаты процедуры кураторства

Основываясь на результатах процедуры кураторства, первое сравнение в последовательности (общий балл по шкале CMAI - AVP-786-28 по сравнению с плацебо) не достигло статистической значимости ($p=0,208$; таблица 21); так же как и второе сравнение, AVP-786-28 против плацебо для балла mADCS-CGIC-возбуждение ($p=0,097$). Хотя ни одна из доз AVP-786 не показала значимых отличий от плацебо по общему баллу по шкале CMAI или баллу по шкале mADCS-CGIC-возбуждение на основе уровня FWE $\alpha=0,05$, эти сравнения были значимы для дозы AVP-786-18 при номинальном уровне $\alpha=0,05$ ($p=0,008$ и $p=0,012$ соответственно).

Процедура кураторства не влияет на другие вторичные конечные точки эффективности и анализ подгрупп. Сравнения выполняются и регистрируются при предварительно заданном номинальном 2-стороннем уровне значимости $\alpha=0,05$.

5.3.1.1. Первичные конечные точки эффективности

Первичной конечной точкой эффективности является изменение по сравнению с исходным уровнем до недели 6 (стадия 1) и от недели 6 до недели 12 (стадия 2) общего

балла по шкале CMAI с использованием анализа SPCD. Анализ этой первичной конечной точки эффективности включает следующее и описано в следующих разделах:

- SPCD (mITT): комбинированная стадия 1 и стадия 2 (первичный анализ), стадия 1 и стадия 2 (только для лиц, не отвечающих на плацебо)
- 12-недельная параллельная группа (mITT): изменение исходного уровня до недели 12 (вспомогательный анализ включает всех пациентов, получавших одинаковое лечение на протяжении всего исследования)
- Анализы чувствительности: SUR, MNAR, OLS/ANCOVA и SPCD (ITT)

5.3.1.1.1. SPCD: стадия 1 и стадия 2 (лица, не отвечающие на плацебо)

Первичной конечной точкой эффективности был анализ SPCD изменения общего балла по шкале CMAI по сравнению с исходным уровнем для AVP-786-18 и AVP-786-28 по сравнению с плацебо (таблица 22a, таблица 21).

В анализе SPCD пациенты, получавшие AVP-786-18, показали большее улучшение среднего общего балла по шкале CMAI по сравнению с плацебо (значимо при номинальном уровне, p=0,008) (таблица 21). Для пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо значение p не было значимым (p=0,208).

На стадии 1, которая имитировала план с параллельными группами, у пациентов, получавших AVP-786-18, наблюдалось большее улучшение среднего общего балла по шкале CMAI по сравнению с плацебо (разница в лечении [CI]: -4,0 [от -7,4 до -0,6]), что было значимым при номинальном уровне (p=0,021). Разница в лечении (CI) для пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо составила -0,6 (от -3,9 до 2,7) с p=0,731.

На стадии 2, которая имитировала план с параллельными группами с вводной стадией плацебо (стадия 1), у пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28, наблюдалось большее улучшение среднего общего балла по шкале CMAI по сравнению с плацебо (разница в лечении [CI]: (-3,5 [от -8,4 до 1,4] и -3,6 [от -8,4 до 1,3] соответственно), что не достигло значимости при номинальном уровне (p=0,157 и p=0,150 соответственно).

Таблица 21: Общий балл по шкале CMAI: изменение по сравнению с исходным уровнем SPCD MMRM (данные наблюдений) - популяция mITT

Стадия Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	188, 73,9 (22,23)	92, 72,3 (23,08)	97, 71,7 (23,57)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-10,3 (1,21)	-14,3 (1,61)	-10,9 (1,55)

Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,021 (-4,0, от -7,4 до -0,6)	0,731 (-0,6, от -3,9 до 2,7)
Стадия 2 (только для лиц, не отвечавших на плацебо, на стадии 1)			
Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 66,0 (24,71)	40, 68,9 (20,79)	44, 65,3 (19,36)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-1,7 (1,76)	-5,2 (1,75)	-5,2 (1,71)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,157 (-3,5, от -8,4 до 1,4)	0,150 (-3,6, от -8,4 до 1,3)
SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-2,65, p=0,008	-1,26, p=0,208

Примечание. Общий балл по шкале CMAI варьируется от 29 до 203, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, а в модели стадии 1 - исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация. Исходные значения стадий 1 и 2 использовались в соответствующих моделях.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визитом повторной рандомизации).

[3] Использовалась взвешенная z-статистика SPCD недели 6 и 12 MMRM с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

5.3.1.1.2. 12-недельная параллельная группа

Изменение среднего общего балла по шкале CMAI по сравнению с исходным уровнем представлено для 12-недельной параллельной группы в таблице 22 и в таблице 22b. У пациентов, получавших AVP-786-18, наблюдалось большее улучшение среднего общего балла по шкале CMAI по сравнению с плацебо (разница в лечении [CI]: -4,9 [от -9,6 до -0,2]), что было значимым при номинальном уровне (p=0,042). Разница в лечении (CI) для пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо составила -1,4 (от -6,0 до 3,2) с p=0,555.

Таблица 22: CMAI: изменение по сравнению с исходным анализом MMRM в

параллельной группе - наблюдаемые данные (12-недельная популяция mITT с параллельной группой)

Параметры/результаты	Плацебо [1]	AVP-786-18 [1]	AVP-786-28 [1]
Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 70,9 (21,98)	92, 72,3 (23,08)	97, 71,7 (23,57)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [2]	-10,7 (2,02)	-15,6 (1,77)	-12,1 (1,72)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,042 (-4,9, от -9,6 до -0,2)	0,555 (-1,4, от -6,0 до 3,2)

Примечание. Общий балл по шкале CMAI варьируется от 29 до 203, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] Пациенты, рандомизированные в одну и ту же группу лечения, на обоих стадиях.

[2] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходный уровень, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

Изменение среднего общего балла CMAI по сравнению с исходным уровнем в различные моменты времени показано в таблицах 22a и 22b ниже:

Таблица 22a CMAI: Изменение по сравнению с исходным уровнем SPCD MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

CMAI: общий балл

Стадия	Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786 18 мг	AVP-786 28 мг
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее (SD)	188, 73,9 (22,23)	92, 72,3 (23,08)	97, 71,7 (23,57)
	Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее значение (SD)	182, -5,8 (9,78)	88, -6,3 (12,60)	94, -6,4 (9,62)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-5,6 (1,03)	-6,5 (1,30)	-6,5 (1,27)

Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,499 (-0,9, от -3,4 до 1,7)	0,458 (-0,9, от -3,4 до 1,5)
Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	141, -7,4 (11,55)	70, -9,2 (14,69)	70, -6,8 (10,56)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-7,0 (1,09)	-9,1 (1,40)	-6,7 (1,38)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,139 (-2,1, от -5,0 до 0,7)	0,838 (0,3, от -2,5 до 3,1)
Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	184, -8,9 (13,84)	87, -11,8 (16,09)	95, -9,0 (12,90)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-8,7 (1,17)	-11,9 (1,54)	-9,4 (1,50)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,047 (-3,2, от -6,5 до -0,0)	0,633 (-0,8, от -3,9 до 2,4)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	180, -10,7 (15,29)	85, -13,9 (16,70)	94, -10,3 (13,54)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-10,3 (1,21)	-14,3 (1,61)	-10,9 (1,55)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,021 (-4,0, от -7,4 до -0,6)	0,731 (-0,6, от -3,9 до 2,7)

Стадия 2 (только для лиц, не отвечавших на плацебо, на стадии 1)	Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 66,0 (24,71)	40, 68,9 (20,79)	44, 65,3 (19,36)
	Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	40, -1,0 (9,40)	40, -5,7 (9,40)	44, -2,8 (10,13)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,1 (1,42)	-5,3 (1,43)	-3,0 (1,36)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,039 (-4,2, от -8,2 до -0,2)	0,322 (-2,0, от -5,8 до 1,9)
	Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	39, -1,6 (11,08)	40, -5,6 (11,78)	41, -4,9 (12,13)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,7 (1,76)	-5,2 (1,75)	-5,2 (1,71)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,157 (-3,5, от -8,4 до 1,4)	0,150 (-3,6, от -8,4 до 1,3)
	SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-2,65, p=0,008	-1,26, p=0,208

Примечание: Общий балл по шкале CMAI варьируется от 29 до 203, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, а в модели стадии 1 - исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет).Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.Исходные значения стадий 1 и 2 использовались в соответствующих моделях.

[2] Стадия 2 Исходный уровень представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед стадией 2 повторной рандомизации (визит повторной рандомизации). [3] Использовалась взвешенная z-статистика SPCD за 6 и 12 недель MMRM с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Таблица 22b CMAI: Изменение по сравнению с исходным анализом MMRM в параллельной группе - наблюдаемые данные (12-недельная популяция mITT с параллельной группой)

CMAI: общий балл

Параметры/результаты	Плацебо [1]	AVP-786 18 мг [1]	AVP-786 28 мг [1]
Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 70,9 (21,98)	92, 72,3 (23,08)	97, 71,7 (23,57)
Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее значение (SD)	60, -6,1 (9,57)	88, -6,3 (12,60)	94, -6,4 (9,62)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-6,0 (1,56)	-6,3 (1,42)	-6,4 (1,39)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,852 (-0,3, от -3,7 до 3,1)	0,828 (-0,4, от -3,7 до 3,0)
Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	48, -6,4 (11,89)	70, -9,2 (14,69)	70, -6,8 (10,56)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-6,5 (1,69)	-8,8 (1,51)	-6,5 (1,49)

Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,222 (-2,3, от -6,1 до 1,4)	0,988 (0,0, от -3,7 до 3,7)
Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	61, -7,5 (15,44)	87, -11,8 (16,09)	95, -9,0 (12,90)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-7,6 (1,87)	-11,5 (1,66)	-9,0 (1,61)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,072 (-3,9, от -8,2 до 0,3)	0,503 (-1,4, от -5,6 до 2,8)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	60, -9,0 (15,95)	85, -13,9 (16,70)	94, -10,3 (13,54)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-9,1 (1,93)	-13,8 (1,71)	-10,5 (1,65)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,038 (-4,7, от -9,2 до -0,3)	0,520 (-1,4, от -5,8 до 2,9)
Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	57, -10,0 (15,88)	84, -14,6 (18,07)	91, -11,0 (14,96)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-10,3 (2,04)	-14,8 (1,79)	-11,2 (1,73)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,064 (-4,5, от -9,2 до 0,3)	0,711 (-0,9, от -5,6 до 3,8)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	57, -10,8 (16,75)	85, -15,4 (17,72)	92, -12,0 (13,97)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-10,7 (2,02)	-15,6 (1,77)	-12,1 (1,72)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,042 (-4,9, от -9,6 до -0,2)	0,555 (-1,4, от -6,0 до 3,2)

Примечание: Общий балл по шкале CMAI варьируется от 29 до 203, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния. [1] Пациенты, рандомизированные в одну и ту же группу лечения на обоих стадиях. [2] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

5.3.1.1.3. Анализ чувствительности

Анализ чувствительности по первичной конечной точке эффективности с использованием различных методов статистического анализа (метод SUR и SPCD OLS ANCOVA) [LOCF и WOCF+LOCF] и SPCD MMRM с интерференцией MNAR) подтвердили результаты первичного анализа; существенных различий между группами лечения AVP-786-18 и плацебо в пользу AVP-786-18 не наблюдалось при использовании метода SUR (p=0,006), SPCD OLS ANCOVA - LOCF (p=0,007), SPCD OLS ANCOVA - WOCF+LOCF (p=0,007), и MMRM SPCD с использованием популяции ITT (p=0,008). Обобщенные результаты приведены в таблице 23.

Таблица 23: Обобщение первичного анализа и анализа чувствительности общего балла по шкале CMAI

	Стадия 1			Стадия 2		
	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28
Первичный анализ						
N, среднее (SD) [1]	180, -10,7 (15,29)	85, -13,9 (16,70)	94, -10,3 (13,54)	39, -1,6 (11,08)	40, -5,6 (11,78)	41, -4,9 (12,13)
Разн., 95% CI [2]		4,0 (от -7,4 до -0,6)	-0,6 (от -3,9 до 2,7)		-3,5 (от -8,4 до 1,4)	-3,6 (от -8,4 до 1,3)
LS означает изменение по сравнению с исходным уровнем (SE)	-10,3 (1,21)	-14,3 (1,61)	-10,9 (1,55)	-1,7 (1,76)	-5,2 (1,75)	-5,2 (1,71)

[2]						
p-значение		0,021	0,731		0,157	0,150
SPCD p-значение [3]					0,008	0,208
Вторичный анализ						
SPCD ANCOVA - LOCF						
N, среднее (SD) [1]	188, -10,2 (15,20)	92, -13,7 (16,42)	97, -10,4 (13,49)	40, -1,5 (10,97)	40, -5,6 (11,78)	44, -4,9 (11,71)
Разн., 95% CI [4]		-4,0 (от -7,3 до -0,7)	-0,9 (от -4,1 до 2,4)		-3,6 (от -8,4 до 1,3)	-3,5 (от -8,2 до 1,3)
LS означает изменение по сравнению с исходным уровнем (SE) [2]	-9,5 (1,38)	-13,5 (1,73)	-10,4 (1,70)	-1,6 (1,73)	-5,2 (1,73)	-5,1 (1,65)
p-значение		0,019	0,607		0,146	0,151
SPCD p-значение [3]					0,007	0,169
SPCD ANCOVA - WOCF+LOCF						
N, среднее (SD) [1]	188, -10,2 (15,20)	92, -13,7 (16,42)	97, -10,4 (13,49)	40, -1,5 (10,97)	40, -5,6 (11,78)	44, -4,9 (11,71)
Разн., 95% CI [5]		-4,0 (от -7,3 до -0,7)	-0,9 (от -4,1 до 2,4)		-3,6 (от -8,4 до 1,3)	-3,5 (от -8,2 до 1,3)
LS означает изменение по	-9,5 (1,38)	-13,5 (1,73)	-10,4 (1,70)	-1,6 (1,73)	-5,2 (1,73)	-5,1 (1,65)

сравнению с исходным уровнем (SE) [2]						
p-значение		0,019	0,607		0,146	0,151
SPCD p-значение [3]					0,007	0,169
SPCD SUR - LOCF						
N, среднее (SD) [1]	188, -10,2 (15,20)	92, -13,7 (16,42)	97, -10,4 (13,49)	40, -1,5 (10,97)	40, -5,6 (11,78)	44, -4,9 (11,71)
Разн., 95% CI		-4,1 (от -7,5 до -0,7)	-0,8 (от -4,0 до 2,4)		-3,5 (от -8,2 до 1,2)	-3,4 (от -8,0 до 1,2)
p-значение		0,019	0,620		0,146	0,148
SPCD p-значение [3]					0,006	0,172
SPCD MMRM - данные наблюдений (ITT)						
N, среднее (SD) [1]	180, -10,7 (15,29)	85, -13,9 (16,70)	94, -10,3 (13,54)	39, -1,6 (11,08)	40, -5,6 (11,78)	41, -4,9 (12,13)
Разн., 95% CI		-4,0 (от -7,4 до -0,6)	-0,6 (от -3,9 до 2,7)		-3,5 (от -8,4 до 1,4)	-3,6 (от -8,4 до 1,3)
LS означает изменение по сравнению с исходным уровнем (SE) [2]	-10,3 (1,21)	-14,3 (1,61)	-10,9 (1,55)	-1,7 (1,76)	-5,2 (1,75)	-5,2 (1,71)
p-значение		0,021	0,731		0,157	0,150

SPCD p-значение [6]					0,008	0,208

[1] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визитом повторной рандомизации).

[2] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, а в модели стадии 1 - исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация. Исходные значения стадий 1 и 2 использовались в соответствующих моделях.

[3] Для каждого анализа использовалась взвешенная z-статистика с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

[4] Эффекты лечения оценивались на каждой стадии с помощью ANCOVA с фиксированными эффектами для лечения, исходного уровня, а в модели стадии 1 - исходного уровня NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценок риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходного применения сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Модели стадий 1 и 2 используют соответствующие исходные значения. Отсутствующие значения были рассчитаны по LOCF на каждом стадии.

[5] Эффекты лечения оценивались на каждой стадии с помощью ANCOVA с фиксированными эффектами для лечения, исходного уровня, а в модели стадии 1 - исходного уровня NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценок риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходного применения сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Модели стадий 1 и 2 используют соответствующие исходные значения. Отсутствующие значения были рассчитаны с помощью WOCF+LOCF на каждой стадии.

[6] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, а в модели стадии 1 - исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация. Исходные значения стадий 1 и 2 использовались в соответствующих моделях.

5.3.1.2. Подшкалы CMAI

Подшкалы CMAI F1-агрессивное поведение, F2-физически неагрессивное поведение и F3-поведение при вербальном возбуждении обобщены в таблице 24 для анализа SPCD и в таблице 25 для 12-недельной параллельной группы, а подшкалы обсуждаются отдельно ниже.

Таблица 24: Баллы по подшкалам CMAI: Изменение по сравнению с исходным

уровнем SPCD MMRM (наблюдаемые данные) - популяция mITT

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28
CMAI: F1-агрессивное поведение			
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	188, 21,0 (8,76)	92, 21,2 (8,86)	97, 20,7 (8,70)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-3,2 (0,45)	-4,4 (0,59)	-3,4 (0,57)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,047 (-1,2, от -2,4 до -0,0)	0,731 (-0,2, от -1,4 до 1,0)
Стадия 2 (только для лиц, не отвечавших на лечение, на стадии 1)			
Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 19,5 (10,28)	40, 18,9 (5,92)	44, 17,9 (6,37)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-0,2 (0,78)	-1,8 (0,77)	-1,4 (0,75)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,158 (-1,5, от -3,7 до 0,6)	0,280 (-1,2, от -3,3 до 1,0)
SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-2,37, p=0,018	-1,05, p=0,292
CMAI: F2-физически неагрессивное поведение			
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	188, 20,7 (8,15)	92, 20,7 (8,13)	97, 20,1 (8,73)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-3,1 (0,44)	-4,8 (0,59)	-3,5 (0,57)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,011 (-1,6, от -2,9 до -0,4)	0,511 (-0,4, от -1,6 до 0,8)

Стадия 2 (только для лиц, не отвечавших на лечение, на стадии 1)			
Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 18,8 (7,79)	40, 18,3 (8,94)	44, 18,6 (8,23)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-0,1 (0,61)	-0,7 (0,60)	-1,9 (0,59)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,475 (-0,6, от -2,3 до 1,1)	0,043 (-1,7, от -3,4 до -0,1)
SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-2,38, p=0,017	-1,87, p=0,062
CMAI: F3-Поведение при вербальном возбуждении			
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	188, 17,6 (5,91)	92, 16,7 (6,11)	97, 17,1 (5,42)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-2,2 (0,38)	-3,0 (0,50)	-2,5 (0,48)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,145 (-0,8, от -1,8 до 0,3)	0,571 (-0,3, от -1,3 до 0,7)
Стадия 2 (только для лиц, не отвечавших на плацебо, на стадии 1)			
Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 15,2 (5,75)	40, 17,7 (5,29)	44, 15,7 (6,23)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-0,9 (0,59)	-2,1 (0,59)	-1,3 (0,58)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,165 (-1,2, от -2,9 до 0,5)	0,657 (-0,4, от -2,0 до 1,3)
SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-2,02, p=0,044	-0,71, p=0,476

Примечание: фактор 1, агрессивное поведение варьируется от 12 до 84. Фактор 2, F2-физически неагрессивное поведение, варьируется от 6 до 42. Фактор 3, F3-поведение при вербальном возбуждении, варьируется от 4 до 28. По всем факторам более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, а в модели стадии 1 - исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация. Исходные значения стадий 1 и 2 использовались в соответствующих моделях.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визитом повторной рандомизации).

[3] Использовалась взвешенная z-статистика SPCD недели 6 и 12 MMRM с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Изменения по сравнению с исходным уровнем средних показателей агрессивного поведения CMAI, показателей неагрессивного поведения CMAI и показателей вербального возбуждения CMAI в различные моменты времени показаны в таблицах 24a-24f ниже:

Таблица 24a CMAI: Изменение по сравнению с исходным уровнем SPCD MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

CMAI: Агрессивное поведение

Стадия	Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786 18 мг	AVP-786 28 мг
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее (SD)	188, 21,0 (8,76)	92, 21,2 (8,86)	97, 20,7 (8,70)
	Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее значение (SD)	181, -1,9 (4,28)	88, -2,0 (4,86)	94, -1,7 (4,48)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,8 (0,40)	-1,9 (0,51)	-1,7 (0,50)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,772 (-0,1, -1,2 до 0,9)	0,844 (0,1, от -0,9 до 1,1)
	Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	141, -2,6 (5,16)	70, -3,0 (6,84)	70, -2,3 (4,60)

	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,3 (0,43)	-2,8 (0,56)	-2,1 (0,55)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,333 (-0,6, -1,7 до 0,6)	0,723 (0,2, от -0,9 до 1,3)
	Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	184, -2,8 (5,72)	87, -4,0 (6,87)	95, -2,6 (5,04)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,6 (0,43)	-3,8 (0,56)	-2,7 (0,55)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,036 (-1,2, от -2,4 до -0,1)	0,914 (-0,1, -1,2 до 1,1)
	Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	180, -3,3 (6,56)	85, -4,3 (7,05)	94, -3,3 (5,01)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-3,2 (0,45)	-4,4 (0,59)	-3,4 (0,57)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,047 (-1,2, от -2,4 до -0,0)	0,731 (-0,2, от -1,4 до 1,0)
Стадия 2 (только для лиц, не отвечавших на плацебо, на стадии 1)	Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 19,5 (10,28)	40, 18,9 (5,92)	44, 17,9 (6,37)
	Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	40, -0,3 (4,44)	40, -2,2 (3,40)	44, -0,2 (3,83)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-0,1 (0,57)	-2,2 (0,57)	-0,4 (0,54)

Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,013 (-2,0, -3,6 до -0,4)	0,783 (-0,2, -1,8 до 1,3)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	39, -0,5 (5,46)	40, -1,8 (5,23)	41, -1,3 (4,81)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-0,2 (0,78)	-1,8 (0,77)	-1,4 (0,75)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,158 (-1,5, от -3,7 до 0,6)	0,280 (-1,2, от -3,3 до 1,0)
SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-2,37, p=0,018	-1,05, p=0,292

Примечание: Фактор 1, агрессивное поведение варьируется от 12 до 84, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния. [1] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, а в модели стадии 1 - исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет).Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.Исходные значения стадий 1 и 2 использовались в соответствующих моделях. [2] Стадия 2 Исходный уровень представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед стадией 2 повторной рандомизации (визит повторной рандомизации). [3] Использовалась взвешенная z-статистика SPCD за 6 и 12 недель MMRM с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Таблица 24b CMAI: Изменение по сравнению с исходным анализом MMRM в параллельной группе - наблюдаемые данные (12-недельная популяция mITT с параллельной группой)

CMAI: Агрессивное поведение

Параметры/результаты	Плацебо [1]	AVP-786 18 мг [1]	AVP-786 28 мг [1]

Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 21,0 (10,14)	92, 21,2 (8,86)	97, 20,7 (8,70)
Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	60, -2,3 (3,88)	88, -2,0 (4,86)	94, -1,7 (4,48)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,1 (0,62)	-2,0 (0,57)	-1,7 (0,55)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,824 (0,2, от -1,2 до 1,5)	0,549 (0,4, от -0,9 до 1,7)
Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	48, -2,0 (5,04)	70, -3,0 (6,84)	70, -2,3 (4,60)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,9 (0,69)	-2,9 (0,62)	-2,1 (0,61)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,190 (-1,0, от -2,6 до 0,5)	0,752 (-0,2, от -1,8 до 1,3)
Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	61, -2,6 (6,14)	87, -4,0 (6,87)	95, -2,6 (5,04)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,4 (0,70)	-3,9 (0,63)	-2,7 (0,61)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,058 (-1,5, -3,1 до 0,0)	0,663 (-0,3, -1,9 до 1,2)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	60, -2,9 (7,23)	85, -4,3 (7,05)	94, -3,3 (5,01)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,7 (0,72)	-4,4 (0,64)	-3,4 (0,62)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,040 (-1,7, от -3,3 до -0,1)	0,406 (-0,7, -2,3 до 0,9)

Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	57, -3,2 (6,35)	84, -4,5 (7,63)	91, -3,2 (5,60)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-3,3 (0,74)	-4,7 (0,66)	-3,5 (0,64)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,098 (-1,4, от -3,1 до 0,3)	0,787 (-0,2, от -1,9 до 1,4)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	57, -3,5 (7,58)	85, -4,6 (7,25)	92, -3,5 (6,05)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-3,3 (0,79)	-4,8 (0,70)	-3,8 (0,68)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,117 (-1,5, -3,3 до 0,4)	0,646 (-0,4, -2,2 до 1,4)

Примечание: Фактор 1, агрессивное поведение варьируется от 12 до 84, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния. [1] Пациенты, рандомизированные в одну и ту же группу лечения на обоих стадиях. [2] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

Таблица 24c CMAI: Изменение по сравнению с исходным уровнем SPCD MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

CMAI: физически неагрессивное поведение

Стадия	Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786 18 мг	AVP-786 28 мг
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее (SD)	188, 20,7 (8,15)	92, 20,7 (8,13)	97, 20,1 (8,73)
	Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	182, -1,7 (3,74)	88, -2,2 (4,21)	94, -1,9 (3,30)

Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,8 (0,37)	-2,3 (0,47)	-2,0 (0,46)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,278 (-0,5, от -1,4 до 0,4)	0,600 (-0,2, от -1,1 до 0,7)
Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	141, -2,0 (4,18)	70, -2,8 (4,26)	70, -1,9 (3,54)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,1 (0,39)	-3,0 (0,50)	-2,0 (0,49)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,091 (-0,9, от -1,9 до 0,1)	0,848 (0,1, от -0,9 до 1,1)
Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	184, -2,2 (5,13)	87, -3,8 (5,14)	95, -2,9 (5,00)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,4 (0,43)	-3,8 (0,58)	-3,2 (0,56)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,022 (-1,4, от -2,6 до -0,2)	0,174 (-0,8, от -2,0 до 0,4)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	180, -3,0 (5,41)	85, -4,7 (5,29)	94, -3,2 (5,04)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-3,1 (0,44)	-4,8 (0,59)	-3,5 (0,57)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,011 (-1,6, от -2,9 до -0,4)	0,511 (-0,4, от -1,6 до 0,8)

Стадия 2 (только для лиц, не отвечавших на плацебо, на стадии 1)	Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 18,8 (7,79)	40, 18,3 (8,94)	44, 18,6 (8,23)
	Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	40, -0,5 (3,81)	40, -1,3 (4,05)	44, -1,3 (3,95)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-0,5 (0,59)	-1,3 (0,59)	-1,2 (0,56)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,307 (-0,9, от -2,5 до 0,8)	0,354 (-0,8, от -2,4 до 0,9)
	Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	39, -0,2 (3,52)	40, -0,7 (4,03)	41, -1,8 (4,41)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-0,1 (0,61)	-0,7 (0,60)	-1,9 (0,59)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,475 (-0,6, от -2,3 до 1,1)	0,043 (-1,7, от -3,4 до -0,1)
	SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-2,38, p=0,017	-1,87, p=0,062

Примечание: Фактор 2, физически неагрессивное поведение варьируется от 6 до 42, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, а в модели стадии 1 - исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет).Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.Исходные значения стадий 1 и 2 использовались в соответствующих моделях.

[2] Стадия 2 Исходный уровень представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед стадией 2 повторной рандомизации (визит повторной рандомизации). [3] Использовалась взвешенная z-статистика SPCD за 6 и 12 недель MMRM с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Таблица 24d CMAI: Изменение по сравнению с исходным анализом MMRM в параллельной группе - наблюдаемые данные (12-недельная популяция mITT с параллельной группой)

CMAI: физически неагрессивное поведение

Параметры/результаты	Плацебо [1]	AVP-786 18 мг [1]	AVP-786 28 мг [1]
Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 19,6 (7,02)	92, 20,7 (8,13)	97, 20,1 (8,73)
Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	60, -1,8 (4,08)	88, -2,2 (4,21)	94, -1,9 (3,30)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,0 (0,56)	-2,4 (0,51)	-2,2 (0,50)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,512 (-0,4, от -1,6 до 0,8)	0,827 (-0,1, -1,3 до 1,1)
Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	48, -2,3 (4,32)	70, -2,8 (4,26)	70, -1,9 (3,54)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,6 (0,58)	-3,1 (0,53)	-2,2 (0,52)

Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,406 (-0,5, 0,7) -1,8 до	0,522 (0,4, от -0,9 до 1,7)
Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	61, -1,8 (5,80)	87, -3,8 (5,14)	95, -2,9 (5,00)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,3 (0,69)	-3,9 (0,61)	-3,3 (0,59)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,050 (-1,6, от -3,2 до 0,0)	0,198 (-1,0, от -2,6 до 0,5)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	60, -2,4 (5,37)	85, -4,7 (5,29)	94, -3,2 (5,04)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,8 (0,69)	-4,8 (0,61)	-3,7 (0,59)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,015 (-2,0, от -3,6 до -0,4)	0,281 (-0,9, -2,4 до 0,7)
Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	57, -2,9 (6,06)	84, -4,7 (5,19)	91, -3,5 (5,81)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-3,3 (0,73)	-4,9 (0,64)	-3,8 (0,62)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,056 (-1,7, от -3,4 до 0,0)	0,528 (-0,5, от -2,2 до 1,1)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	57, -2,6 (5,75)	85, -5,3 (5,58)	92, -3,9 (5,49)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-3,0 (0,73)	-5,5 (0,63)	-4,2 (0,62)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,003 (-2,5, от -4,2 до -0,8)	0,147 (-1,2, от -2,9 до 0,4)

Примечание: Фактор 2, физически неагрессивное поведение варьируется от 6 до 42, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] Пациенты, рандомизированные в одну и ту же группу лечения на обоих стадиях. [2] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

Таблица 24e CMAI: Изменение по сравнению с исходным уровнем SPCD MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

CMAI: Поведение при вербальном возбуждении

Стадия	Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786 18 мг	AVP-786 28 мг
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее (SD)	188, 17,6 (5,91)	92, 16,7 (6,11)	97, 17,1 (5,42)
	Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	182, -1,0 (3,57)	88, -1,1 (3,76)	94, -1,7 (3,39)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,0 (0,34)	-1,2 (0,43)	-1,7 (0,42)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,684 (-0,2, от 1,0 до 0,7)	-0,112 (-0,7, от 1,5 до 0,2)
	Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	141, -1,4 (3,54)	70, -2,1 (3,99)	70, -1,6 (3,19)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,3 (0,35)	-2,0 (0,44)	-1,6 (0,44)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,124 (-0,7, от 1,6 до 0,2)	-0,483 (-0,3, от 1,2 до 0,6)

	Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	184, -2,2 (4,55)	87, -2,3 (4,60)	95, -2,0 (4,22)	
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,1 (0,38)	-2,5 (0,50)	-2,0 (0,48)	
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,476 (-0,4, от 1,4 до 0,7)	-0,772 (0,2, от -0,9 до 1,2)	
	Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	180, -2,4 (4,34)	85, -2,7 (4,66)	94, -2,4 (4,60)	
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,2 (0,38)	-3,0 (0,50)	-2,5 (0,48)	
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,145 (-0,8, от 1,8 до 0,3)	-0,571 (-0,3, от -1,3 до 0,7)	
Стадия 2 (только для лиц, не отвечавших на плацебо, на стадии 1)	Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 15,2 (5,75)	40, 17,7 (5,29)	44, 15,7 (6,23)	
	Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	40, -0,1 (3,11)	40, -1,4 (3,73)	44, -0,4 (3,01)	
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-0,3 (0,51)	-1,2 (0,51)	-0,5 (0,48)	
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,212 (-0,9, от 2,3 до 0,5)	-0,759 (-0,2, от -1,6 до 1,2)	
	Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	39, -0,8 (3,92)	40, -2,4 (3,69)	41, -1,3 (3,91)	

Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-0,9 (0,59)	-2,1 (0,59)	-1,3 (0,58)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,165 (-1,2, от -2,9 до 0,5)	0,657 (-0,4, от -2,0 до 1,3)
SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-2,02, p=0,044	-0,71, p=0,476

Примечание: Фактор 3, поведение при вербальном возбуждении варьируется от 4 до 28, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, а в модели стадии 1 - исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет).Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.Исходные значения стадий 1 и 2 использовались в соответствующих моделях.

[2] Стадия 2 Исходный уровень представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед стадией 2 повторной рандомизации (визит повторной рандомизации).

[3] Использовалась взвешенная z-статистика SPCD за 6 и 12 недель MMRM с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Таблица 24f CMAI: Изменение по сравнению с исходным анализом MMRM в параллельной группе - наблюдаемые данные (12-недельная популяция mITT с параллельной группой)

CMAI: Поведение при вербальном возбуждении

Параметры/результаты	Плацебо [1]	AVP-786 18 мг [1]	AVP-786 28 мг [1]
Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 17,0 (5,79)	92, 16,7 (6,11)	97, 17,1 (5,42)
Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	60, -1,2 (3,24)	88, -1,1 (3,76)	94, -1,7 (3,39)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,1 (0,50)	-1,1 (0,45)	-1,6 (0,44)

Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,967 (-0,0, -1,1 до 1,1)	0,352 (-0,5, -1,6 до 0,6)
Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	48, -0,9 (3,29)	70, -2,1 (3,99)	70, -1,6 (3,19)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,0 (0,51)	-2,0 (0,45)	-1,6 (0,45)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,089 (-1,0, -2,1 до 0,1)	0,321 (-0,6, -1,7 до 0,5)
Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	61, -2,3 (5,17)	87, -2,3 (4,60)	95, -2,0 (4,22)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,3 (0,60)	-2,4 (0,53)	-1,9 (0,51)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,834 (-0,1, от -1,5 до 1,2)	0,560 (0,4, от -1,0 до 1,8)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	60, -2,3 (4,78)	85, -2,7 (4,66)	94, -2,4 (4,60)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,2 (0,60)	-2,9 (0,53)	-2,4 (0,51)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,350 (-0,7, от -2,1 до 0,7)	0,780 (-0,2, от -1,6 до 1,2)
Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	57, -2,4 (5,20)	84, -3,1 (5,16)	91, -2,7 (4,89)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,5 (0,65)	-3,2 (0,57)	-2,7 (0,55)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,357 (-0,7, -2,2 до 0,8)	0,818 (-0,2, -1,7 до 1,3)

Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	57, -3,1 (5,26)	85, -3,2 (4,76)	92, -2,8 (4,64)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,9 (0,64)	-3,4 (0,56)	-2,8 (0,54)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,549 (-0,5, от -2,0 до 1,0)	0,915 (0,1, от -1,4 до 1,6)

Примечание: Фактор 3, поведение при вербальном возбуждении варьируется от 4 до 28, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] Пациенты, рандомизированные в одну и ту же группу лечения на обоих стадиях. [2] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

Таблица 25: Баллы по подшкалам CMAI: Изменение по сравнению с исходным анализом MMRM в параллельной группе - наблюдаемые данные (12-недельная популяция mITT с параллельной группой)

Параметры/результаты	Плацебо [1]	AVP-786-18 [1]	AVP-786-28 [1]
CMAI: F1-агрессивное поведение			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 21,0 (10,14)	92, 21,2 (8,86)	97, 20,7 (8,70)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [2]	-3,3 (0,79)	-4,8 (0,70)	-3,8 (0,68)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,117 (-1,5, -3,3 до 0,4)	0,646 (-0,4, -2,2 до 1,4)
CMAI: F2-физически неагрессивное поведение			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 19,6 (7,02)	92, 20,7 (8,13)	97, 20,1 (8,73)

Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [2]	-3,0 (0,73)	-5,5 (0,63)	-4,2 (0,62)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,003 (-2,5, от -4,2 до -0,8)	0,147 (-1,2, от -2,9 до 0,4)
CMAI: F3-Поведение при вербальном возбуждении			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 17,0 (5,79)	92, 16,7 (6,11)	97, 17,1 (5,42)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [2]	-2,9 (0,64)	-3,4 (0,56)	-2,8 (0,54)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,549 (-0,5, от -2,0 до 1,0)	0,915 (0,1, от -1,4 до 1,6)

Примечание: фактор 1, агрессивное поведение варьируется от 12 до 84. Фактор 2, F2-физически неагрессивное поведение, варьируется от 6 до 42. Фактор 3, F3-поведение при вербальном возбуждении, варьируется от 4 до 28. По всем факторам более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] Пациенты, рандомизированные в одну и ту же группу лечения, на обоих стадиях.

[2] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходный уровень, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

CMAI - F1-Агрессивное поведение

В анализе SPCD у пациентов, получавших AVP-786-18, наблюдалось большее улучшение среднего балла по шкале CMAI F1-агрессивное поведение по сравнению с плацебо (значимо при номинальном уровне, p=0,018; таблица 24, выше, таблица 24a, выше). Для пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо значение p не было значимым при номинальном уровне (p=0,292).

На стадии 1 у пациентов, получавших AVP-786-18, наблюдалось большее изменение среднего балла по шкале CMAI F1-агрессивное поведение по сравнению с плацебо (разница в лечении [CI]: -1,2 [от -2,4 до -0,0]), что было значимым при номинальном уровне (p=0,047). Разница в лечении (CI) для пациентов, получавших AVP-

786-28, по сравнению с плацебо составила -0,2 (от -1,4 до 1,0) с p=0,731 (таблица 24, выше).

На стадии 2 у пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28, наблюдалось большее изменение среднего балла по шкале CMAI F1-агрессивное поведение по сравнению с плацебо (разница в лечении [CI]: (-1,5 [от -3,7 до 0,6] и -1,2 [от -3,3 до 1,0] соответственно; таблица 24, выше), которые не достигли значимости при номинальном уровне (p=0,158 и p=0,280 соответственно).

Изменение среднего балла по шкале CMAI F1-агрессивное поведение по сравнению с исходным уровнем представлено для 12-недельной параллельной группы в таблице 24b выше и в таблице 25. Различия в лечении (CI) для пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28 по сравнению с плацебо, составили -1,5 (от -3,3 до 0,4) и -0,4 (от -2,2 до 1,4) соответственно, с p=0,117 и p=0,646.

CMAI F2-физически неагрессивное поведение

В анализе SPCD у пациентов, получавших AVP-786-18, наблюдалось изменение среднего балла CMAI F2-физически неагрессивное поведение по сравнению с плацебо (значимо при номинальном уровне, p=0,017; таблица 24, выше, таблица 24c, выше). Для пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо значение p не было значимым при номинальном уровне (p=0,062).

На стадии 1 у пациентов, получавших AVP-786-18, наблюдалось большее изменение среднего балла по шкале CMAI F2-физически неагрессивное поведение по сравнению с плацебо (разница в лечении [CI]: -1,6 [от -2,9 до -0,4]), что было значимым при номинальном уровне (p=0,011). Разница в лечении (CI) для пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо составила -0,4 (от -1,6 до 0,8) с p=0,511.

На стадии 2 у пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28, наблюдалось более выраженное изменение среднего балла по шкале CMAI F2-физически неагрессивное поведение по сравнению с плацебо (разница в лечении [CI]: (-0,6 [от -2,3 до 1,1] и -1,7 [от -3,4 до -0,1] соответственно); разница не достигла значимости при номинальном уровне для AVP-786-18 (p=0,475), но была значимой для AVP-786-28 (p=0,043).

Изменение среднего балла по шкале CMAI F2-физически неагрессивное поведение по сравнению с исходным уровнем представлено для 12-недельной параллельной группы в таблице 24d выше и в таблице 25. У пациентов, получавших AVP-786-18, наблюдалось большее улучшение среднего балла по шкале CMAI F2-физически неагрессивное поведение по сравнению с плацебо (разница в лечении [CI]: -2,5 [от -4,2 до -0,8]), что было значимым при номинальном уровне (p=0,003). Разница в лечении (CI) для пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо составила -1,2 (от -2,9 до 0,4) с p=0,147 (таблица 25).

CMAI F3-Поведение при вербальном возбуждении

В анализе SPCD пациенты, получавшие AVP-786-18, показали большее изменение среднего балла по шкале CMAI F3-вербальное возбужденное поведение по сравнению с плацебо (значимое на номинальном уровне, p=0,044; таблица 24e выше и таблица 24). Для

пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо значение p не было значимым при номинальном уровне (p=0,476).

На стадии 1 у пациентов, получавших AVP-786-18, наблюдалось большее изменение среднего балла по шкале CMAI F3-поведение при вербальном возбуждении по сравнению с плацебо (разница в лечении [CI]: -0,8 [от -1,8 до 0,3]), которое не достигло значимости при номинальном уровне (p=0,145). Разница в лечении (CI) для пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо составила -0,3 (от -1,3 до 0,7) с p=0,571 (таблица 24).

На стадии 2 у пациентов, получавших AVP-786-18, наблюдалось большее изменение среднего балла по шкале CMAI F3-поведение при вербальном возбуждении по сравнению с плацебо (разница в лечении [CI]: -1,2 [от -2,9 до 0,5]), которое не достигло значимости при номинальном уровне (p=0,165; таблица 24). Разница в лечении (CI) для пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо составила -0,4 (от -2,0 до 1,3) с p=0,657.

Изменение среднего балла по шкале CMAI F3-поведение при вербальном возбуждении по сравнению с исходным уровнем представлено для 12-недельной параллельной группы в таблице 24f выше и в таблице 25. Различия в лечении (CI) для пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28 по сравнению с плацебо, составили -0,5 (от -2,0 до 1,0) и 0,1 (от -1,4 до 1,6) соответственно, с p=0,549 и p=0,915.

5.3.1.3. Дополнительные анализы CMAI

Общий балл CMAI также был проанализирован для определения процента пациентов, отвечающих критериям ответа, при этом критерии ответа определялись как улучшение общего балла CMAI на 30% или 50% по сравнению с исходным уровнем. Не было выявлено значимых межгрупповых различий в частоте ответов с использованием критериев ответа в общем анализе SPCD, на каждом отдельном стадии или в анализе 12-недельной параллельной группы.

Состояние возбуждения определяли как наличие любого из 1 фактора CMAI (F1-агрессивное поведение, F2-физически неагрессивное поведение или F3-поведение при вербальном возбуждении), оцениваемого как «возбужденное». В конце стадии 1 значительно меньший процент пациентов, получавших AVP-786-18, соответствовал критериям возбужденного состояния по сравнению с плацебо (80,4% и 92,6% соответственно; p=0,0029). Сходный процент пациентов, получавших AVP-786-28 и плацебо, соответствовал критериям возбужденного состояния (90,7% и 92,6% соответственно; p=0,2416). В конце стадии 2 меньший процент пациентов, получавших AVP-786-28, соответствовал критериям возбужденного состояния по сравнению с плацебо (86,4% и 95,0% соответственно), который не достигал значимости (p=0,6158). Сходный процент пациентов, получавших AVP-786-18 и плацебо, соответствовал критериям возбужденного состояния (95,1% и 95,0% соответственно; p=1,000). Общие p-значения степени свободы SPCD 1 не могли быть рассчитаны из-за незначительного количества клеток.

Был рассчитан статус возбуждения для 12-недельной параллельной группы. На неделе 12 меньший процент пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28, соответствовал критериям возбужденного состояния по сравнению с плацебо. (87,2%, 91,3% и 94,7% соответственно). Не удалось рассчитать p-значения, поскольку модель общего оценочного уравнения не сходилась.

5.3.1.4. Вторичные конечные точки эффективности

5.3.1.4.1. Балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение

5.3.1.4.1.1. Стадия 1 и стадия 2 (лица, не отвечающие на плацебо)

Ключевой вторичной конечной точкой эффективности был анализ балла SPCD по шкале mADCS-CGIC-возбуждение для AVP-786-18 и AVP-786-28 по сравнению с плацебо (таблица 26).

В анализе SPCD пациенты, получавшие AVP-786-18, показали большее улучшение среднего балла по шкале mADCS-CGIC-возбуждение по сравнению с плацебо (значимо при номинальном уровне, p=0,012). Для пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо значение p не было значимым при номинальном уровне (p=0,097).

На стадии 1 различия в лечении (CI) в среднем балле mADCS-CGIC-Agitation для пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28, по сравнению с плацебо, значимо не различались (p=0,331 и p=0,400 соответственно).

На стадии 2 у пациентов, получавших AVP-786-18, наблюдалось большее улучшение среднего балла по шкале- mADCS-CGIC-возбуждение по сравнению с плацебо (разница в лечении [CI]: -0,6 [от -1,1 до -0,1]), что было значимым при номинальном уровне (p=0,014). Разница в лечении (CI) для пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо составила -0,4 (от -0,9 до 0,1) с p=0,145.

Таблица 26: Балл mADCS-CGIC-возбуждение: данные SPCD ANCOVA - LOCF (популяция mITT)

Стадия Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786 18 мг	AVP-786 28 мг
Стадия 1			
N	184	90	96
1=выраженное улучшение, n (%)	6 (3,3)	9 (10,0)	5 (5,2)
2=умеренное улучшение, n (%)	30 (16,3)	12 (13,3)	18 (18,8)
3=минимальные улучшение, n (%)	71 (38,6)	36 (40,0)	34 (35,4)
4=без изменения, n (%)	57 (31,0)	25 (27,8)	28 (29,2)
5=минимальные ухудшение, n (%)	12 (6,5)	4 (4,4)	8 (8,3)
6=умеренное ухудшение, n (%)	4 (2,2)	2 (2,2)	3 (3,1)
7=выраженное ухудшение, n (%)	4 (2,2)	2 (2,2)	0
Неделя 6 Балл: среднее (SD)	3,4 (1,13)	3,2 (1,24)	3,3 (1,12)
Неделя 6 Балл: среднее значение LS (SE) [1]	3,4 (0,12)	3,2 (0,15)	3,2 (0,15)

ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,331 (-0,1, от -0,4 до 0,1)	0,400 (-0,1, от -0,4 до 0,2)
Стадия 2 (Лица, не отвечающие на плацебо)	40	40	42
1=выраженное улучшение, n (%)	0	1 (2,5)	2 (4,8)
2=умеренное улучшение, n (%)	3 (7,5)	6 (15,0)	7 (16,7)
3=минимальные улучшение, n (%)	12 (30,0)	17 (42,5)	13 (31,0)
4=без изменения, n (%)	14 (35,0)	13 (32,5)	12 (28,6)
5=минимальные ухудшение, n (%)	8 (20,0)	3 (7,5)	4 (9,5)
6=умеренное ухудшение, n (%)	3 (7,5)	0	3 (7,1)
7=выраженное ухудшение, n (%)	0	0	1 (2,4)
Балл недели 12 по сравнению с неделей 6: среднее (SD)	3,9 (1,06)	3,3 (0,91)	3,5 (1,35)
Балл недели 12 по сравнению с неделей 6: среднее LS (SE) [1]	3,9 (0,18)	3,3 (0,18)	3,5 (0,17)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,014 (-0,6, от -1,1 до -0,1)	0,145 (-0,4, от -0,9 до 0,1)
SPCD OLS, взвешенная z-статистика, p-значение [2]		-2,51, p=0,012	-1,66, p=0,097

Примечание: баллы по шкале mADCS-CGIC-возбуждение варьируются от 1 до 7, при этом более низкие баллы указывают на улучшение.

[1] Эффекты лечения оценивались на каждой стадии с помощью ANCOVA с фиксированными эффектами для лечения, исходного общего балла по шкале CMAI, а в модели стадии 1 - исходного уровня NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценок риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходного применения сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Исходные значения стадий 1 и 2 использовались в соответствующих моделях. Отсутствующие значения были рассчитаны по LOCF на каждом стадии.

[2] Использовалась взвешенная z-статистика с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Ответ по шкале mADCS-CGIC-возбуждение определяли как заметное или умеренное улучшение и рассчитывали. В анализе SPCD p-значения не были значимыми при номинальном уровне ни для одной из доз AVP-786 (p=0,3679 и p=0,0797 для AVP-786-18 по сравнению с плацебо и AVP-786-28 по сравнению с плацебо соответственно).

На стадии 1 аналогичный процент пациентов, получавших плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28, имел заметное или умеренное улучшение по шкале mADCS-CGIC-возбуждение (19,6%, 23,3% и 24,0% соответственно) с p-значениями 0,4705 и 0,3922 для AVP-786-18 по сравнению с плацебо и AVP-786-28 по сравнению с плацебо соответственно. На стадии 2 более высокий процент пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28, имел заметное или умеренное улучшение по шкале mADCS-CGIC-возбуждение по сравнению с плацебо (17,5%, 21,4% и 7,5% соответственно), что не достигло значимости (p=0,3109 а также p=0,1172 соответственно).

5.3.1.4.1.2. 12-недельная параллельная группа

Изменение среднего балла по шкале mADCS-CGIC-возбуждение по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 представлено для 12-недельной параллельной группы в таблице 27. Различия в лечении (CI) для пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28, по сравнению с плацебо составили -0,3 (от -0,7 до 0,1) и -0,3 (от -0,7 до 0,1) соответственно (p=0,172 и p=0,191 соответственно).

Рассчитывали ответ по шкале mADCS-CGIC-возбуждение. Более высокий процент пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28, имел заметное или умеренное улучшение по шкале mADCS-CGIC-возбуждение по сравнению с плацебо (41,4%, 38,0% и 32,8% соответственно); однако разница не достигла значимости (p=0,3660 и p=0,5090 соответственно).

Таблица 27: Балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение: анализ MMRM в параллельной группе - данные наблюдений (mITT, 12-недельная популяция в параллельной группе)

Параметры/результаты	Плацебо [1]	AVP-786-18 [1]	AVP-786-28 [1]
Неделя 12 Балл N	58	87	92
1=выраженное улучшение, n (%)	7 (12,1)	11 (12,6)	9 (9,8)
2=умеренное улучшение, n (%)	12 (20,7)	25 (28,7)	26 (28,3)
3=минимальные улучшение, n (%)	17 (29,3)	22 (25,3)	31 (33,7)
4=без изменения, n (%)	10 (17,2)	21 (24,1)	15 (16,3)
5=минимальные ухудшение, n (%)	7 (12,1)	8 (9,2)	10 (10,9)
6=умеренное ухудшение, n (%)	5 (8,6)	0	1 (1,1)
7=выраженное ухудшение, n (%)	0	0	0
Неделя 12 Балл: Среднее (SD)	3,2 (1,45)	2,9 (1,19)	2,9 (1,17)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [2]	3,2 (0,19)	2,9 (0,17)	2,9 (0,16)

Параметры/результаты	Плацебо [1]	AVP-786-18 [1]	AVP-786-28 [1]
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,172 (-0,3, от -0,7 до 0,1)	0,191 (-0,3, от -0,7 до 0,1)

Примечание: баллы по шкале mADCS-CGIC-возбуждение варьируются от 1 до 7, при этом более низкие баллы указывают на улучшение. Баллы относятся к исходному уровню.

[1] Пациенты, рандомизированные в одну и ту же группу лечения, на обоих стадиях.

[2] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходного общего балла по шкале CMAI, исходного общего балла по шкале CMAI в зависимости от визита, исходного уровня NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценки риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходного применения сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

5.3.1.4.2. Домен NPI и общие баллы

Домены NPI, предварительно идентифицированные как конечные точки, возбуждение/агрессия (балл домена и балл дистресса лица, осуществляющего уход), аберрантное двигательное поведение (балл домена) и раздражительность/лабильность (балл домена) и общая оценка NPI суммированы в таблице 28 для анализа SPCD и в таблице 29 для 12-недельной параллельной группы, и эти результаты обсуждаются отдельно ниже, а дополнительные данные показаны в таблицах 29a и 29b. Другие конечные точки NPI рассматриваются ниже.

Таблица 28: Домен NPI и общие баллы: изменение по сравнению с исходным уровнем SPCD MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Стадия Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28
Возбуждение/агрессия (балл домена)			
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	191, 7,1 (2,39)	94, 6,5 (1,94)	97, 7,2 (2,42)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-1,6 (0,27)	-2,1 (0,36)	-1,9 (0,35)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,182 (-0,5, от -1,3 до 0,2)	0,390 (-0,3, от -1,1 до 0,4)
Стадия 2 (Лица, не отвечающие на плацебо)			

Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 6,9 (2,84)	41, 6,3 (2,71)	44, 6,3 (2,81)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-1,4 (0,45)	-0,9 (0,43)	-1,0 (0,43)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,462 (0,5, от -0,8 до 1,7)	0,528 (0,4, от -0,8 до 1,6)
SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-0,39, p=0,695	-0,12, p=0,904
Возбуждение/агрессия (балл дистресса лица, осуществляющего уход)			
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	191, 3,2 (1,04)	94, 3,3 (1,01)	97, 3,1 (1,04)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-0,5 (0,11)	-0,8 (0,15)	-0,7 (0,15)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,070 (-0,3, от -0,6 до 0,0)	0,224 (-0,2, от -0,5 до 0,1)
Стадия 2 (Лица, не отвечающие на плацебо)			
Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 3,2 (1,03)	41, 2,9 (1,14)	44, 3,3 (1,14)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-0,4 (0,17)	-0,2 (0,17)	-0,5 (0,17)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,545 (0,1, от -0,3 до 0,6)	0,686 (-0,1, от -0,6 до 0,4)
SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-0,87, p=0,386	-1,15, p=0,250
Аберрантное двигательное поведение (балл домена)			
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	191, 5,1 (3,94)	94, 4,9 (3,77)	97, 5,1 (4,07)

Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-1,0 (0,31)	-1,6 (0,40)	-0,6 (0,39)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,146 (-0,6, от -1,4 до 0,2)	0,399 (0,3, от -0,4 до 1,1)
Стадия 2 (Лица, не отвечающие на плацебо)			
Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 5,2 (3,79)	41, 4,0 (3,87)	44, 4,3 (4,32)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-0,2 (0,47)	0,5 (0,45)	1,0 (0,45)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,283 (0,7, от -0,6 до 2,0)	0,065 (1,2, от -0,1 до 2,5)
SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-0,22, p=0,829	1,94, p=0,052
Раздражительность/лабильность (балл домена)			
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	191, 5,1 (3,33)	94, 5,1 (3,62)	97, 5,2 (3,39)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-1,3 (0,30)	-2,1 (0,40)	-1,6 (0,39)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,061 (-0,8, от -1,6 до 0,0)	0,400 (-0,3, от -1,1 до 0,5)
Стадия 2 (Лица, не отвечающие на плацебо)			
Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 4,5 (3,99)	41, 5,3 (3,54)	44, 5,2 (3,64)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-0,0 (0,48)	-1,1 (0,47)	-0,8 (0,47)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,115 (-1,1, от -2,4 до 0,3)	0,264 (-0,8, от -2,1 до 0,6)

SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-2,44, p=0,015	-1,40, p=0,163
Общий балл по шкале NPI			
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	191, 40,2 (17,95)	94, 39,4 (18,93)	97, 40,1 (19,98)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-9,9 (1,46)	-13,8 (1,90)	-11,4 (1,85)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,050 (-3,9, от -7,8 до -0,0)	0,412 (-1,6, от -5,4 до 2,2)
Стадия 2 (Лица, не отвечающие на плацебо)			
Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 39,2 (22,47)	41, 34,7 (14,16)	44, 34,6 (16,93)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-3,6 (2,46)	-4,6 (2,39)	-0,3 (2,38)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,775 (-1,0, от -7,8 до 5,8)	0,333 (3,3, от -3,5 до 10,1)
SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-1,50, p=0,133	0,22, p=0,829

CI=доверительный интервал; Разн. или раз.=разница;LS=наименьшие квадраты; mITT=модифицированная совокупность для намеренного лечения; MMRM=повторяющиеся показатели модели смешанного эффекта; NPI AA=балл домена возбуждения/агрессии нейропсихиатрического опросника; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка; SPCD=последовательная схема параллельного сравнения

Примечание: домен возбуждения/агрессии - балл дистресса лица, осуществляющего уход, варьируется от 0 до 5. Балл домена аберрантного двигательного поведения варьируется от 0 до 12. Балл домена раздражительности/лабильности варьируется от 0 до 12. Общий балл по шкале NPI варьируется от 0 до 144. Для всех баллов более высокие баллы указывают на большее ухудшение состояния.

[1] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, а в модели стадии 1 - исходный уровень NPI AA ($\leq$ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение

сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация. Исходные значения стадий 1 и 2 использовались в соответствующих моделях.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визитом повторной рандомизации).

[3] Использовалась взвешенная z-статистика SPCD недели 6 и 12 MMRM с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Таблица 29: Домен NPI и общие баллы: изменение по сравнению с исходным 12-недельным параллельным групповым анализом MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо [1]	AVP-786-18 [1]	AVP-786-28 [1]
Возбуждение/агрессия (балл домена)			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 7,2 (2,52)	94, 6,5 (1,94)	97, 7,2 (2,42)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [2]	-2,2 (0,42)	-2,7 (0,36)	-2,8 (0,36)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,298 (-0,5, от -1,5 до 0,5)	0,214 (-0,6, от -1,6 до 0,4)
Возбуждение/агрессия (балл дистресса лица, осуществляющего уход)			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 3,2 (1,14)	94, 3,3 (1,01)	97, 3,1 (1,04)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [2]	-0,6 (0,18)	-0,8 (0,16)	-0,9 (0,15)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,227 (-0,3, от -0,7 до 0,2)	0,090 (-0,4, от -0,8 до 0,1)
Аберрантное двигательное поведение (балл домена)			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 4,8 (3,74)	94, 4,9 (3,77)	97, 5,1 (4,07)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [2]	-0,8 (0,46)	-1,3 (0,41)	-0,7 (0,40)

Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,307 (-0,5, от -1,6 до 0,5)	0,951 (0,0, от -1,0 до 1,0)
Раздражительность/лабильность (балл домена)			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 4,8 (3,66)	94, 5,1 (3,62)	97, 5,2 (3,39)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [2]	-1,4 (0,45)	-2,1 (0,40)	-1,8 (0,39)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,151 (-0,7, от -1,8 до 0,3)	0,405 (-0,4, от -1,4 до 0,6)
Общий балл по шкале NPI			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 38,7 (17,74)	94, 39,4 (18,93)	97, 40,1 (19,98)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [2]	-8,7 (2,29)	-15,2 (2,03)	-13,9 (1,99)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,013 (-6,6, от -11,7 до -1,4)	0,046 (-5,2, от -10,3 до -0,1)

Примечание: домен возбуждения/агрессии - балл дистресса лица, осуществляющего уход, варьируется от 0 до 5. Балл домена аберрантного двигательного поведения варьируется от 0 до 12. Балл домена раздражительности/лабильности варьируется от 0 до 12. Общий балл по шкале NPI варьируется от 0 до 144. Для всех баллов более высокие баллы указывают на большее ухудшение состояния.

[1] Пациенты, рандомизированные в одну и ту же группу лечения, на обоих стадиях.

[2] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходный уровень, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

Балл домена возбуждения/агрессии по шкале NPI и балл дистресса лицом, осуществляющим уход

Общее p-значение SPCD для балла по шкале NPI-возбуждение/агрессия для AVP-786-18 по сравнению с плацебо составила 0,695, а для AVP-786-28 по сравнению с плацебо 0,904 (см. таблицу 29a ниже).

Общее p-значение SPCD для балла дистресса по шкале NPI-возбуждение/агрессия лица, осуществляющего уход, для AVP-786-18 по сравнению с плацебо составило 0,386, а для AVP-786-28 по сравнению с плацебо составило 0,250 (таблица 28).

Для 12-недельной параллельной группы различия лечения (CI) в балле домена по шкале NPI-возбуждение/агрессия для пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28 по сравнению с плацебо, составили -0,5 (от -1,5 до 0,5) и -0,6 (от -1,6 до 0,4) соответственно, с p=0,298 и p=0,214 (см. таблицу 29b ниже). Для балла дистресса по шкале NPI-возбуждение/агрессия лица, осуществляющего уход, на неделе 12 существенных различий между группами не было (таблица 29).

Частота лиц, отвечающих на шкалу NPI-возбуждение/агрессия, суммировали с лицами, отвечающими как пациенты с улучшением на 30% по сравнению с исходным уровнем, и отдельно с лицами, отвечающими как пациенты с улучшением на 50% по сравнению с исходным уровнем. Не было выявлено значимых межгрупповых различий в частоте ответов с использованием критериев ответа в общем анализе SPCD, на каждом отдельном стадии или в анализе 12-недельной параллельной группы.

Изменения по сравнению с баллами домена по шкале NPI возбуждение/агрессия в различные моменты времени показаны в таблицах 29a и 29b ниже:

Таблица 29a NPI: Изменение по сравнению с исходным уровнем SPCD MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

NPI: Балл домена возбуждения/агрессии

Стадия	Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786 18 мг	AVP-786 28 мг
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее (SD)	191, 7,1 (2,39)	94, 6,5 (1,94)	97, 7,2 (2,42)
	Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	185, -0,9 (2,56)	90, -1,1 (2,27)	94, -1,0 (2,48)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-0,7 (0,23)	-1,1 (0,29)	-0,8 (0,29)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,182 (-0,4, от -1,0 до 0,2)	0,830 (-0,1, от -0,6 до 0,5)

	Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	141, -1,0 (2,85)	70, -1,6 (2,63)	70, -1,5 (2,43)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-0,7 (0,25)	-1,7 (0,32)	-1,3 (0,32)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,002 (-1,0, от -1,7 до -0,4)	0,059 (-0,6, от -1,3 до 0,0)
	Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	187, -1,3 (2,97)	89, -1,8 (2,95)	95, -1,7 (2,88)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,1 (0,25)	-2,0 (0,33)	-1,5 (0,32)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,017 (-0,8, от -1,5 до -0,2)	0,299 (-0,4, от -1,0 до 0,3)
	Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	183, -1,8 (3,58)	87, -2,0 (3,03)	94, -2,1 (2,94)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,6 (0,27)	-2,1 (0,36)	-1,9 (0,35)
	Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,182 (-0,5, от -1,3 до 0,2)	0,390 (-0,3, от -1,1 до 0,4)
Стадия 2 (только для лиц, не отвечавших на плацебо, на стадии 1)	Стадия 2 Исходный уровень: N, среднее значение (SD) [2]	40, 6,9 (2,84)	41, 6,3 (2,71)	44, 6,3 (2,81)
	Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	40, -1,5 (2,91)	41, -1,6 (3,08)	44, -0,6 (2,90)
	Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,3 (0,42)	-1,6 (0,41)	-0,7 (0,40)

Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,570 (-0,3, от -1,5 до 0,8)	0,275 (0,6, от -0,5 до 1,8)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	39, -1,7 (3,00)	41, -0,8 (3,15)	41, -0,9 (3,35)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,4 (0,45)	-0,9 (0,43)	-1,0 (0,43)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,462 (0,5, от -0,8 до 1,7)	0,528 (0,4, от -0,8 до 1,6)
SPCD недели 6 и 12 MMRM взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-0,39, p=0,695	-0,12, p=0,904

Примечание: Балл домена возбуждение/агрессия варьируется от 0 до 12, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния. [1] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, а в модели стадии 1 - исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет).Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.Исходные значения стадий 1 и 2 использовались в соответствующих моделях. [2] Стадия 2 Исходный уровень представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед стадией 2 повторной рандомизации (визит повторной рандомизации). [3] Использовалась взвешенная z-статистика SPCD за 6 и 12 недель MMRM с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Таблица 29b NPI: Изменение по сравнению с исходным анализом MMRM в параллельной группе - наблюдаемые данные (12-недельная популяция mITT с параллельной группой)

NPI: Балл домена возбуждения/агрессии

Параметры/результаты	Плацебо [1]	AVP-786 18 мг [1]	AVP-786 28 мг [1]
Исходный уровень: N, среднее (SD)	62, 7,2 (2,52)	94, 6,5 (1,94)	97, 7,2 (2,42)

Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	60, -1,0 (2,24)	90, -1,1 (2,27)	94, -1,0 (2,48)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-0,7 (0,34)	-1,0 (0,30)	-0,8 (0,30)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,381 (-0,3, от -1,1 до 0,4)	0,788 (-0,1, от -0,8 до 0,6)
Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	48, -1,0 (2,87)	70, -1,6 (2,63)	70, -1,5 (2,43)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-0,8 (0,38)	-1,6 (0,33)	-1,3 (0,33)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,070 (-0,8, -1,7 до 0,1)	0,314 (-0,4, -1,3 до 0,4)
Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	61, -1,4 (3,01)	89, -1,8 (2,95)	95, -1,7 (2,88)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,1 (0,39)	-1,9 (0,34)	-1,5 (0,34)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,086 (-0,8, от -1,7 до 0,1)	0,447 (-0,3, от -1,2 до 0,5)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	60, -1,8 (3,30)	87, -2,0 (3,03)	94, -2,1 (2,94)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,5 (0,42)	-2,0 (0,37)	-2,0 (0,36)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,301 (-0,5, от -1,5 до 0,5)	0,330 (-0,5, от -1,4 до 0,5)
Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	57, -2,6 (2,71)	86, -2,6 (3,07)	92, -2,6 (3,05)

Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,3 (0,40)	-2,7 (0,35)	-2,4 (0,34)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,459 (-0,3, от -1,3 до 0,6)	0,833 (-0,1, от -1,0 до 0,8)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	57, -2,5 (3,01)	87, -2,7 (3,16)	91, -3,0 (3,19)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,2 (0,42)	-2,7 (0,36)	-2,8 (0,36)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [2]		0,298 (-0,5, от -1,5 до 0,5)	0,214 (-0,6, от -1,6 до 0,4)

Примечание: Балл домена возбуждения/агрессии варьируется от 0 до 12, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния. [1] Пациенты, рандомизированные в одну и ту же группу лечения на обоих стадиях. [2] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA ($\leq$ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

NPI - Балл домена аберрантного двигательного поведения

Общее p-значение SPCD для балла домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI для AVP-786-18 по сравнению с плацебо составило 0,829, а для AVP-786-28 по сравнению с плацебо составило 0,052 (таблица 28).

Для 12-недельной параллельной группы различия лечения (CI) для пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28 по сравнению с плацебо, составили -0,5 (от -1,6 до 0,5) и 0,0 (от -1,0 до 1,0) соответственно, с p=0,307 и p=0,951 (таблица 29).

NPI - Балл домена раздражительности/лабильности

Пациенты, получавшие AVP-786-18, имели значительно (p=0,015) большее улучшение балла домена раздражительности-лабильности по шкале NPI по сравнению с группой плацебо на основе общего анализа SPCD (таблица 28). Общее p-значение SPCD для AVP-786-28 по сравнению с плацебо не было значимым (p=0,163).

Для 12-недельной параллельной группы различия лечения (CI) для пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28 по сравнению с плацебо, составили -0,7 (от -1,8 до 0,3) и -0,4 (от -1,4 до 0,6) соответственно, с p=0,151 и p=0,405 (таблица 29).

Общий балл по шкале NPI

Общее p-значение SPCD для общего балла по шкале NPI для AVP-786-18 по сравнению с плацебо составило 0,133, а для AVP-786-28 по сравнению с плацебо составило 0,829 (таблица 28).

В 12-недельной параллельной группе у пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28, значительно (p=0,013 и p=0,046 соответственно) большее улучшение общего балла NPI по сравнению с группой плацебо (различия в лечении [CI] составляли -6,6 [от -11,7 до -1,4] и -5,2 [от -10,3 до -0,1] для AVP-786-18 по сравнению с плацебо и AVP-786-28 по сравнению с плацебо соответственно; таблица 29).

5.3.1.4.3. NPI: другие домены

Все баллы доменов по шкале NPI суммированы в таблицах в других разделах данного документа. Значительные различия в лечении в пользу AVP-786 по сравнению с плацебо включают:

1. Балл домена по шкале NPI-галлюцинации, AVP-786-18, 12-недельная параллельная группа: p=0,038

2. Балл домена по шкале NPI-тревожность, AVP-786-18, 12-недельная параллельная группа: p=0,019

3. Балл дистресса по шкале NPI-тревожность лица, осуществляющего уход, AVP-786-18, SPCD и 12-недельная параллельная группа: p=0,006 и p=0,042 соответственно

4. Балл домена по шкале NPI-апатия/безразличие, AVP-786-28, 12-недельная параллельная группа: p=0,031

5. Балл дистресса по шкале NPI-раздражительность/лабильность лица, осуществляющего уход, AVP-786-18, SPCD: p=0,018

6. Балл дистресса по шкале NPI-аберрантное двигательное поведения лица, осуществляющего уход, AVP-786-28, SPCD: p=0,015

7. Балл домена 4A по шкале NPI, AVP-786-18, 12-недельная параллельная группа: p=0,042

5.3.1.4.4. CGIS - балл возбуждения

Средние изменения по сравнению с исходным уровнем балла по шкале CGIS-возбуждение (таблица 30) были значимыми в общем анализе SPCD для AVP-786-18 по сравнению с плацебо (p=0,049), но не для AVP-786-28 по сравнению с плацебо (p=0,075).

Таблица 30: Балл по шкале CGIS-возбуждение: изменение по сравнению с исходным уровнем данные SPCD ANCOVA - LOCF (популяция mITT)

Стадия Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	191, 4,5	94, 4,3 (0,49)	97, 4,4 (0,70)

	(0,64)		
Неделя 6: N, среднее (SD)	191, 3,9 (0,94)	94, 3,6 (0,90)	97, 3,7 (1,04)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: SES		-0,143	-0,150
% Изменения по сравнению с исходным уровнем: среднее	-12,2	-14,8	-14,7
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-0,6 (0,09)	-0,7 (0,11)	-0,7 (0,11)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,118 (-0,2, от -0,4 до 0,0)	0,191 (-0,1, от -0,4 до 0,1)
Стадия 2 (Лица, не отвечающие на плацебо)			
Исходный уровень: N, среднее (SD) [2]	40, 4,4 (0,87)	41, 4,2 (0,77)	44, 4,1 (0,77)
Неделя 12: N, среднее (SD)	40, 4,2 (1,02)	41, 3,8 (0,78)	44, 3,8 (1,06)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: SES		-0,220	-0,139
% изменения по сравнению с исходным уровнем: среднее	-5,1	-7,5	-6,9
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-0,2 (0,12)	-0,4 (0,12)	-0,4 (0,12)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,225 (-0,2, от -0,5 до 0,1)	0,227 (-0,2, от -0,5 до 0,1)
SPCD OLS, взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-1,97, p=0,049	-1,78, p=0,075

Примечание: шкала CGIS-возбуждение варьируется от 1 до 7, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] Эффекты лечения оценивались на каждой стадии с помощью ANCOVA с фиксированными эффектами для лечения, исходного уровня, а в модели стадии 1 - исходного уровня NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценок риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходного применения

сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Модели стадий 1 и 2 используют соответствующие исходные значения. Отсутствующие значения были рассчитаны по LOCF на каждом стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визитом повторной рандомизации).

[3] Использовалась взвешенная z-статистика с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Для 12-недельной параллельной группы средние различия на неделе 12 не были значительно выше, чем у плацебо для любой группы лечения AVP-786.

5.3.1.4.5. ADCS-CGIC-общий балл

Общие p-значения SPCD для балла по шкале ADCS-CGIC-общий составили 0,063 для AVP-786-18 по сравнению с плацебо и 0,115 для AVP-786-28 по сравнению с плацебо (таблица 31).

Таблица 31: Общий балл по шкале ADCS-CGIC: данные SPCD ANCOVA - LOCF (популяция mITT)

Стадия Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28
Стадия 1			
N	183	90	96
1=выраженное улучшение, n (%)	1 (0,5)	1 (1,1)	4 (4,2)
2=умеренное улучшение, n (%)	20 (10,9)	16 (17,8)	11 (11,5)
3=минимальные улучшение, n (%)	64 (35,0)	31 (34,4)	30 (31,3)
4=без изменения, n (%)	69 (37,7)	29 (32,2)	34 (35,4)
5=минимальные ухудшение, n (%)	21 (11,5)	8 (8,9)	14 (14,6)
6=умеренное ухудшение, n (%)	7 (3,8)	4 (4,4)	3 (3,1)
7=выраженное ухудшение, n (%)	1 (0,5)	1 (1,1)	0
Неделя 6 Балл: Среднее (SD)	3,6 (1,01)	3,5 (1,12)	3,5 (1,10)
Неделя 6 Балл: Среднее значение LS (SE) [1]	3,7 (0,11)	3,5 (0,14)	3,6 (0,13)
ANCOVA LS Средняя разница по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,364 (-0,1, от -0,4 до 0,1)	0,427 (-0,1, от -0,4 до 0,2)
Стадия 2 (Лица, не отвечающие на плацебо)			
N	40	40	42
1=выраженное улучшение, n (%)	0	0	1 (2,4)
2=умеренное улучшение, n (%)	1 (2,5)	3 (7,5)	6 (14,3)

3=минимальные улучшение, n (%)	9 (22,5)	18 (45,0)	12 (28,6)
4=без изменения, n (%)	18 (45,0)	13 (32,5)	14 (33,3)
5=минимальные ухудшение, n (%)	11 (27,5)	3 (7,5)	5 (11,9)
6=умеренное ухудшение, n (%)	1 (2,5)	3 (7,5)	3 (7,1)
7=выраженное ухудшение, n (%)	0	0	1 (2,4)
Балл недели 12 по сравнению с неделей 6: среднее (SD)	4,1 (0,85)	3,6 (1,00)	3,7 (1,28)
Балл недели 12 по сравнению с неделей 6: среднее LS (SE) [1]	4,0 (0,17)	3,6 (0,17)	3,7 (0,16)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,098 (-0,4, от -0,9 до 0,1)	0,168 (-0,3, от -0,8 до 0,1)
SPCD OLS, взвешенная z-статистика, p-значение [2]		-1,86, p=0,063	-1,57, p=0,115

Примечание: Примечание: баллы по шкале ADCS-CGIC-общий варьируются от 1 до 7, при этом более низкие баллы указывают на улучшение.

[1] Эффекты лечения оценивались на каждой стадии с помощью ANCOVA с фиксированными эффектами для лечения, исходного общего балла по шкале CMAI, а в модели стадии 1 - исходного уровня NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценок риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходного применения сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Исходные значения стадий 1 и 2 использовались в соответствующих моделях. Отсутствующие значения были рассчитаны по LOCF на каждом стадии.

[2] Использовалась взвешенная z-статистика с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Для 12-недельной параллельной группы различия между группами на неделе 12 не были значимыми ни для одной из групп лечения AVP-786 по сравнению с плацебо.

5.3.1.4.6. Балл по шкале PGIC

Общее p-значение SPCD для балла PGIC было значимым для AVP-786-18 по сравнению с плацебо (p=0,003), но не для AVP-786-28 по сравнению с плацебо (p=0,073), как показано в таблице 32.

Таблица 32: Балл по шкале PGIC: данные SPCD ANCOVA - LOCF (популяция mITT)

Стадия Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28
Стадия 1			
N	185	90	96
1=очень значительно улучшилось, n (%)	4 (2,2)	8 (8,9)	6 (6,3)

2=значительно улучшилось, n (%)	34 (18,4)	18 (20,0)	18 (18,8)
3=минимально улучшилось, n (%)	67 (36,2)	37 (41,1)	35 (36,5)
4=без изменения, n (%)	54 (29,2)	20 (22,2)	26 (27,1)
5=минимально ухудшилось, n (%)	17 (9,2)	4 (4,4)	10 (10,4)
6=значительно ухудшилось, n (%)	8 (4,3)	2 (2,2)	1 (1,0)
7=очень значительно ухудшилось, n (%)	1 (0,5)	1 (1,1)	0
Неделя 6 Балл: среднее значение LS (SE) [1]	3,4 (0,12)	3,0 (0,15)	3,1 (0,14)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,014 (-0,4, от -0,6 до -0,1)	0,111 (-0,2, от -0,5 до 0,1)
Стадия 2 (Лица, не отвечающие на плацебо)			
N	40	41	44
1=очень значительно улучшилось, n (%)	1 (2,5)	3 (7,3)	2 (4,5)
2=значительно улучшилось, n (%)	6 (15,0)	8 (19,5)	12 (27,3)
3=минимально улучшилось, n (%)	14 (35,0)	17 (41,5)	14 (31,8)
4=без изменения, n (%)	9 (22,5)	9 (22,0)	8 (18,2)
5=минимально ухудшилось, n (%)	6 (15,0)	4 (9,8)	4 (9,1)
6=значительно ухудшилось, n (%)	4 (10,0)	0	3 (6,8)
7=очень значительно ухудшилось, n (%)	0	0	1 (2,3)
Балл недели 12 по сравнению с исходным уровнем: среднее LS (SE) [1]	3,6 (0,20)	3,1 (0,20)	3,3 (0,19)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,062 (-0,5, от -1,1 до 0,0)	0,305 (-0,3, от -0,8 до 0,3)
SPCD OLS, взвешенная z-статистика, p-значение [2]		-3,01, p=0,003	-1,79, p=0,073

Примечание: баллы по шкале PGIC варьируются от 1 до 7, при этом более низкие баллы указывают на улучшение.

[1] Эффекты лечения оценивались на каждой стадии с помощью ANCOVA с фиксированными эффектами для лечения, исходного общего балла по шкале CMAI, а в модели стадии 1 - исходного уровня NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценок риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходного применения сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Исходные значения стадий 1 и 2 использовались в соответствующих моделях. Отсутствующие

значения были рассчитаны по LOCF на каждом стадии.

[2] Использовалась взвешенная z-статистика с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Для 12-недельной параллельной группы различия между группами на неделе 12 не были значимыми ни для одной из групп лечения AVP-786 по сравнению с плацебо. Обобщение ответа по шкале PGIC (пациенты, сообщившие о значительном улучшении или очень значительном улучшении, считаются ответившими) представлены для 12-недельной параллельной группы.

5.3.1.4.7. Опросник Зарита-Бердена

Общие p-значения SPCD для ZBI составили 0,502 для AVP-786-18 по сравнению с плацебо и 0,564 для AVP-786-28 по сравнению с плацебо (таблица 33).

Таблица 33: Общий балл по шкале ZBI: изменение по сравнению с исходным уровнем данные SPCD ANCOVA - LOCF (популяция mITT)

Стадия Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	190, 30,9 (16,19)	94, 30,0 (16,96)	97, 33,0 (16,68)
Неделя 6: N, среднее (SD)	191, 29,5 (17,02)	94, 28,0 (16,74)	97, 30,2 (15,42)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: SES		-0,070	-0,149
% изменения по сравнению с исходным уровнем: среднее	-3,2	-3,9	-2,4
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-1,7 (0,86)	-2,3 (1,08)	-2,7 (1,07)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,530 (-0,7, от -2,7 до 1,4)	0,326 (-1,0, от -3,1 до 1,0)
Стадия 2 (Лица, не отвечающие на плацебо)			
Исходный уровень: N, среднее (SD) [2]	40, 31,5 (15,24)	41, 32,0 (16,57)	44, 28,6 (16,76)
Неделя 12: N, среднее (SD)	40, 30,4 (14,17)	41, 33,3 (16,97)	44, 28,1 (16,73)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: SES		0,301	0,079

% изменения по сравнению с исходным уровнем: среднее	-0,4	16,6	2,2
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-1,0 (1,20)	1,5 (1,18)	-0,8 (1,14)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,135 (2,5, от -0,8 до 5,9)	0,895 (0,2, от -3,1 до 3,5)
SPCD OLS, взвешенная z-статистика, p-значение [3]		0,67, p=0,502	-0,58, p=0,564

Примечание. Общий балл ZBI варьируется от 0 до 88, причем более высокие баллы указывают на большую нагрузку на лиц, осуществляющих уход.

[1] Эффекты лечения оценивались на каждой стадии с помощью ANCOVA с фиксированными эффектами для лечения, исходного уровня, а в модели стадии 1 - исходного уровня NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценок риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходного применения сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Модели стадий 1 и 2 используют соответствующие исходные значения. Отсутствующие значения были рассчитаны по LOCF на каждом стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визитом повторной рандомизации).

[3] Использовалась взвешенная z-статистика с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Для 12-недельной параллельной группы средние различия между группами на неделе 12 не были значимыми ни для одной из групп лечения AVP-786.

5.3.1.4.8. Общий балл по шкале DEMQOL

Общие p-значения SPCD для общего балла по шкале DEMQOL составили 0,456 для AVP-786-18 по сравнению с плацебо и 0,678 для AVP-786-28 по сравнению с плацебо (таблица 34).

Таблица 34: Общий балл по шкале DEMQOL: Изменение по сравнению с исходными данными SPCD ANCOVA - LOCF (популяция mITT)

Стадия Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	133, 85,7 (10,63)	69, 82,9 (10,22)	72, 84,0 (11,98)
Неделя 6: N, среднее (SD)	133, 88,0 (10,46)	69, 86,4 (10,54)	72, 88,4 (10,22)

Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: SES		0,150	0,235
% изменения по сравнению с исходным уровнем: среднее	3,2	4,9	6,6
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	2,3 (0,98)	2,5 (1,22)	3,8 (1,21)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,909 (0,1, от -2,2 до 2,5)	0,226 (1,4, от -0,9 до 3,8)
Стадия 2 (только для лиц, не отвечавших на плацебо, на стадии 1)			
Исходный уровень: N, среднее (SD) [2]	24, 86,8 (9,96)	30, 90,0 (9,51)	32, 87,8 (10,72)
Неделя 12: N, среднее (SD)	25, 89,5 (9,72)	30, 93,1 (9,40)	32, 88,9 (11,96)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: SES		0,080	-0,131
% изменения по сравнению с исходным уровнем: среднее	3,1	4,2	2,1
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	1,8 (1,86)	3,9 (1,67)	0,9 (1,61)
ANCOVA LS Средняя разница по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,405 (2,1, от -2,9 до 7,1)	0,714 (-0,9, от -5,8 до 4,0)
SPCD OLS, взвешенная z-статистика, p-значение [3]		0,75, p=0,456	0,42, p=0,678

Примечание. Общий балл DEMQOL варьируется от 28 до 112, причем более высокие баллы указывают на более высокое QOL.

[1] Эффекты лечения оценивались на каждой стадии с помощью ANCOVA с фиксированными эффектами для лечения, исходного уровня, а в модели стадии 1 - исходного уровня NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценок риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходного применения сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Модели

стадий 1 и 2 используют соответствующие исходные значения. Отсутствующие значения были рассчитаны по LOCF на каждом стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визитом повторной рандомизации).

[3] Использовалась взвешенная z-статистика с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Для общего балла DEMQOL-прокси (заполненного лицами, осуществляющими уход), общее p-значение SPCD было значимым как для AVP-786-18, так и для плацебо (p=0.002) и AVP-786-28 по сравнению с плацебо (p=0.019) (см. таблицу 35).

Таблица 35: DEMQOL-прокси: изменение по сравнению с исходным уровнем SPCD ANCOVA - данные LOCF (популяция mITT)

Стадия Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	191, 95,4 (12,93)	94, 93,8 (13,99)	97, 93,9 (13,07)
Неделя 6: N, среднее (SD)	191, 98,3 (13,17)	94, 98,4 (11,21)	97, 98,4 (13,40)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: SES		0,167	0,163
% изменения по сравнению с исходным уровнем: среднее	3,6	6,2	5,5
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	2,7 (0,98)	3,9 (1,22)	3,9 (1,20)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,314 (1,2, от -1,1 до 3,5)	0,320 (1,2, от -1,1 до 3,5)
Стадия 2 (Лица, не отвечающие на плацебо)	40, 97,2 (13,58)	41, 98,5 (13,60)	44, 99,0 (12,46)
Неделя 12: N, среднее (SD)	40, 94,2 (17,33)	41, 102,4 (14,38)	44, 100,6 (13,35)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: SES		0,635	0,470
% изменения по сравнению с исходным уровнем: среднее	-3,2	4,6	2,0

Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-3,1 (1,60)	4,0 (1,58)	1,7 (1,53)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,002 (7,1, от 2,6 до 11,5)	0,030 (4,9, от 0,5 до 9,2)
SPCD OLS, взвешенная z-статистика, p-значение [3]		3,10, p=0,002	2,34, p=0,019

Примечание: Балл DEMQOL-прокси варьируется от 31 до 124, причем более высокие баллы указывают на более высокое QOL.

[1] Эффекты лечения оценивались на каждой стадии с помощью ANCOVA с фиксированными эффектами для лечения, исходного уровня, а в модели стадии 1 - исходного уровня NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценок риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходного применения сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Модели стадий 1 и 2 используют соответствующие исходные значения. Отсутствующие значения были рассчитаны по LOCF на каждом стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визитом повторной рандомизации).

[3] Использовалась взвешенная z-статистика с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Для 12-недельной параллельной группы, как для общего балла DEMQOL, так и для общего балла DEMQOL-прокси, средние различия по сравнению с плацебо на неделе 12 не были значимыми ни для одной из групп лечения AVP 786.

5.3.1.4.9. Балл по шкале CSDD

Общие p-значения SPCD для балла по шкале CSDD составили 0,213 для AVP-786-18 по сравнению с плацебо и 0,985 для AVP-786-28 по сравнению с плацебо.

Таблица 36: балл по шкале CSDD: Изменение по сравнению с исходными данными SPCD ANCOVA - LOCF (популяция mITT)

Стадия Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	191, 6,2 (2,24)	94, 6,3 (2,11)	97, 6,4 (2,19)
Неделя 6: N, среднее (SD)	191, 5,9 (3,07)	94, 5,5 (3,16)	97, 5,9 (3,16)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: SES		-0,142	-0,057

% изменения по сравнению с исходным уровнем: среднее	4,9	-5,0	-0,0
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-0,4 (0,30)	-0,8 (0,37)	-0,5 (0,37)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,278 (-0,4, от -1,1 до 0,3)	0,817 (-0,1, от -0,8 до 0,6)
Стадия 2 (только для лиц, не отвечавших на плацебо, на стадии 1)			
Исходный уровень: N, среднее (SD) [2]	40, 6,6 (3,89)	41, 5,9 (2,78)	44, 6,8 (2,84)
Неделя 12: N, среднее (SD)	40, 6,2 (2,99)	41, 5,4 (2,82)	44, 6,5 (3,57)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: SES		-0,056	0,011
% изменения по сравнению с исходным уровнем: среднее	7,2	-1,5	0,4
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-0,3 (0,39)	-0,7 (0,38)	-0,2 (0,37)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,500 (-0,4, от -1,4 до 0,7)	0,795 (0,1, от -0,9 до 1,2)
SPCD OLS, взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-1,25, p=0,213	0,02, p=0,985

Примечание. балл CSDD варьируется от 0 до 38, причем более высокие баллы указывают на признаки депрессии.

[1] Эффекты лечения оценивались на каждой стадии с помощью ANCOVA с фиксированными эффектами для лечения, исходного уровня, а в модели стадии 1 - исходного уровня NPI AA ($\leq$ 6 по сравнению с > 6), оценок риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходного применения сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Модели стадий 1 и 2 используют соответствующие исходные значения. Отсутствующие значения были рассчитаны по LOCF на каждом стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визитом повторной рандомизации).

[3] Использовалась взвешенная z-статистика с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для

стадии 2.

Для 12-недельной параллельной группы средние различия между группами на неделе 12 не были значимыми ни для одной из групп лечения AVP-786.

5.3.1.4.10. GMHR

GMHR выполняли только при исходном уровне и на неделе 12. Для 12-недельной параллельной группы комбинированные доли пациентов с оценками от «отлично до очень хорошо» и «хорошо» составляли 82,3%, 78,7% и 83,5% для плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно.

5.3.1.4.11. ADAS-cog

Общие p-значения SPCD для ADAS-cog составили 0,471 для AVP-786-18 по сравнению с плацебо и 0,618 для AVP-786-28 по сравнению с плацебо (таблица 37).

Таблица 37: ADAS-cog: Изменение по сравнению с исходными данными SPCD ANCOVA - LOCF (популяция mITT)

Стадия Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-18	AVP-786-28
Стадия 1			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	131, 25,8 (10,10)	68, 26,2 (8,99)	71, 25,3 (8,88)
Неделя 6: N, среднее (SD)	132, 25,6 (10,47)	68, 24,1 (8,91)	71, 24,7 (9,76)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: SES		-0,358	-0,014
% изменения по сравнению с исходным уровнем: среднее	-0,6	-6,5	-1,2
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-0,6 (0,54)	-2,2 (0,67)	-0,7 (0,67)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,018 (-1,6, от -2,9 до -0,3)	0,956 (-0,0, от -1,3 до 1,3)
Стадия 2 (только для лиц, не отвечавших на плацебо, на стадии 1)			
Исходный уровень: N, среднее (SD) [2]	25, 26,9 (9,56)	27, 27,0 (9,27)	32, 25,3 (10,91)
Неделя 12: N, среднее (SD)	25, 26,1 (11,19)	29, 27,5 (10,18)	32, 25,4 (11,99)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: SES		0,220	0,170

% изменения от исходного уровня: Среднее	-2,2	0,8	2,2
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	-0,8 (1,04)	0,3 (1,00)	0,1 (0,92)
ANCOVA Средняя разница LS по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,451 (1,1, от -1,8 до 4,0)	0,519 (0,9, от -1,9 до 3,7)
SPCD OLS, взвешенная z-статистика, p-значение [3]		-0,72, p=0,471	0,50, p=0,618

Примечание. Баллы ADAS-cog варьируются от 0 до 70, причем более высокие баллы указывают на большую нагрузку на лиц, осуществляющих уход.

[1] Эффекты лечения оценивались на каждой стадии с помощью ANCOVA с фиксированными эффектами для лечения, исходного уровня, а в модели стадии 1 - исходного уровня NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценок риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходного применения сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет). Модели стадий 1 и 2 используют соответствующие исходные значения. Отсутствующие значения были рассчитаны по LOCF на каждом стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю неотсутствующую оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визитом повторной рандомизации).

[3] Использовалась взвешенная z-статистика с весом=0,6 для стадии 1 и 0,4 для стадии 2.

Для 12-недельной параллельной группы средние различия между группами на неделе 12 не были значимыми ни для одной из групп лечения AVP-786. По-видимому, не было никакого ухудшения когнитивных функций в группах лечения AVP-786 по сравнению с плацебо.

5.3.1.4.12. RUD

В целом между группами лечения RUD на неделе 6 или неделе 12 были незначительные различия. Количество времени в день и количество дней, в течение которых лицо, осуществляющее уход, помогало пациенту, были одинаковыми во всех группах лечения. Среди лиц, осуществляющих уход, которые работали за плату, доля тех, кто сообщил, что их обязанности в качестве лиц, обеспечивающих уход, повлияли на их работу на неделе 12, была самой низкой в группе AVP-786-18 (24,2%) и самой высокой в группе плацебо (44,0%), с промежуточной группой AVP-786-28 (35,3%), но количество лиц, осуществляющих уход, в каждой группе было низким. Доля лиц, осуществляющих уход, которые посещали медицинских работников, также была самой низкой в группе AVP-786-18 (26,7%) и самой высокой в группе плацебо (43,1%), с промежуточной

группой AVP-786-28 (37,0%).

5.3.2. Статистические/аналитические проблемы

Статистические и аналитические проблемы кратко рассматриваются ниже.

5.3.2.1. Использование «подгруппы эффективности» пациентов

Первичный анализ выполняли на популяции mITT, определяемой как все рандомизированные пациенты, по меньшей мере, с 1 оценкой эффективности после исходного уровня.

В целом, в общем балле CMAI по подгруппам наблюдалось несколько клинически значимых различий. В общем анализе SPCD закономерности результатов были аналогичны первичным результатам (т.е. заметно большее улучшение по сравнению с исходным уровнем до недели 12 для группы AVP-786-18, при этом группа AVP-786-28 была сопоставима с группой плацебо) для пациентов с сопутствующими психотропными лекарственными препаратами, которые являются основными субстратами CYP2D6, и без них, но групповые различия были меньше среди пациентов, не получавших сопутствующие психотропные лекарственные препараты, являющиеся основными субстратами CYP2D6. Различия не были достоверными ни в одной из групп. Тот же паттерн наблюдался в 12-недельной параллельной группе.

Тот же паттерн был также очевидным для пациентов с сопутствующими исходными лекарственными препаратами бета-блокаторами и без них для общего анализа SPCD. В 12-недельной параллельной группе тот же паттерн наблюдался среди пациентов, принимавших сопутствующие исходные препараты бета-блокаторов, но было слишком мало пациентов, не получавших сопутствующего исходного лечения бета-блокаторами, чтобы провести значимое сравнение (N=4, 9 и 6 для плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно).

Среди пациентов с возбужденным статусом фактора 1 CMAI при исходном уровне (n=143, 64 и 66 в группах плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно), улучшение по сравнению с исходным уровнем было значимо больше для AVP-786-18 по сравнению с плацебо (p=0,006 в общем анализе SPCD), но не для AVP-786-28 (p=0,168). Аналогично в 12-недельной параллельной группе (n=46, 64 и 66), на неделе 12 улучшение было больше для AVP-786-18 по сравнению с плацебо (p=0,042), но не для отличных от AVP-786-28 (p=0,555).

Также было установлено, что AVP 786-18 обеспечивает значительную разницу в лечении, определяемую снижением общего балла по шкале CMAI, у пациентов, у которых балл агрессивного поведения по шкале CMAI превышал 15 до введения терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

Среди пациентов, не принимавших антипсихотические лекарственные препараты при исходном уровне (n=122, 60 и 65 в группах плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно), улучшения общего балла CMAI по сравнению с исходным уровнем были аналогичны улучшениям в популяции в целом. Исходный уровень существенно не отличался от плацебо ни в группе AVP-786-18 (p=0,464 в общем анализе SPCD), ни в

группе AVP-786-28 (p=0,576). Аналогично в 12-недельной параллельной группе (n=37, 55 и 62), на неделе 12 улучшение значимо не отличалось от плацебо ни в группе AVP-786-18, (p=0,431 в общем анализе SPCD), ни в группе AVP-786-28 (p=0,421).

5.3.3. Выводы об эффективности

Первичная конечная точка эффективности (общий балл по шкале CMAI):

• **Анализ SPCD:** В общем анализе SPCD пациенты, получавшие AVP-786-18, показали большее улучшение среднего общего балла по шкале CMAI по сравнению с плацебо (значимо при номинальном уровне, p=0,008). Не наблюдалось значительного улучшения среднего общего балла по шкале CMAI у пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо (p=0,208).

— На стадии 1 пациенты, получавшие AVP-786-18, показали большее улучшение среднего общего балла по шкале CMAI по сравнению с плацебо (значимо при номинальном уровне, p=0,021). Не наблюдалось значимого улучшения среднего общего балла по шкале CMAI у пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо (p=0,731).

— На стадии 2 у пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28, наблюдалось большее улучшение среднего общего балла CMAI по сравнению с плацебо; однако разница в лечении не достигла значимости при номинальном уровне (p=0,157 и p=0,150 соответственно).

• **12-недельная параллельная группа:** Пациенты, получавшие AVP-786-18, показали большее улучшение среднего общего балла по шкале CMAI по сравнению с плацебо (значимо при номинальном уровне, p=0,042). Не наблюдалось значимого улучшения среднего общего балла по шкале CMAI у пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо (p=0,555).

• **Анализы чувствительности:** результаты анализа чувствительности подтверждают первичный анализ, при этом AVP-786-18 значительно лучше плацебо по методу SUR, SPCD ANCOVA - LOCF, SPCD ANCOVA - **WOCF+LOCF, и MMRM SPCD с использованием ITT-популяции.**

Ключевая вторичная конечная точка эффективности (оценка mADCS-CGIC-возбуждение):

• В анализе SPCD пациенты, получавшие AVP-786-18, показали большее улучшение среднего балла по шкале mADCS-CGIC-возбуждение по сравнению с плацебо (значимо при номинальном уровне, p=0,012). Не наблюдалось значительного улучшения среднего балла mADCS-CGIC-возбуждение у пациентов, получавших AVP-786-28, по сравнению с плацебо (p=0,097).

Все вторичные конечные точки эффективности:

Результаты общего сравнения SPCD для каждой группы лечения AVP-786 по сравнению с плацебо приведены в таблице 38 для всех вторичных конечных точек эффективности. Первичная конечная точка эффективности также включена для полноты.

• Среди вторичных конечных точек эффективности у пациентов, получавших AVP-

786-18, наблюдалось значительное улучшение по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) по всем субшкалам CMAI (F1-агрессивное поведение, F2-физически неагрессивное поведение и F3-поведение при вербальном возбуждении), баллу домена NPI-раздражительность/лабильность, баллу CGIS-возбуждние, баллу по шкале PGIC и DEMQOL-прокси. Пациенты, получавшие AVP-786-28, продемонстрировали значительное улучшение по сравнению с плацебо в шкале DEMQOL-прокси (p=0,019).

• Аналогичные результаты наблюдались для 12-недельной параллельной группы, но сравнение пациентов, получавших AVP-786-18 и AVP-786-28, по сравнению с плацебо, как правило, не достигало статистической значимости. Пациенты, получавшие AVP-786-18, показали значительное улучшение по сравнению с плацебо по подшкале CMAI F2-физически неагрессивное поведение. (p=0,003) и общий показатель NPI (p=0,013). Пациенты, получавшие AVP-786-28, продемонстрировали значительное улучшение по сравнению с плацебо в общей балле по шкале NPI (p=0,046).

Таблица 38: Общая сводка результатов по конечным точкам эффективности (популяция mITT)

	Анализ SPCD	
Конечные точки	AVP-786-18	AVP-786-28
Первичный анализ		
Общий балл по шкале CMAI	p=0,008	-
CMAI - F1-Агрессивное поведение	p=0,018	-
CMAI F2-физически неагрессивное поведение	p=0,017	-
CMAI F3-Поведение при вербальном возбуждении	p=0,044	-
Ключевая вторичная эффективность		
Балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение	p=0,012	-
Вторичная эффективность		
Домен возбуждения/агрессии по шкале NPI	-	-
Дисстресс лицами, осуществляющими уход, по шкале NPI-возбуждение/агрессия	-	-
Балл домена аберрантного двигательного поведения по шкале NPI	-	-
Балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI	p=0,015	-
Общий балл по шкале NPI	-	-
Балл по шкале CGIS-возбуждение	p=0,049	-
ADCS-CGIC-общий балл	-	-
Балл по шкале PGIC	p=0,003	-

Балл по опроснику Зарита-Бердена (ZBI)	-	-
Качество жизни при деменции (DEMQOL) Общий балл	-	-
DEMQOL-прокси Общий балл	p=0,002	p=0,019
Балл по шкале CSDD	-	-
ADAS-cog	-	-

ADAS-cog=Шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная подшкала; ADCS-CGIC-общий=Совместное исследование болезни Альцгеймера - общее клиническое впечатление об изменении общего клинического состояния; CGIS=общее клиническое впечатление о тяжести; CMAI=опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда; CSDD=Корнельская шкала депрессии при деменции; mADCS-CGIC=модифицированная шкала общего клинического впечатления об изменениях возбуждения; mITT=модифицированное намерение лечить; NPI=нейропсихиатрический опросник; PGIC=общее впечатление пациента об изменении; SPCD=схема последовательного параллельного сравнения

p-Значения включены только для конечных точек, которые были статистически значимыми на номинальном уровне, определенном из общего взвешенного SPCD сравнения плацебо и каждой группы дозирования независимо друг от друга.

5.4. Фармакокинетические и фармакодинамические результаты

5.4.1. d6-DM, Q и концентрация метаболитов в плазме крови

В день 43 (визит 4; неделя 6) и день 85 (визит 6; неделя 12) у пациентов брали образец крови между 0 и 3 часами после утренней дозы исследуемого препарата для анализа уровней d6-DM, метаболитов d6-DM и Q. Регистрировали время, когда пациенту вводили дозу исследуемого лекарственного препарата, и время взятия крови. Образцы плазмы крови отделяли центрифугированием, а затем замораживали при температуре -20°C до анализа в аналитическом блоке.

Данные о концентрации в плазме для d6-DM, d3-декстрорфана (d3-DX), d3-3-метоксиморфинана (d3-3-MM) и Q суммированы в таблице 39 по метаболиту, группе метаболизаторов CYP2D6, группе лечения и визиту. Не было заметных различий между неделей 6 и неделей 12 для любого аналита при любом уровне дозы для всех пациентов вместе взятых или в любой группе метаболизаторов. Концентрации в плазме крови, как показано в виде средних и медианных значений, в целом были выше для d6-DM, d3-3-MM и d3-DX при более высокой дозе d6-DM, а значения Q были одинаковыми для обеих доз d6-DM.

Таблица 39: Концентрации d6-декстрометорфана, d3-декстрорфана, d3-3-метоксиморфинана и хинидина в плазме крови по группам метаболизаторов, группам лечения и неделям

Аналит (единица) Лечение визит	Статистический анализ	Слабый метаболизатор (PM) (N=19)	Промежуточный метаболизатор (IM) (N=91)	Экстенсивный метаболизатор (EM) (N=172)	Ультрабыстрый метаболизатор (UM) (N=16)	Все пациенты (N=298)
d6-декстрометорфан (мкг/л)						
AVP-786-18 (N=87)						
Неделя 6	n	4	23	53	3	83
	Среднее (SD)	49,21 (29,769)	59,35 (41,627)	23,68 (21,842)	1,79 (1,076)	34,00 (33,138)
	Медиана	58,90	56,60	19,50	1,94	29,00
	Мин., макс.	7,5, 71,5	0,0, 147,0	0,0, 107,0	0,6, 2,8	0,0, 147,0
Неделя 12	n	4	21	53	3	81
	Среднее (SD)	43,80 (51,925)	63,96 (39,539)	22,03 (24,565)	5,82 (5,148)	33,38 (35,350)
	Медиана	36,60	59,90	19,10	7,70	23,00
	Мин., макс.	0,0, 102,0	0,0, 144,0	0,0, 130,0	0,0, 9,8	0,0, 144,0
AVP-786-28 (N=95)						
Неделя 6	n	9	32	42	6	89
	Среднее (SD)	133,59 (70,309)	92,15 (66,005)	48,27 (33,362)	7,69 (10,981)	69,94 (59,929)
	Медиана	158,00	80,80	50,05	1,83	61,80
	Мин., макс.	9,6, 237,0	0,0, 243,0	0,0, 124,0	0,0, 25,8	0,0, 243,0
Неделя 12	n	8	30	41	5	84
	Среднее (SD)	128,09 (74,239)	76,00 (60,743)	51,57 (39,708)	11,37 (17,918)	65,19 (56,737)
	Медиана	141,50	71,20	50,00	0,57	54,05

	Мин., макс.	0,0, 251,0	0,0, 219,0	0,0, 149,0	0,0, 41,3	0,0, 251,0
Плацебо/AVP-786-18 (N=65)						
Неделя 12	n	5	21	30	5	61
	Среднее (SD)	91,98 (61,033)	53,39 (42,988)	38,33 (36,845)	11,01 (11,906)	45,67 (43,088)
	Медиана	78,30	43,70	30,95	8,58	31,80
	Мин., макс.	3,8, 151,0	0,0, 129,0	0,0, 149,0	0,0, 30,0	0,0, 151,0
Плацебо/AVP-786-28 (N=66)						
Неделя 12	n	1	15	37	3	56
	Среднее (SD)	257,00 (-)	63,68 (54,252)	45,79 (41,209)	0,63 (1,085)	51,93 (53,216)
	Медиана	257,00	64,00	49,20	0,00	46,30
	Мин., макс.	257,0, 257,0	0,0, 148,0	0,0, 135,0	0,0, 1,9	0,0, 257,0
AVP-786-18 (N=87)			**d3-3-метоксиморфинан (мкг/л)**			
Неделя 6	n	4	23	53	3	83
	Среднее (SD)	35,80 (41,508)	38,04 (38,185)	9,43 (10,288)	0,21 (0,357)	18,30 (26,616)
	Медиана	26,15	26,80	6,93	0,00	9,08
	Мин., макс.	1,1, 89,8	0,0, 139,0	0,0, 50,4	0,0, 0,6	0,0, 139,0
Неделя 12	n	4	21	53	3	81
	Среднее (SD)	36,45 (46,849)	42,51 (40,120)	9,45 (11,148)	0,87 (0,821)	19,04 (28,258)
	Медиана	23,85	31,50	6,37	0,99	8,91
	Мин., макс.	0,0, 98,1	0,0, 144,0	0,0, 52,7	0,0, 1,6	0,0, 144,0

AVP-786-28 (N=95)						
Неделя 6	n	9	32	42	6	89
	Среднее (SD)	115,61 (69,054)	57,57 (47,336)	21,74 (19,590)	3,11 (5,651)	42,86 (48,416)
	Медиана	106,00	44,70	19,20	0,00	29,20
	Мин., макс.	1,8, 241,0	0,0, 164,0	0,0, 80,1	0,0, 14,0	0,0, 241,0
Неделя 12	n	7	30	41	5	83
	Среднее (SD)	132,19 (88,596)	47,46 (46,267)	22,55 (22,247)	3,75 (6,410)	39,67 (50,527)
	Медиана	106,00	37,00	17,80	0,00	23,20
	Мин., макс.	0,6, 232,0	0,0, 166,0	0,0, 95,6	0,0, 14,8	0,0, 232,0
Плацебо/AVP-786-18 (N=65)						
Неделя 12	n	5	21	30	5	61
	Среднее (SD)	82,82 (92,752)	38,17 (36,833)	17,80 (21,618)	2,21 (2,077)	28,87 (40,562)
	Медиана	41,80	29,80	9,68	1,90	10,20
	Мин., макс.	0,7, 236,0	0,0, 101,0	0,0, 100,0	0,0, 5,6	0,0, 236,0
Плацебо/AVP-786-28 (N=66)						
Неделя 12	n	1	15	38	3	57
	Среднее (SD)	233,00 (-)	41,02 (44,265)	21,25 (21,799)	0,22 (0,374)	29,06 (40,875)
	Медиана	233,00	26,90	16,30	0,00	14,50
	Мин., макс.	233,0, 233,0	0,0, 141,0	0,0, 70,1	0,0, 0,6	0,0, 233,0
d3-декстрорфан (мкг/л)						
AVP-786-18 (N=87)						
Неделя 6	n	4	23	53	2	82

	Среднее (SD)	6,50 (3,783)	73,80 (41,821)	95,19 (58,225)	30,01 (33,651)	83,27 (56,084)
	Медиана	6,24	79,00	98,30	30,01	88,90
	Мин., макс.	2,6, 10,9	0,0, 147,0	0,0, 226,0	6,2, 53,8	0,0, 226,0
Неделя 12	n	4	21	52	3	80
	Среднее (SD)	5,11 (6,058)	73,60 (41,221)	85,58 (60,735)	79,80 (94,058)	78,19 (57,870)
	Медиана	4,27	74,20	91,80	41,30	86,80
	Мин., макс.	0,0, 11,9	0,0, 149,0	0,0, 261,0	11,1, 187,0	0,0, 261,0
AVP-786-28 (N=95)						
Неделя 6	n	9	32	42	6	89
	Среднее (SD)	18,96 (9,169)	137,21 (79,734)	179,89 (105,229)	100,98 (129,001)	142,95 (103,477)
	Медиана	17,10	133,00	172,00	49,95	136,00
	Мин., макс.	2,7, 34,9	0,0, 408,0	0,0, 421,0	0,0, 326,0	0,0, 421,0
Неделя 12	n	8	29	41	5	83
	Среднее (SD)	19,69 (11,719)	128,08 (74,718)	184,34 (113,092)	131,06 (159,510)	145,60 (108,705)
	Медиана	18,60	136,00	209,00	55,90	147,00
	Мин., макс.	0,0, 37,3	0,0, 259,0	0,0, 422,0	0,0, 388,0	0,0, 422,0
Плацебо/AVP-786-18 (N=65)						
Неделя 12	n	5	21	30	5	61
	Среднее (SD)	12,51 (10,475)	79,55 (53,075)	116,85 (83,000)	132,22 (118,907)	96,72 (78,870)
	Медиана	11,80	85,90	120,50	118,00	87,20
	Мин., макс.	2.4, 29,7	0,0, 214,0	0,0, 331,0	0,0, 271,0	0,0, 331,0

Плацебо/AVP-786-28 (N=66)		d3-декстрорфан (продолжение)				
Неделя 12	n	1	15	36	2	54
	Среднее (SD)	29,80 (-)	110,80 (81,077)	136,96 (112,696)	141,33 (186,217)	127,87 (105,378)
	Медиана	29,80	104,00	122,50	141,33	113,00
	Мин., макс.	29,8, 29,8	0,0, 317,0	0,0, 436,0	9,7, 273,0	0,0, 436,0
AVP-786-18 (N=87)		**Хинидин (мкг/л)**				
Неделя 6	n	4	23	53	3	83
	Среднее (SD)	18,77 (12,196)	27,90 (17,239)	18,10 (13,546)	11,39 (8,397)	20,61 (15,017)
	Медиана	18,70	23,50	16,30	12,30	18,30
	Мин., макс.	4,9, 32,8	0,0, 62,1	0,0, 61,6	2,6, 19,3	0,0, 62,1
Неделя 12	n	4	20	53	3	80
	Среднее (SD)	7,23 (9,036)	26,54 (16,182)	17,74 (13,519)	15,50 (13,579)	19,33 (14,625)
	Медиана	5,10	25,05	17,20	21,20	19,10
	Мин., макс.	0,0, 18,7	0,0, 59,2	0,0, 52,6	0,0, 25,3	0,0, 59,2
AVP-786-28 (N=95)						
Неделя 6	n	8	31	42	6	87
	Среднее (SD)	22,30 (17,677)	25,24 (15,367)	23,34 (14,765)	7,23 (10,130)	22,81 (15,393)
	Медиана	17,45	24,40	19,70	3,73	19,70
	Мин., макс.	2,5, 61,3	0,0, 58,8	0,0, 62,7	0,0, 25,9	0,0, 62,7
Неделя 12	n	8	28	41	5	82

	Среднее (SD)	18,98 (11,590)	24,56 (14,147)	25,25 (16,036)	8,37 (11,238)	23,37 (15,153)
	Медиана	20,15	27,60	22,60	4,96	23,05
	Мин., макс.	0,0, 36,4	0,0, 55,7	0,0, 61,3	0,0, 27,9	0,0, 61,3
Плацебо/AVP-786-18 (N=65)						
Неделя 12	n	5	21	30	5	61
	Среднее (SD)	24,26 (11,175)	22,11 (15,241)	22,81 (16,277)	13,49 (13,157)	21,92 (15,236)
	Медиана	22,10	21,90	19,40	8,60	20,20
	Мин., макс.	15,1, 43,4	0,0, 61,4	0,0, 61,5	0,0, 34,3	0,0, 61,5
Плацебо/AVP-786-28 (N=66)						
Неделя 12	n	1	15	37	3	56
	Среднее (SD)	14,60 (-)	20,90 (15,115)	22,37 (19,095)	4,07 (7,044)	20,85 (17,783)
	Медиана	14,60	17,90	18,60	0,00	17,70
	Мин., макс.	14,6, 14,6	0,0, 51,0	0,0, 66,6	0,0, 12,2	0,0, 66,6

Макс.=максимум; мин.=минимум; SD=стандартное отклонение

Примечание: N представляет собой количество пациентов, которые были отнесены к группе метаболизаторов; пациенты, которым не была отнесена группа метаболизаторов, исключаются.

Плацебо/AVP-786-18 и плацебо /AVP-786-28 представляют пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо на стадии 1 и повторно рандомизированы в группу AVP-786 на стадии 2.

Неделя 12 включает визиты досрочного завершения.

5.5. Фармакокинетическое обобщение и обсуждение

Не было выявлено каких-либо значительных изменений концентраций d6-DM, d3-DX, d3-3-MM и Q в плазме крови от недели 6 до недели 12. Воздействие d6-DM и его метаболитов увеличивалось с увеличением дозы d6-DM в AVP-786.

6. Оценка безопасности

Безопасность AVP-786 оценивалась с помощью TEAE, клинических лабораторных тестов, основных показателей жизнедеятельности, ECG и утвержденных инструментов

для оценки когнитивных функций (MMSE), сонливости/седативного эффекта (ESS), способности ходить (TUG) и риска самоубийства (S-STS). Кроме того, суммированы TEAE, которые могут представлять особый интерес для программы AVP-786 (падение, синусовая брадикардия, сыпь, тромбоцитопения и серотониновый синдром).

Данные по безопасности обобщаются с использованием популяции для анализа безопасности, часть 1, и популяции для анализа безопасности, часть 2. В популяции для анализа безопасности, часть 1 данные по безопасности обобщаются на основе лечения, которое пациент получал на каждой стадии исследования, и включают группы безопасности с 1 по 5 ниже. Группы лечения плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-18 обобщают информацию о безопасности для 12-недельной параллельной группы, которая получала 12-недельное лечение. В части 2 группы безопасности данные по безопасности обобщаются на основе лечения, которое пациент получал в любое время в ходе исследования, и включают группы безопасности с 6 по 8 ниже, а также всех пациентов. Все группы лечения плацебо, все группы AVP-786-28 и все группы лечения AVP-786-18 обобщают информацию о безопасности для соответствующих групп лечения в течение 6 или 12 недель на стадии 1, стадии 2 или на обеих стадиях. Сводка данных по безопасности главным образом основана на части 2 сводки по безопасности.

1. Плацебо: пациенты, получавшие плацебо на протяжении всего исследования (сегменты лечения D и G на схеме SPCD, фигура 1; N=63), включая данные из сегмента лечения A на стадии 1. Обратите внимание, что пациенты, рандомизированные в группу плацебо/AVP-786, но выбывшие на этапе 1, не включены в эту популяцию. Вместо этого их данные обобщаются под соответствующей группой лечения плацебо/AVP-786.

2. AVP-786-28: пациенты, получавшие AVP-786-28 на протяжении всего исследования (B и J на фигуре 1; N=97).

3. AVP-786-18: пациенты, получавшие AVP-786-18 на протяжении всего исследования (C и K на фигуре 1; N= 95).

4. Плацебо/AVP-786-28: пациенты, получавшие плацебо на стадии 1 и AVP-786-28 на стадии 2 (E и H на фигуре 1), в том числе получавшие плацебо и выбывшие на стадии 1. Эта группа далее делится на данные, полученные при приеме плацебо (стадия 1; N= 66), и данные, полученные при приеме AVP-786-28 (стадия 2; N= 62).

5. Плацебо/AVP-786-18: пациенты, получавшие плацебо на стадии 1 и AVP-786-18 на стадии 2 (F и I на фигуре 1), в том числе получавшие плацебо и выбывшие на стадии 1. Эта группа далее делится на данные, полученные при приеме плацебо (стадия 1; N= 65), и данные, полученные при приеме AVP-786-18 (стадия 2; N= 61).

6. Все плацебо: пациенты, получавшие плацебо в любое время в ходе исследования, включая всех пациентов в сегменте A на стадии 1 и всех пациентов в сегментах D и G на стадии 2 (фигура 1; N= 194). Для пациентов, получавших как плацебо, так и активное лечение, в группу всех плацебо включаются только данные периода лечения плацебо.

7. Все AVP-786-28: пациенты, получавшие AVP-786-28 в любое время в ходе

исследования, включая всех пациентов в сегменте B на стадии 1 и всех пациентов в сегментах J, E и H на стадии 2 (фигура 1; N= 159). Для пациентов, которые получали как плацебо, так и лечение AVP-786-28, в группу все AVP-786-28 включены только данные за период лечения AVP-786-28.

8. Все AVP-786-18: пациенты, получавшие AVP-786-18 в любое время в ходе исследования, включая всех пациентов в сегменте C на стадии 1 и всех пациентов в сегментах K, F и I на стадии 2 (фигура 1; N= 156). Для пациентов, которые получали как плацебо, так и лечение AVP-786-18, в группу все AVP-786-18 включены только данные за период лечения AVP-786-18.

Данные по безопасности также суммированы для всех пациентов вместе взятых (N=386).

6.1. Степень воздействия

Воздействие исследуемого лекарственного средства обобщено в таблице 40 для групп безопасности с 1 по 5 (группы безопасности с 6 по 8 не анализировались в отношении воздействия).

Для 12-недельной параллельной группы средняя (SD) продолжительность воздействия составила 80,7 (16,79), 79,4 (20,27) и 83,4 (7,89) дней для пациентов, получавших плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно.

Для пациентов, которые получали плацебо на стадии 1 и были повторно рандомизированы для получения AVP-786 на стадии 2, среднее воздействие (SD) плацебо на стадии 1 составило 40,6 (7,75) и 40,4 (9,23) для плацебо/AVP-786-18 а также плацебо/AVP-786-28 группы соответственно. Среднее воздействие (SD) AVP-786 на стадии 2 составило 43,1 (6,86) и 40,7 (10,02) дня для плацебо/AVP-786-18 а также плацебо/AVP-786-28 группы соответственно.

Таблица 40: Продолжительность воздействия (популяция для анализа безопасности)

	Плацебо (N =63)	AVP-786-18 (N=95)	AVP-786-28 (N=97)	Плацебо/AVP-786-18		Плацебо/AVP-786-28	
				Плацебо (N =65)	AVP-786-18 (N=61)	Плацебо (N =66)	AVP-786-28 (N=62)
Продолжительность воздействия (дни) n	63	95	97	65	61	66	62
Среднее (SD)	80,7 (16,79)	79,4 (20,27)	83,4 (7,89)	40,6 (7,75)	43,1 (6,86)	40,4 (9,23)	40,7 (10,02)
Медиана	85,0	85,0	85,0	42,0	43,0	42,0	43,0

Мин., макс.	1, 92	1, 100	36, 99	0, 52	10, 59	0, 58	1, 63
Количество пациенто-дней	5604	8055	8430	2808	2803	2798	2649
Количество пациенто-лет	15,34	22,05	23,08	7,69	7,67	7,66	7,25

Макс.=максимум; мин.=минимум; SD=стандартное отклонение

Примечание: В знаменателях указано количество пациентов, у которых были данные о воздействии.

Количество пациенто-лет=сумма на все воздействие пациентов в днях, деленное на 365,25.

6.2. Нежелательные явления

TEAE собирали при каждом визите после визита скрининга и в течение 30 дней после последней дозы исследуемого препарата. TEAE были определены как те AE, которые начались или ухудшились в день или после даты первой дозы и до даты последней дозы+30 дней.

6.2.1. Краткое описание нежелательных явлений

Из 386 пациентов в части 2 группы безопасности 211 пациентов (54,7%) испытали в общей сложности 571 TEAE (таблица 42). Пациенты в группе, принимавшей все AVP-786-18, имели более высокую частоту TEAE по сравнению с группой, принимавшей все плацебо (51,3% и 43,8% соответственно); однако частота была одинаковой между группами, принимавшими все AVP-786-28 и все плацебо (45,3% и 43,8% соответственно). В целом, 17,6% TEAE были сочтены исследователем связанными с исследуемым препаратом, с более высокой частотой в группах, принимавших все AVP-786-18 и все AVP-786-28 (17,3% и 14,5%, соответственно) по сравнению с группой, принимавшей все плацебо (10,8%).

В целом частота SAE (7,8%), прекращение участия из-за TEAE (5,2%), и смерти (1,3%) были низкими. В соответствии с паттернами, отмеченными выше, у пациентов в группе все AVP-786-18, была более высокая частота SAE и прекращение лечения из-за TEAE (10,9% и 5,8% соответственно) по сравнению с группой все плацебо (3,1% и 3,1%, соответственно); однако частота этих событий в группе все AVP-786-28 (4,4% и 3,1% соответственно) была аналогична таковой в группе все плацебо. Всего 5 (1,3%) пациенты умерли; 3 в группе всех AVP-786-18, 1 в группе всех AVP-786-28 и 1 в группе всех плацебо. Ни одна из смертей не была сочтена исследователем связанной с исследуемым препаратом.

Для 12-недельной параллельной группы наблюдалась аналогичная картина, где TEAE, связанные с лекарственным средством TEAE, SAE и прекращение лечения из-за TEAE наблюдались у самого высокого процента пациентов в группе AVP-786-18 (таблица 41).

Таблица 41: Обзор нежелательных явлений, возникших при лечении (группа пациентов, нуждающихся в обеспечении безопасности, часть 1)

	Плацебо (N =63)	AVP-786-18 (N=95)	AVP-786-28 (N=97)	Плацебо/AVP-786-18		Плацебо/AVP-786-28	
Параметр				Плацебо (N =65)	AVP-786-18 (N=61)	Плацебо (N =66)	AVP-786-28 (N=62)
Общее количество TEAE	71	152	120	55	74	53	46
Пациенты с по меньшей мере одним n (%) TEAE	32 (50,8)	55 (57,9)	47 (48,5)	28 (43,1)	25 (41,0)	25 (37,9)	25 (40,3)
TEAE, связанное с лекарственным препаратом	6 (9,5)	21 (22,1)	15 (15,5)	9 (13,8)	6 (9,8)	6 (9,1)	8 (12,9)
Несерьезное TEAE	32 (50,8)	53 (55,8)	47 (48,5)	28 (43,1)	25 (41,0)	24 (36,4)	24 (38,7)
SAE	2 (3,2)	9 (9,5)	4 (4,1)	1 (1,5)	8 (13,1)	3 (4,5)	3 (4,8)
SAE, связанное с лекарственным препаратом	0	0	1 (1,0)	0	0	0	1 (1,6)
Пациенты прекратили лечение n (%) из-за TEAE	3 (4,8)	7 (7,4)	1 (1,0)	1 (1,5)	2 (3,3)	2 (3,0)	4 (6,5)
Из-за связанных с лекарственным препаратом TEAE	1 (1,6)	5 (5,3)	1 (1,0)	0	0	1 (1,5)	3 (4,8)
Из-за SAE	1 (1,6)	4 (4,2)	0	1 (1,5)	2 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,6)
Из-за связанных с лекарственным препаратом SAE	0	0	0	0	0	0	1 (1,6)
Смерти n (%) Умершие пациенты	1 (1,6)	1 (1,1)	0	0	2 (3,3)	0	1 (1,6)
Пациенты, умершие из-за TEAE	1 (1,6)	1 (1,1)	0	0	2 (3,3)	0	1 (1,6)

Пациенты, умершие из-за TEAE, связанной с лекарственным препаратом	0	0	0	0	0	0	0

AE=нежелательное явление; SAE=серьезное нежелательное явление; TEAE=нежелательное явление во время лечения

Примечание. TEAE суммированы. TEAE определяется как AE, где: дата первой дозы ≤ дата начала AE ≤ дата последней дозы+30.

Явление, связанное с наркотиками, определяется как явление, оцененное исследователем как «возможно связанное» или «связанное», или в отношении которого отсутствуют записи об отношениях.

Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, TEAE будут подсчитываться на основе лечения, которое они получали, когда возникло AE.

Таблица 42: Обзор нежелательных явлений во время лечения (популяция для анализа безопасности, часть 2)

Параметр	Все плацебо (N=194)	Все AVP-786-18 (N=156)	Все AVP-786-28 (N=159)	Все пациенты (N=386)
Общее количество TEAE	179	226	166	571
Пациенты с по меньшей мере одним n (%) TEAE	85 (43,8)	80 (51,3)	72 (45,3)	211 (54,7)
TEAE, связанное с лекарственным препаратом	21 (10,8)	27 (17,3)	23 (14,5)	68 (17,6)
Несерьезное TEAE	84 (43,3)	78 (50,0)	71 (44,7)	207 (53,6)
SAE	6 (3,1)	17 (10,9)	7 (4,4)	30 (7,8)
SAE, связанное с лекарственным препаратом	0	0	2 (1,3)	2 (0,5)
Пациенты прекратили лечение n (%) из-за TEAE	6 (3,1)	9 (5,8)	5 (3,1)	20 (5,2)
Из-за связанных с лекарственным препаратом TEAE	2 (1,0)	5 (3,2)	4 (2,5)	11 (2,8)
Из-за SAE	3 (1,5)	6 (3,8)	1 (0,6)	10 (2,6)

Из-за связанных с лекарственным препаратом SAE	0	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Смерти п (%) Умершие пациенты	1 (0,5)	3 (1,9)	1 (0,6)	5 (1,3)
Пациенты, умершие из-за TEAE	1 (0,5)	3 (1,9)	1 (0,6)	5 (1,3)
Пациенты, умершие из-за TEAE, связанной с лекарственным препаратом	0	0	0	0

AE=нежелательное явление; SAE=серьезное нежелательное явление; TEAE=нежелательное явление во время лечения

Примечание: Суммируются только TEAE. TEAE определяется как AE, где: дата первой дозы ≤ дата начала AE ≤ дата последней дозы+30.

Явление, связанное с наркотиками, определяется как явление, оцененное исследователем как «возможно связанное» или «связанное», или в отношении которого отсутствуют записи об отношениях.

Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, TEAE будут подсчитываться на основе лечения, которое они получали, когда возникло TEAE.

6.2.2. Анализ нежелательных явлений

6.2.2.1. Нежелательные явления наибольшей частоты

Частота TEAE была самой высокой в группе All AVP-786-18 (43,8%, 51,3%, и 45,3% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно). SOC с самой высокой частотой TEAE (≥ 10% пациентов в любой группе лечения) в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 включали расстройства нервной системы (7,7%, 16,7% и 7,5% соответственно), желудочно-кишечные расстройства (8,2%, 14,1% и 8,8% соответственно), инфекции и инвазии (12,9%, 12,2% и 11,3% соответственно), исследования (1,5%, 10,9% и 5,0% соответственно), а также травмы, отравления и процедурные осложнения (8,2%, 10,3% и 10,1% соответственно).

По PT наиболее часто встречающиеся TEAE (≥ 5% пациентов в любой группе лечения) были ниже (6,2%, 9,6% и 7,5% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно), инфекции мочевыводящих путей (5,7%, 7,1% и 3,1% соответственно), головная боль (1,5%, 6,4% и 1,3% соответственно), диарея (2,6%, 6,4% и 4,4% соответственно) и возбуждение (5,2%, 2,6% и 5,0% соответственно), которые все встречались с наибольшей частотой в группе все AVP-786-18, за исключением возбуждения. Возбуждение наблюдалось у большего процента пациентов в группах, принимавших все плацебо и все AVP-786-28, по сравнению с группой, принимавших все AVP-786-18 (таблица 43). Для 12-недельной параллельной группы наблюдалась аналогичная картина, где наиболее частые TEAE при PT, за исключением возбуждения и инфекции мочевыводящих путей, встречались с наибольшей частотой в группе AVP-786-

18.

Таблица 43: Краткая информация о нежелательных явлениях, возникших при лечении, возникших у ≥ 2% пациентов в любой группе лечения по классу системы органов и предпочтительному термину (популяция для анализа безопасности, часть 2)

Класс систем органов (SOC) Предпочтительный термин (PT)	Все плацебо (N=194) n (%)	Все AVP-786-18 (N=156) n (%)	Все AVP-786-28 (N=159) n (%)	Все пациенты (N=386) n (%)
Пациенты с по меньшей мере одним TEAE	85 (43,8)	80 (51,3)	72 (45,3)	211 (54,7)
Нарушение сердечной деятельности	**6 (3,1)**	**6 (3,8)**	**8 (5,0)**	**20 (5,2)**
Синусовая брадикардия	1 (0,5)	4 (2,6)	2 (1,3)	7 (1,8)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	**16 (8,2)**	**22 (14,1)**	**14 (8,8)**	**48 (12,4)**
Диарея	5 (2,6)	10 (6,4)	7 (4,4)	22 (5,7)
Тошнота	4 (2,1)	4 (2,6)	0	7 (1,8)
Запор	4 (2,1)	1 (0,6)	1 (0,6)	6 (1,6)
Рвота	0	4 (2,6)	0	4 (1,0)
Инфекции и инвазии	**25 (12,9)**	**19 (12,2)**	**18 (11,3)**	**60 (15,5)**
Инфекция мочевыводящих путей	11 (5,7)	11 (7,1)	5 (3,1)	27 (7,0)
Инфекция верхних дыхательных путей	3 (1,5)	2 (1,3)	4 (2,5)	9 (2,3)
Травмы, отравления и процедурные осложнения	**16 (8,2)**	**16 (10,3)**	**16 (10,1)**	**48 (12,4)**
Падения	12 (6,2)	15 (9,6)	12 (7,5)	39 (10,1)
Контузия	4 (2,1)	5 (3,2)	2 (1,3)	11 (2,8)
Нарушения обмена веществ и питания	**8 (4,1)**	**13 (8,3)**	**3 (1,9)**	**22 (5,7)**
обезвоживание	2 (1,0)	4 (2,6)	0	6 (1,6)
Нарушения нервной системы	**15 (7,7)**	**26 (16,7)**	**12 (7,5)**	**52 (13,5)**
Сонливость	7 (3,6)	6 (3,8)	4 (2,5)	16 (4,1)
Головокружение	5 (2,6)	5 (3,2)	5 (3,1)	15 (3,9)
Головная боль	3 (1,5)	10 (6,4)	2 (1,3)	15 (3,9)
Психические расстройства	**18 (9,3)**	**6 (3,8)**	**14 (8,8)**	**36 (9,3)**

Возбуждение	10 (5,2)	4 (2,6)	8 (5,0)	21 (5,4)
Депрессия	4 (2,1)	0	0	4 (1,0)

Примечание. Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA версии 18.1.

Если у пациента имеется более одного явления, относящегося к одной и той же категории MedDRA, пациент учитывается в категории MedDRA только один раз.

Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, TEAE будут подсчитываться на основе лечения, которое они получали, когда возникло AE.

6.2.2.2. Общие нежелательные явления по времени возникновения, продолжительности и повторению

Распространенные TEAE были обобщены по времени до начала, продолжительности и повторению. Для этих анализов распространенный TEAE было определено как TEAE с частотой ≥ 3% в группах, принимавших все AVP-786, и в ≥ 2 раза выше, чем в группе все плацебо. Единственными TEAE, которые соответствовали этому определению, была диарея (2,6%, 6,4% и 4,4% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно) и головная боль (1,5%, 6,4% и 1,3% соответственно).

Среднее время до начала диареи составляло 18,0, 25,5 и 20,0 дней в группах, принимавших все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28, соответственно, а среднее время до начала головной боли составляло 3,0, 14,0 дней и 25,0 дней соответственно.

Средняя продолжительность диареи составила 2,0 дня (2,5% дней исследования), 3,0 дня (7,6%), и 11,0 дней (13,3%) в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно, а медиана продолжительности головной боли составила 2,0 дня (2,4% дней исследования), 1,5 дня (1,8%) и 5,5 дней (6,48%) соответственно.

Только у 1 пациента наблюдался рецидив распространенной TEAE; у пациента из группы все AVP-786-18 периодически возникала головная боль.

6.2.2.3. Связь нежелательных явлений с исследуемым препаратом

Пациенты в группах все AVP-786-18 и все AVP-786-28 имели более высокую частоту TEAE, связанных с приемом лекарств (17,3% и 14,5% соответственно) по сравнению с группой все плацебо (10,8%) (таблица 44). Согласно SOC наиболее частыми TEAE, связанными с лекарственными препаратами (≥ 3% пациентов в любой группе лечения) в группах, принимавших все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28, были исследования (0,5%, 5,1% и 1,3%, соответственно), расстройства нервной системы (2,6%, 3,8% и 5,0%, соответственно), желудочно-кишечные расстройства (3,6%, 3,8% и 2,5% соответственно) и сердечно-сосудистые заболевания (0,5%, 2,6% и 3,8% соответственно).

Таблица 44: Краткая информация о нежелательных явлениях, связанных с приемом лекарственных препаратов, которые возникли у ≥ 2 пациентов, в разбивке по классу систем органов и предпочтительному термину (группа по безопасности, часть 2)

Класс систем органов (SOC) Предпочтительный термин (PT)	Все плацебо (N=194) n (%)	Все AVP-786-18 (N=156) n (%)	Все AVP-786-28 (N=159) n (%)	Все пациенты (N=386) n (%)
Пациенты с по меньшей мере одним TEAE, связанным с лекарственным препаратом	21 (10,8)	27 (17,3)	23 (14,5)	68 (17,6)
Нарушение сердечной деятельности	**1 (0,5)**	**4 (2,6)**	**6 (3,8)**	**11 (2,8)**
Синусовая брадикардия	0	2 (1,3)	1 (0,6)	3 (0,8)
Желудочковые экстрасистолы	0	0	2 (1,3)	2 (0,5)
Блок ножки пучка Гиса слева	0	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,5)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	**7 (3,6)**	**6 (3,8)**	**4 (2,5)**	**17 (4,4)**
Диарея	3 (1,5)	4 (2,6)	3 (1,9)	10 (2,6)
Тошнота	1 (0,5)	2 (1,3)	0	3 (0,8)
Запор	3 (1,5)	0	0	3 (0,8)
Общие расстройства и состояния в месте введения	**3 (1,5)**	**2 (1,3)**	**2 (1,3)**	**6 (1,6)**
Утомляемость	2 (1,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	3 (0,8)
Травмы, отравления и процедурные осложнения	**0**	**4 (2,6)**	**2 (1,3)**	**6 (1,6)**
Падения	0	3 (1,9)	2 (1,3)	5 (1,3)
Исследования	**1 (0,5)**	**8 (5,1)**	**2 (1,3)**	**11 (2,8)**
QT на электрокардиограмме удлинен	0	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (1,0)
Вес увеличен	1 (0,5)	2 (1,3)	0	3 (0,8)
Нарушения обмена веществ и питания	**2 (1,0)**	**2 (1,3)**	**1 (0,6)**	**5 (1,3)**
Снижение аппетита	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,6)	3 (0,8)
Нарушения нервной системы	**5 (2,6)**	**6 (3,8)**	**8 (5,0)**	**19 (4,9)**
Сонливость	3 (1,5)	5 (3,2)	4 (2,5)	12 (3,1)
Головокружение	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (1,3)	4 (1,0)

Психические расстройства	**5 (2,6)**	**0**	**2 (1,3)**	**7 (1,8)**
Возбуждение	3 (1,5)	0	0	3 (0,8)
Депрессия	2 (1,0)	0	0	2 (0,5)

Примечание. Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA версии 18.1.

Если у пациента имеется более одного явления, относящегося к одной и той же категории MedDRA, пациент учитывается в категории MedDRA только один раз.

Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, TEAE будут подсчитываться на основе лечения, которое они получали, когда возникло AE.

Явление, связанное с наркотиками, определяется как явление, оцененное исследователем как «возможно связанное» или «связанное», или в отношении которого отсутствуют записи об отношениях.

6.2.2.4. Нежелательные явления по степени тяжести

В целом, частота тяжелых TEAE во время исследования была низкой (5,2%). Пациенты в группах, принимавших все AVP-786, имели более высокую частоту тяжелых TEAE по сравнению с группой все плацебо (1,5%, 7,7% и 3,1% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно). Тяжелые TEAE, которые наблюдались у ≥ 2 пациентов в любой группе лечения, были осенними (0%, 1,3% и 0% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно) и обмороки (0%, 1,3% и 0% соответственно).

6.2.2.5. Анализ нежелательных явлений, возникающих при лечении, в зависимости от исходного уровня использования основных бета-блокаторов субстрата CYP2D6, сопутствующих препаратов

В группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 было 38, 33 и 24 пациента соответственно, которые принимали бета-блокаторы, которые классифицируются как основные субстраты CYP2D6 во время исходного визита. В целом, общий профиль TEAE для этих пациентов соответствовал таковому, наблюдаемому для популяции с полным анализом безопасности. В целом 42,1%, 51,5% и 33,3% пациентов в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 испытали по меньшей мере одно TEAE. По данным PT падение, диарея и головная боль были наиболее частыми TEAE (10,4%, 6,0% и 6,0% соответственно) у пациентов, принимавших бета-блокаторы, классифицированные как основные субстраты CYP2D6 при исходном визите (таблица 45).

Таблица 45: Краткая информация о нежелательных явлениях, возникших при лечении, которые наблюдались у ≥ 2 пациентов с исходным применением сопутствующих препаратов бета-блокаторов, которые являются основными субстратами CYP2D6, по предпочтительному сроку в любой группе лечения (популяция безопасности, часть 2)

Класс систем органов (SOC) Предпочтительный термин (PT)	Все плацебо (N=38) n (%)	Все AVP-786-18 (N=33) n (%)	Все AVP-786-28 (N=24) n (%)	Все пациенты (N=67) n (%)
Пациенты с по меньшей мере одним TEAE	16 (42,1)	17 (51,5)	8 (33,3)	36 (53,7)
Падения	3 (7,9)	2 (6,1)	2 (8,3)	7 (10,4)
Диарея	2 (5,3)	2 (6,1)	0	4 (6,0)
Головная боль	1 (2,6)	3 (9,1)	0	4 (6,0)
Инфекция верхних дыхательных путей	0	2 (6,1)	1 (4,2)	3 (4,5)
Возбуждение	2 (5,3)	1 (3,0)	1 (4,2)	3 (4,5)
Желудочковые экстрасистолы	0	0	2 (8,3)	2 (3,0)
Синусовая брадикардия	0	2 (6,1)	0	2 (3,0)
Рвота	0	2 (6,1)	0	2 (3,0)
Тошнота	2 (5,3)	0	0	2 (3,0)
Боль	1 (2,6)	1 (3,0)	0	2 (3,0)
Назофарингит	1 (2,6)	0	1 (4,2)	2 (3,0)
Инфекция мочевыводящих путей	1 (2,6)	0	1 (4,2)	2 (3,0)
Контузия	1 (2,6)	0	1 (4,2)	2 (3,0)
Гиперкалиемия	1 (2,6)	1 (3,0)	0	2 (3,0)
Головокружение	1 (2,6)	1 (3,0)	0	2 (3,0)
Сонливость	1 (2,6)	1 (3,0)	0	2 (3,0)

AE=нежелательное явление; MedDRA=медицинский словарь регуляторной деятельности; TEAE=нежелательное явление во время лечения

Примечание. Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA версии 18.1.

Если у пациента имеется более одного явления, относящегося к одной и той же категории MedDRA, пациент учитывается в категории MedDRA только один раз.

Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, TEAE будут подсчитываться на основе лечения, которое они получали, когда возникло AE.

Количество пациентов, принимавших бета-блокаторы во время исходного визита, которые не были классифицированы как основные субстраты CYP2D6, было низким (12, 12 и 9 в группах, принимавших все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28

соответственно).

6.3. Смерти, другие серьезные нежелательные явления и другие значительные нежелательные явления

6.3.1. Анализ и обсуждение других серьезных нежелательных явлений и других значительных нежелательных явлений

6.3.1.1. Другие серьезные нежелательные явления

В целом, 7,8% пациентов испытали по меньшей мере 1 SAE во время исследования. Пациенты в группе, принимавшей все AVP-786-18, имели более высокую частоту SAE по сравнению с группой, принимавшей все плацебо (10,9% и 3,1% соответственно); однако частота SAE была одинаковой между группами, принимавшими все AVP-786-28 и все плацебо (4,4% и 3,1% соответственно). Немногие SAE наблюдались более чем у 1 пациента (таблица 47).

В целом, SOC с самой высокой частотой SAE были инфекции и инвазии (2,6%) и травмы, отравления и процессуальные осложнения (1,8%). SAE, наблюдаемые в SOC инфекции и инвазии, встречались с одинаковой частотой в группах лечения (1,5%, 2,6% и 1,9% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно). SAE, наблюдавшиеся в SOC травмы, отравления и процедурные осложнения чаще встречались в группе, принимавшей все AVP-786-18, но с одинаковой частотой встречались в группах, принимавших все плацебо и все AVP-786-28 (0%, 3,8%, и 0,6% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно).

По результатам PT SAE, возникшие у ≥ 2 пациентов в любой группе лечения, представляли собой инфекцию мочевыводящих путей (1,0%, 1,3% и 0,6% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно), отравление алкоголем (0%, 1,3% и 0% соответственно), нарушение мозгового кровообращения (0%, 1,3% и 0% соответственно) и мерцательная аритмия (1,0%, 0% и 0% соответственно; таблица 47).

У двух пациентов развились SAE, которые исследователь расценил как связанные с приемом лекарственных средств; оба произошли во время лечения AVP-786-28: брадикардия.

Таблица 47: Краткая информация о серьезных нежелательных явлениях, возникших при лечении, которые наблюдались у ≥ 2 пациентов в любой группе лечения в зависимости от предпочтительного срока (группа пациентов, подвергающихся лечению, часть 2)

Предпочтительный термин (PT)	Все плацебо (N=194) n (%)	Все AVP-786-18 (N=156) n (%)	Все AVP-786-28 (N=159) n (%)	Все пациенты (N=386) n (%)
Пациенты с по меньшей мере одним SAE	6 (3,1)	17 (10,9)	7 (4,4)	30 (7,8)

Инфекция мочевыводящих путей	2 (1,0)	2 (1,3)	1 (0,6)	5 (1,3)
Алкогольное отравление	0	2 (1,3)	0	2 (0,5)
Нарушение мозгового кровообращения	0	2 (1,3)	0	2 (0,5)
Мерцательная аритмия	2 (1,0)	0	0	2 (0,5)

AE=нежелательное явление; MedDRA=медицинский словарь регуляторной деятельности; TEAE=нежелательное явление во время лечения

Примечание. Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA версии 18.1.

Включены только TEAE. TEAE определяется как AE, где: дата первой дозы ≤ дата начала AE ≤ дата последней дозы+30.

Если у пациента имеется более одного явления, относящегося к одной и той же категории MedDRA, пациент учитывается в категории MedDRA только один раз.

Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, AE будут подсчитываться на основе лечения, которое они получали, когда возникло SAE.

6.3.1.2. Другие значительные нежелательные явления

6.3.1.2.1. Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения

В целом 5,2% пациентов прекратили лечение из-за TEAE. TEAE привели к прекращению лечения для 3,1%, 5,8% и 3,1% пациентов в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно (таблица 48). TEAE, приведшие к прекращению лечения ≥ 2 пациентов в любой группе лечения, были ниже (0%, 1,3% и 1,3% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно), фибрилляция предсердий (1,0%, 0,6% и 0% соответственно), удлинение интервала QT на электрокардиограмме (0%, 0,6% и 1,3% соответственно) и возбуждение (1,0%, 0% и 0,6% соответственно).

TEAE, связанные с приемом лекарств, привели к прекращению лечения 1,0%, 3,2% и 2,5% пациентов в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно. AE, связанные с приемом лекарственного препарата, которые привели к прекращению лечения у ≥ 2 пациентов в любой группе лечения, были ниже (0%, 0,6% и 1,3% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно) и удлинение интервала QT на электрокардиограмме (0%, 0,6% и 1,3% соответственно).

Таблица 48: Краткая информация о нежелательных явлениях, возникших при лечении, которые привели к прекращению лечения к предпочтительному сроку (группа по вопросам безопасности, часть 2)

Предпочтительный термин (PT)	Все плацебо (N=194) n (%)	Все AVP-786-18 (N=156) n (%)	Все AVP-786-28 (N=159) n (%)	Все пациенты (N=386) n (%)

Пациенты с по меньшей мере одним TEAE, приведшим к прекращению лечения	6 (3,1)	9 (5,8)	5 (3,1)	20 (5,2)
Падения	0	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (1,0)
Мерцательная аритмия	2 (1,0)	1 (0,6)	0	3 (0,8)
QT на электрокардиограмме удлинен	0	1 (0,6)	2 (1,3)	3 (0,8)
Возбуждение	2 (1,0)	0	1 (0,6)	3 (0,8)
Снижение аппетита	1 (0,5)	1 (0,6)	0	2 (0,5)
Диарея	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Травма, связанная с устройством	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
сепсиса;	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Инфекция мочевыводящих путей	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Растяжение связок	0	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Алкогольное отравление	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Разрыв	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Перелом ребра	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Компрессионный перелом позвоночника	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Количество лейкоцитов увеличилось	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Мышечная слабость	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Нарушение мозгового кровообращения	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Летаргия	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Сонливость	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Бред	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Депрессия	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Гемоторакс	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)

AE=нежелательное явление; MedDRA=медицинский словарь регуляторной деятельности; TEAE=нежелательное явление во время лечения

Примечание. Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA версии 18.1.

Если у пациента имеется более одного явления, относящегося к одной и той же

категории MedDRA, пациент учитывается в категории MedDRA только один раз.

Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, AE будут подсчитываться на основе лечения, которое они получали, когда возникло AE.

6.3.1.2.2. Интересующие нежелательные явления, возникшие при лечении

Падения

Падение было наиболее частым TEAE во всех группах лечения, при этом 10,1% пациентов в целом сообщили по меньшей мере об 1 TEAE падения (таблица 49). Пациенты в группе все AVP-786-18 имели самую высокую частоту падений (9,6%) по сравнению с пациентами в группе все плацебо (6,2%) и все AVP-786-28 (7,5%) группы.

В целом, несколько падений были испытаны как SAE (0,5%), рассматривается исследователем как связанное с исследуемым препаратом (1,3%), привели к прекращению лечения (1,0%) или переживались как тяжелые по интенсивности (0,5%). Эти типы падений наблюдались только у пациентов, получавших AVP-786-18 или AVP-786-28.

У двух пациентов, получавших AVP-786-18 (группа AVP-786-18), наблюдались тяжелые TEAE падения, один из которых привел к прекращению лечения. У одного пациента, получавшего AVP-786-28, наблюдалось SAE в виде падения средней степени тяжести, которое, как считалось, могло быть связано с исследуемым препаратом; исследование препарата было прекращено из-за падения. У одного субъекта наблюдалось SAE в виде падения средней степени тяжести, которое было сочтено не связанным с исследуемым препаратом; исследование препарата было прервано из-за падения.

Таблица 49: Краткий обзор нежелательных явлений, возникших при лечении - падения (популяция для анализа безопасности, часть 2)

Параметр	Все плацебо (N=194)	Все AVP-786-18 (N=156)	Все AVP-786-28 (N=159)	Все пациенты (N=386)
Пациенты с по меньшей мере одним n (%) Падения	12 (6,2)	15 (9,6)	12 (7,5)	39 (10,1)
Тяжелое падение	0	2 (1,3)	0	2 (0,5)
Падение, связанное с лекарственным препаратом	0	3 (1,9)	2 (1,3)	5 (1,3)
Серьезное падение	0	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,5)
Серьезное падение, связанное с лекарственным препаратом	0	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Пациенты прекратили лечение из-за падения n (%) Из-за TEAE	0	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (1,0)

AE=нежелательное явление; MedDRA=медицинский словарь регуляторной

деятельности; TEAE=нежелательное явление во время лечения

Примечание. Включены только TEAE. TEAE определяется как AE, где: дата первой дозы ≤ дата начала AE ≤ дата последней дозы+30.

Явление, связанное с наркотиками, определяется как явление, оцененное исследователем как «возможно связанное» или «связанное», или в отношении которого отсутствуют записи об отношениях.

Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, AE будут подсчитываться на основе лечения, которое они получали, когда возникло AE.

Синусовая брадикардия

Явления синусовой брадикардии включают TEAE синусовой брадикардии и брадикардии. Восемь пациентов (2,1%) перенесенные эпизоды синусовой брадикардии (таблица 50); 1 (0,5%), 4 (2,6%) и 3 (1,9%) пациентов в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно. В целом, несколько явлений были восприняты как SAE (0,3%) или считается связанным с лекарственным препаратом (1,0%); ни одно из этих явлений не привело к прекращению приема исследуемого препарата.

Все случаи синусовой брадикардии были легкими (1,3%) или умеренный (0,8%) в тяжести.

У одного пациента развилась SAE в виде брадикардии. В день 84 исследования при визите на неделе 12 электрокардиограмма показала крайнюю брадикардию с частотой сердечных сокращений 36 ударов в минуту ударов в минуту. AE в виде брадикардии, которая была умеренной интенсивности и считалась возможно связанной с исследуемым препаратом, наблюдалась в день 84 исследования. В день 92 исследования (через 8 дней после приема последней дозы исследуемого препарата) брадикардия стала серьезной. В этот же день больной был госпитализирован и ему был установлен постоянный кардиостимулятор в связи с 13-секундной паузой полной блокады сердца. Итогом мероприятия стало разрешение/излечение в день исследования 93.

Другие явления синусовой брадикардии, связанные с приемом лекарств, включали легкое событие, начавшееся в день 85 исследования, которое прекратилось в тот же день, умеренное явление, которое продолжалось в конце исследования, и умеренное явление в день 43 исследования, которое разрешилось/прекратилось в тот же день.

Таблица 50: Краткий обзор нежелательных явлений, возникших при лечении - синусовая брадикардия (популяция для анализа безопасности, часть 2)

Параметр	Все плацебо (N=194)	Все AVP-786-18 (N=156)	Все AVP-786-28 (N=159)	Все пациенты (N=386)
Пациенты с по меньшей мере одним n (%) явлением синусовой брадикардии	1 (0,5)	4 (2,6)	3 (1,9)	8 (2,1)

Синусовая брадикардия, связанная с лекарственным препаратом	0	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (1,0)
Явление серьезной синусовой брадикардии	0	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Серьезная синусовая брадикардия, связанная с лекарственным препаратом	0	0	1 (0,6)	1 (0,3)

AE=нежелательное явление; MedDRA=медицинский словарь регуляторной деятельности; TEAE=нежелательное явление во время лечения

Примечание: Явления синусовой брадикардии включают синусовую брадикардию и брадикардию.

Включены только TEAE. TEAE определяется как AE, где: дата первой дозы ≤ дата начала AE ≤ дата последней дозы+30.

Явление, связанное с наркотиками, определяется как явление, оцененное исследователем как «возможно связанное» или «связанное», или в отношении которого отсутствуют записи об отношениях.

Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, AE будут подсчитываться на основе лечения, которое они получали, когда возникло AE.

Сыпь

Явления сыпи включают TEAE сыпи и экземы. В общей сложности у пациентов, получавших AVP-786, наблюдалось 4 случая сыпи; по 2 пациента в группах AVP-786-18 и AVP-786-28 (1,3% и 1,3% соответственно). Все случаи сыпи расценивались как легкие по степени тяжести, ни о каких SAE не сообщалось, и ни одно из них не приводило к прекращению лечения.

Два случая сыпи, возникшие у пациентов в группе AVP-786-28, по-видимому, были вызваны грибковыми инфекциями.

2 оставшихся случая сыпи произошли у пациентов в группе AVP-786-18. В одном случае у пациента наблюдалась легкая сыпь, связанная с приемом лекарств, которая исчезла через 4 дня; доза исследуемого препарата не менялась из-за TEAE. В случае оставшейся сыпи у пациента наблюдалась легкая сыпь, которая исчезла через 16 дней; маловероятно, что сыпь была связана с исследуемым препаратом, и доза исследуемого препарата не была изменена из-за TEAE.

Тромбоцитопения

Один пациент, получавший лечение AVP-786-18 (плацебо/AVP-786-18 группа), испытал TEAE тромбоцитопении. Явление было легким, несерьезным и считалось не связанным с исследуемым препаратом; доза исследуемого препарата не была изменена из-за TEAE, и явление продолжалось в конце исследования. Количество тромбоцитов у пациента снизилось по сравнению с исходным значением 163×10^9/л (нормальный

диапазон 150-450×10^9/л) до 143×10^9/л на неделе 6 (дата начала TEAE). Минимальное количество тромбоцитов у пациента во время TEAE было 136×10^9/л на неделе 12 (конец исследования 15-AVP-786-301). Однако количество тромбоцитов у пациента не соответствовало потенциально клинически значимому (PCS) критерию низкого уровня тромбоцитов (≤ 100×10^9/л).

По результатам гематологических лабораторных исследований в общей сложности 3 пациента соответствовали критерию PCS для низких тромбоцитов; по 1 пациенту на фоне лечения плацебо (группа плацебо), AVP-786-18 (плацебо/группа AVP-786-18) и AVP-786-28 (группа AVP-786-28). Ни у одного из пациентов, которые соответствовали критерию PCS для низких тромбоцитов, не было TEAE тромбоцитопении. Для 12-недельной параллельной группы процент пациентов со сдвигом тромбоцитов от нормального или высокого к низкому составил 0%, 4,3% и 1,1% для групп плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно.

Серотониновый синдром

Ни у одного пациента не было TEAE серотонинового синдрома.

6.4. Клинические лабораторные испытания

6.4.1. Оценка каждого лабораторного параметра

В целом не было никаких признаков клинически значимых изменений средних значений биохимических или гематологических параметров или количественных показателей анализа мочи по сравнению с исходным уровнем.

6.4.1.1. Лабораторные значения в динамике

Доля пациентов со сдвигами в биохимических и гематологических показателях от низких, нормальных или высоких на исходном уровне до низких, нормальных или высоких в конце лечения представлена посещениями для групп безопасности 1-3 (12-недельная параллельная группа); сдвиги в лабораторных значениях не были суммированы для всех групп лечения из-за сложности нескольких исходных уровней.

6.4.1.1.1. Биохимический анализ крови

В целом, у небольшого процента пациентов были сдвиги (низкие, нормальные или высокие по сравнению с нормальным диапазоном) от исходного уровня до конца лечения в химических параметрах.

В 12-недельной параллельной группе единственные химические параметры, для которых > 10% пациентов в любой группе лечения были как нормальными в начале лечения, так и высокими в конце лечения, была щелочная фосфатаза (на 8,2%, 9,7% и 12,5% ниже для групп плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно), BUN (11.5%, 6,5% и 7,3% соответственно) и HbA1c (0%, 6,3% и 12,1%, соответственно; обратите внимание, что у большинства пациентов не было более 1 результата HbA1c для анализа [n=22, 32 и 33 соответственно]).

6.4.1.1.2. Клинический анализ крови

В целом, у небольшого процента пациентов были сдвиги (низкие, нормальные или высокие по сравнению с нормальным диапазоном) от исходного уровня до конца лечения

в гематологических параметрах. В 12-недельной параллельной группе ни один гематологический параметр не соответствовал критерию > 10% пациентов в любой группе лечения с клинически значимыми сдвигами от исходного уровня до окончания лечения. В целом доли пациентов со сдвигами были одинаковыми в группах лечения.

6.4.1.1.3. Анализ мочи

Клинически значимых изменений в показателях анализа мочи не наблюдалось.

6.4.1.2. Отдельные потенциально клинически значимые отклонения

В целом, низкий процент пациентов соответствовал критериям PCS по биохимическим или гематологическим параметрам. Втаблице 51 приведены параметры, по которым критерии PCS были выполнены для > 5% пациентов в любых группах лечения.

Доля пациентов с аномалиями PCS в биохимических или гематологических параметрах была в целом одинаковой среди групп лечения. Более высокая доля пациентов в группе, принимавшей все AVP-786-28, соответствовала критериям PCS по сравнению с группой, принимавшей все плацебо, в отношении повышенного креатинина (6,3% против 1,9%, соответственно) и низкого уровня лимфоцитов/лейкоцитов (8,2% против 1,3% соответственно). Обратите внимание, что при исходном уровне 8,3% и 9,8% пациентов в группах все AVP-786-28 и все плацебо соответственно, имели креатинин выше верхней границы нормы, а на исходном уровне 13,5% и 11,5%, соответственно, имели низкий уровень лимфоцитов/лейкоцитов.

Таблица 51: Потенциально клинически значимые биохимические и гематологические лабораторные отклонения после исходного уровня у > 5% пациентов в любой группе (популяция для анализа безопасности, часть 2)

Параметр PCS Критерий	Все плацебо (N=194)		Все AVP-786-18 (N=156)		Все AVP-786-28 (N=159)		Все пациенты (N=386)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Биохимический анализ сыворотки крови								
BUN								
≥ 10,71 ммоль/л	159	13 (8,2)	154	14 (9,1)	158	15 (9,5)	376	40 (10,6)
Креатинин								
> 132,6 мкмоль/л	159	3 (1,9)	154	5 (3,2)	158	10 (6,3)	376	16 (4,3)
GGT								
≥ 60 ЕД/л	159	5 (3,1)	154	7 (4,5)	158	10 (6,3)	376	19 (5,1)
Глюкоза								

≥ 11,1 ммоль/л	159	14 (8,8)	154	8 (5,2)	158	10 (6,3)	376	25 (6,6)
Триглицериды								
> 3,39 ммоль/л	159	15 (9,4)	154	22 (14,3)	158	14 (8,9)	376	48 (12,8)
Клинический анализ крови								
Лимфоциты/лейкоциты (%)								
≤ 10%	159	2 (1,3)	153	2 (1,3)	158	13 (8,2)	375	16 (4,3)

BUN=азот мочевины крови; GGT=гамма-глутамилтрансфераза; PCS=потенциально клинически значимый

Примечание. Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, подсчет пациентов проводился на основе лечения, которое они получали, когда выполнялся критерий PCS.

6.5. Показатели жизнедеятельности и другие наблюдения, относящиеся к безопасности

6.5.1. Электрокардиограммы

В целом не было доказательств клинически значимого среднего изменения какого-либо параметра ECG для любой группы лечения между визитами или во время них. Средние и медианные изменения QTcF были в пределах ±2% для каждого визита в каждой группе и ±6% в течение визита. Среднее (SD) изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 составило -2,1 (14,5), 6,6 (15,3) и 4,4 (15,9) мс для групп плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно. Средние изменения от предварительной дозы до последующей дозы в день 1 составили 2,7 (14,1), 4,5 (13,7) и 1,1 (12,6) мс соответственно.

Небольшое количество пациентов соответствовало критериям PCS для QTcF. > 500 мс (мужчины и женщины вместе взятые) или увеличение QTcF > 60 мс по сравнению с исходным уровнем в группах, принимавших все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 (0, 2 [1,3%] и 3 [1,9%] соответственно; 1 [0,5%], 2 [1,3%] и 2 [1,3%] соответственно; мужчины и женщины вместе взятые) (таблица 52).

Самой высокой частота TEAE, которые были в SOC сердечно-сосудистых нарушениях или SOC исследованиях, связанных с сердечной функцией, была синусовая брадикардия (0,5%, 2,6% и 1,3% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно; таблица 53) и удлинение интервала QT на электрокардиограмме (0%, 1,9% и 1,9% соответственно; таблица 53).

Таблица 52: Общие потенциально клинически значимые отклонения ECG после исходного уровня (популяция для анализа безопасности, часть 2)

Параметр	PCS Критерий	Все плацебо (N=186)		Все AVP-786-18 (N=156)		Все AVP-786-28 (N=159)		Все пациенты (N=386)	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Значение QTcF (мужчины)	> 450 до ≤ 480 мс	78	5 (6,4)	72	10 (13,9)	70	4 (5,7)	168	18 (10,7)
	> 480 до ≤ 500 мс	78	1 (1,3)	72	1 (1,4)	70	1 (1,4)	168	3 (1,8)
	> 500 мс	78	0	72	2 (2,8)	70	1 (1,4)	168	3 (1,8)
Значение QTcF (женщины)	> 470 до ≤ 485 мс	109	1 (0,9)	82	1 (1,2)	85	3 (3,5)	209	5 (2,4)
	> 485 до ≤ 500 мс	109	1 (0,9)	82	0	85	2 (2,4)	209	3 (1,4)
	> 500 мс	109	0	82	0	85	2 (2,4)	209	2 (1,0)
Изменение QTcF по сравнению с исходным уровнем (мужчины и женщины)	> 30 мс	187	11 (5,9)	154	25 (16,2)	154	19 (12,3)	376	52 (13,8)
	> 60 мс	187	1 (0,5)	154	2 (1,3)	154	2 (1,3)	376	5 (1,3)

ECG=электрокардиограмма; PCS=потенциально клинически значимое; QTcF=QTc по формуле Фридериции

Примечание. Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, подсчет пациентов проводился на основе лечения, которое они получали, когда выполнялся критерий PCS.

Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, исходным уровнем для порции плацебо является последняя оценка перед введением первой дозы, а исходным уровнем для порции AVP-786 является последняя оценка перед повторной рандомизацией.

Таблица 53: Аномалии электрокардиограммы, переживаемые как нежелательные явления (популяция для анализа безопасности, часть 2)

Класс систем органов (SOC) Предпочтительный термин (PT)	Все плацебо (N=194) n (%)	Все AVP-786-18 (N=156) n (%)	Все AVP-786-28 (N=159) n (%)	Все пациенты (N=386) n (%)
Нарушение сердечной деятельности				
Мерцательная аритмия	2 (1,0)	1 (0,6)	0	3 (0,8)
Синусовая брадикардия	1 (0,5)	4 (2,6)	2 (1,3)	7 (1,8)
Желудочковые экстрасистолы	0	0	2 (1,3)	2 (0,5)
Блок ножки пучка Гиса слева	0	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,5)
Брадикардия	0	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Синусовая аритмия	0	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Атриовентрикулярная блокада первой степени	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Тахикардия	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Исследования				
QT на электрокардиограмме удлинен	0	3 (1,9)	3 (1,9)	6 (1,6)
Депрессия сегмента ST на электрокардиограмме	0	2 (1,3)	0	2 (0,5)
Электрокардиограмма ненормальная	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)

MedDRA=Медицинский словарь терминологии для регуляторной деятельности

Примечание. Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA версии 18.1.

Если у пациента было более одного явления, закодированного в одной и той же категории MedDRA, пациент учитывался только один раз в категории MedDRA.

Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, нежелательные явления подсчитывались на основе лечения, которое они получали на момент возникновения явления.

6.5.2. Показатели жизнедеятельности

В 12-недельных параллельных группах (плацебо, AVP-786-18 или AVP-786-28) не было заметного среднего или медианного изменения по сравнению с исходным уровнем по сравнению с любым визитом после исходного уровня в положении стоя или лежа на систолическом артериальном давлении, диастолическом кровяное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания или температура.

Измерение ортостатического артериального давления требовалось в соответствии с поправкой 3 к протоколу. В 12-недельных параллельных группах не наблюдалось заметных средних или медианных изменений при переходе из положения лежа в положение стоя при любом визите после исходного уровня. Увеличение частоты сердечных сокращений в положении стоя было до 6% но одинаково во всех группах лечения.

В целом пропорции пациентов, у которых наблюдались аномалии основных показателей жизнедеятельности PCS, были одинаковыми в группах, получавших все AVP-786 и все группы плацебо (таблица 54).

Доля пациентов с ортостатической гипотензией при PCS была высокой во всех группах (16,8%, 19,1% и 19,4% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно; таблица 55).

Всего 15 пациентов (3,9%) имели TEAE головокружения; по группам лечения пропорции пациентов с TEAE головокружения были одинаковыми (2,6%, 3,2% и 3,1% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно). Четыре пациента (1,0%) имели TEAE обморока, 2 (0,5%) имели TEAE гипотензии, 2 (0,5%) имели TEAE ортостатической гипотензии, и 1 (0,3%) имел TEAE предобморочного состояния; пропорции пациентов с этими TEAE были одинаковыми в группах лечения.

Таблица 54: Потенциально клинически значимые отклонения показателей жизнедеятельности после исходного уровня (популяция для анализа безопасности, часть 2)

		Все плацебо (N=194)		Все AVP-786-18 (N=156)		Все AVP-786-28 (N=159)		Все пациенты (N=386)	
Параметр	PCS Критерий	N1	n (%)	N1	n (%)	N1	n (%)	N1	n (%)
Систолическое артериальное давление (SBP)	≤ 90 и ≥ 20 снижение от исходного уровня	191	4 (2,1)	154	3 (1,9)	159	4 (2,5)	382	11 (2,9)
	> 180 и увеличение на ≥ 20 по сравнению с исходным уровнем	191	2 (1,0)	154	1 (0,6)	159	0	382	3 (0,8)

Диастолическое артериальное давление (DBP)	≤ 50 и ≥ 15 снижение по сравнению с исходным уровнем	191	5 (2,6)	154	2 (1,3)	159	0	382	7 (1,8)
	≥ 105 и ≥ 15 увеличение по сравнению с исходным уровнем	191	0	154	1 (0,6)	159	0	382	1 (0,3)
Частота сердечных сокращений (HR)	≤ 50 и ≥ 15 снижение по сравнению с исходным уровнем	191	2 (1,0)	154	2 (1,3)	159	3 (1,9)	382	7 (1,8)
	≥ 120 и ≥ 15 увеличение по сравнению с исходным уровнем	191	0	154	0	159	0	382	0
SBP и HR	SBP ≥ 10 и HR ≥ 5 выше исходного уровня	191	72 (37,7)	154	58 (37,7)	159	73 (45,9)	382	188 (49,2)
DBP и HR	DBP ≥ 5 и HR ≥ 5 выше исходного уровня	191	110 (57,6)	154	86 (55,8)	159	86 (54,1)	382	248 (64,9)

Примечание: Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно будут рандомизированы в группу AVP-786, подсчет пациентов проводился на основе лечения, которое они получали, когда выполнялся критерий PCS.

Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, исходным уровнем для порции плацебо является последняя оценка перед введением первой дозы, а исходным уровнем для порции

AVP-786 является последняя оценка перед повторной рандомизацией.

Критерии, включающие несколько параметров, включаются только в том случае, если они имеют место во время одного визита.

[1] Количество пациентов с жизненными показателями в каждой группе.

Таблица 55: Потенциально клинически значимая ортостатическая гипотензия и постуральная тахикардия (популяция для анализа безопасности, часть 2)

	Все плацебо (N=194)		Все AVP-786-18 (N=156)		Все AVP-786-28 (N=159)		Все пациенты (N=386)	
PCS Критерий	N1	n (%)	N1	n (%)	N1	n (%)	N1	n (%)
Ортостатическая гипотензия - снижение SBP на ≥ 20 мм рт. ст. или изменение DBP на ≥ 10 мм рт. ст. из положения лежа в положение стоя	155	26 (16,8)	131	25 (19,1)	134	26 (19,4)	323	72 (22,3)
Постуральная тахикардия - увеличение HR на ≥ 30 ударов в минуту изменение HR из положения лежа в положение стоя или стоя ≥ 120 ударов в минуту	155	1 (0,6)	131	3 (2,3)	134	0	323	4 (1,2)

Примечание: Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно будут рандомизированы в группу AVP-786, подсчет пациентов проводился на основе лечения, которое они получали, когда выполнялся критерий PCS.

Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, а затем повторно рандомизированы в группу AVP-786, исходным уровнем для порции плацебо является последняя оценка перед введением первой дозы, а исходным уровнем для порции AVP-786 является последняя оценка перед повторной рандомизацией.

Критерии, включающие несколько параметров, будут включены только в том случае, если они имеют место во время одного и того же визита.

[1] Количество пациентов с ортостатическими жизненными показателями в каждой группе.

6.5.3. Шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана

Не было никаких доказательств увеличения суицидального поведения или мыслей в какой-либо группе лечения, основанной на оценках S-STS после исходного уровня.

6.5.4. Краткий опросник психического состояния

Не было никаких доказательств клинически значимого среднего или медианного изменения когнитивных функций ни в одной из групп лечения, измеренных по

суммарным баллам MMSE. Средние (SD) изменения от исходного уровня до 12-й недели в 12-недельных параллельных группах составили 0,1 (2,8), 0,5 (3,2) и 0,1 (3,0) для группы плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно. Не было TEAE, связанных с ухудшением когнитивных функций.

6.5.5. Тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени

Не было никаких доказательств клинически значимых средних или медианных изменений в тесте TUG ни в одной группе. Во всех 12-недельных параллельных группах среднее изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 составило < 1 секунда.

6.5.6. Шкала сонливости Эпворта

Не было никаких признаков клинически значимого среднего или медианного изменения сонливости ни в одной из групп лечения, измеренной по шкале ESS-общий. Медиана (минимум, максимум) процентных изменений от исходного уровня до недели 12 в 12-недельных параллельных группах составила -1,0 (-8, 12), -1,0 (-11, 10) и 0,0 (-13, 10) для группы плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно.

TEAE для групп все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28, связанных с сонливостью, включали сонливость (3,6%, 3,8% и 2,5% соответственно), усталость (1,5%, 0,6% и 1,3% соответственно) и вялость (0%, 0,6% и 0,6% соответственно).

6.6. Выводы по безопасности

Пациенты в группе, принимавшей все AVP-786-18, имели более высокую частоту TEAE по сравнению с группой, принимавшей все плацебо (51,3% и 43,8% соответственно); однако частота TEAE была одинаковой между группами, принимавшими все AVP-786-28 и все плацебо (45,3% и 43,8% соответственно). Наиболее часто встречающиеся TEAE (≥ 5% пациентов в любой группе лечения), которые наблюдались у большего процента пациентов в группе All AVP-786-18, были:

— Падения (6,2%, 9,6% и 7,5% для группы все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно)

— Инфекция мочевыводящих путей (5,7%, 7,1% и 3,1% соответственно)

— Диарея (2,6%, 6,4% и 4,4% соответственно)

— Головная боль (1,5%, 6,4% и 1,3% соответственно).

Возбуждение наблюдалось у большего процента пациентов в группах, принимавших все плацебо и все AVP-786-28, по сравнению с группой, принимавшей все AVP-786-18 (5,2%, 5,0% и 2,6% соответственно).

Пациенты в группах, принимавших все AVP-786-18 и все AVP-786-28, имели более высокую частоту нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, по сравнению с группой, принимавшей все плацебо (17,3%, 14,5% и 10,8% соответственно). Наиболее часто встречающиеся TEAE, связанные с лекарственным препаратом (≥ 2% пациентов в любой группе лечения), были диарея (1,5%, 2,6% и 1,9% в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно) и сонливость (1,5%, 3,2% и 2,5% соответственно).

Более высокий процент пациентов в группе, принимавшей все AVP-786-18,

прекратили прием исследуемого препарата из-за TEAE, по сравнению с группой все плацебо (5,8% и 3,1%, соответственно); однако процент пациентов был одинаковым между группой все AVP-786-28 и все плацебо (3,1% и 3,1% соответственно). Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥ 2 пациентов в любой группе лечения), приводившими к прекращению исследуемого лечения, которые наблюдались у большего числа пациентов в группах, принимавших все AVP-786, были:

— Падения (0, 2 [1,3%] и 2 [1,3%] для всех групп плацебо, всех групп AVP-786-18 и всех AVP-786-28 соответственно)

— Электрокардиограмма с удлиненным QT (0, 1 [0,6%] и 2 [1,3%] для всех групп плацебо, всех групп AVP-786-18 и всех AVP-786-28 соответственно).

Пациенты в группе, принимавшей все AVP-786-18, имели более высокую частоту SAE по сравнению с группой, принимавшей все плацебо (10,9% и 3,1% соответственно); однако частота SAE была одинаковой между группами, принимавшими все AVP-786-28 и все плацебо (4,4% и 3,1% соответственно). Всего у 2 пациентов в группе все AVP-786-28, наблюдались 2 серьезных SAE, связанных с лекарственным препаратом: брадикардия и падение.

Пять пациентов (1,3%) умерли во время исследования, в том числе 1 (0,5%), 3 (1,9%) и 1 (0,6%) в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно. Ни одна из смертей не была сочтена исследователем связанной с исследуемым препаратом.

TEAE, представляющие интерес для AVP-786, включали события падения, синусовую брадикардию, сыпь, тромбоцитопению и серотониновый синдром.

— Падение было наиболее частым TEAE во всех группах лечения; 10,1% пациентов испытали TEAE падения (6,2%, 9,6% и 7,5% для групп все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно). TEAE падения, как правило, были от легкой до умеренной степени тяжести. Несколько падений были восприняты как SAE (0,5%), привело к прекращению приема исследуемого препарата (1,0%), или считались связанными с исследуемым препаратом (1,3%).

— Что касается остальных TEAE, представляющих интерес, у небольшого числа пациентов наблюдались события такого типа. У восьми пациентов развилась синусовая брадикардия (0,5%, 2,6% и 1,9% для групп все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно). У четырех пациентов наблюдались сыпи (0%, 1,3% и 1,3% соответственно). У одного пациента, получавшего AVP-786-18, развилось TEAE тромбоцитопении. Ни у одного пациента не было TEAE серотонинового синдрома.

Клинические лабораторные тесты, ECG или показатели жизнедеятельности не выявили дополнительных рисков безопасности. Нет повышенного риска снижения когнитивных функций, сонливости/седативного эффекта, или суицидальные наклонности наблюдались у пациентов, получавших AVP-786, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

7. Обсуждение и общие выводы

Это исследование было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием фазы 3 для оценки эффективности, безопасности и переносимости AVP-786 для лечения пациентов с клинически значимыми, умеренным/тяжелым возбуждением, ассоциированным с деменцией альцгеймеровского типа.

Эффективность, безопасность и переносимость 2 уровней доз AVP-786 (AVP-786-18 и AVP-786-28) сравнивали с плацебо с помощью 2-стадийного дизайна SPCD, который сводил к минимуму влияние плацебо-ответа на статистические данные. Повторная рандомизация SPCD проводилась двойным слепым методом (т.е. ни исследователи, ни пациенты не знали о повторной рандомизации SPCD). Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование SPCD предназначено для уменьшения источников систематической ошибки в нейроповеденческих клинических исследованиях, которые имеют высокий ожидаемый ответ на плацебо. Потенциально высокие ответы, наблюдаемые у пациентов, получавших плацебо, могут представлять серьезную проблему для разработки лекарств в исследованиях поведенческих и психических расстройств. SPCD по существу состоит из 2 рандомизированных испытаний (стадий), проводимых одно за другим; стадия 1 включает всех пациентов, рандомизированных, а стадия 2 повторно рандомизирует тех, кто не ответил на плацебо во время стадии 1, для активного препарата или плацебо. Ожидается, что обнаружение сигнала будет улучшено за счет включения в первичный анализ только данных от пациентов, не ответивших на плацебо, который состоит из объединенных данных со стадии 1 и стадии 2.

Для стадии 1 387 пациентов были рандомизированы для лечения в 2:1:1 (плацебо:AVP-786-18: AVP-786-28), и 382 из них были включены в популяцию mITT для стадии 1, при этом 191, 94 и 97 пациентов mITT были в группах плацебо, AVP-786-18 и AVP-786-28 соответственно. На стадии 2 125 пациентов, не ответивших на плацебо, были повторно рандомизированы для лечения (1:1:1) и квалифицированы для популяции mITT. Большинство пациентов завершили исследование.

Группы в популяции mITT были хорошо сбалансированы по полу, расе, этнической принадлежности и возрасту. Более высокая доля пациентов в группе AVP-786-18 (16,0%) была < 65 лет, чем в группе плацебо (7,3%) или группе AVP-786-28 (9,3%).

Хотя ни одна из доз AVP-786 не показала статистически значимых отличий от плацебо по общему баллу по шкале CMAI или баллу по шкале mADCS-CGIC-возбуждение на основе уровня FWE α=0,05, эти сравнения были значимы для дозы AVP-786-18 при номинальном уровне α=0,05 (p=0,008 и p=0,012 соответственно). Основываясь на общем анализе SPCD, у пациентов, получавших AVP-786-18, наблюдалось значительное улучшение показателей возбуждения по сравнению с исходным уровнем по сравнению с пациентами в группе плацебо (номинальное значение при $p < 0,05$):

- Общий балл по шкале CMAI (первичная конечная точка эффективности)
- Три балла по подшкалам CMAI: F1-агрессивное поведение, F2-физически неагрессивное поведение и F3-поведение при вербальном возбуждении.

• Балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение (ключевая вторичная конечная точка эффективности)

• Балл домена раздражительности/лабильности по шкале NPI

• Балл по шкале CGIS-возбуждение

• Балл по шкале PGIC

• DEMQOL-прокси Общий балл

Анализ чувствительности конечных точек CMAI подтвердил основные выводы. 12-недельный анализ в параллельных группах неизменно демонстрировал средние различия в лечении, сходные с теми, которые наблюдались при анализе SPCD, но они не были постоянно значимыми.

Фармакокинетика

Не было выявлено каких-либо значительных изменений концентраций d6-DM, d3-DX, d3-3-MM и Q в плазме крови от недели 6 до недели 12. Воздействие d6-DM и его метаболитов увеличивалось с увеличением дозы d6-DM в AVP-786.

Безопасность

Лечение с помощью AVP-786-18 и AVP-786-28 в целом хорошо переносилось во время исследования. Пациенты в группе, принимавшей все AVP-786-18, имели более высокую частоту TEAE по сравнению с группой; однако частота TEAE была одинаковой между группами, принимавшими все AVP-786-28 и все плацебо. Наиболее частыми TEAE, которые возникали у большего процента пациентов в группе All AVP-786-18, были падение, инфекция мочевыводящих путей, диарея и головная боль; однако некоторые из них были сочтены связанными с исследуемым препаратом или привели к прекращению лечения.

В целом, частота прерываний лечения из-за TEAE (5,2%) и заболеваемость SAE (7,8%) были низкими для 12-недельного исследования среди пожилых пациентов. Более высокий процент пациентов в группе, принимавшей все AVP-786-18, прекратили исследуемое лечение из-за TEAE или перенесенных SAE по сравнению с группой, принимавшей все плацебо; однако процент пациентов был одинаковым в группах, принимавших все AVP-786-28 и все группы плацебо. Падение и удлинение интервала QT на электрокардиограмме (каждое переживаемое в течение 2 [1,3%] пациентов) были единственными нежелательными явлениями, которые привели к прекращению лечения более чем у 1 пациента в группах лечения AVP-786.

Наиболее частыми SAE, которые возникали у большего числа пациентов в группе все AVP-786-18, были инфекции мочевыводящих путей, отравление алкоголем и нарушение мозгового кровообращения; однако более чем у 2 пациентов в одной группе SAE не наблюдалось.

Пять пациентов (1,3%) умерли во время исследования, в том числе 1, 3 и 1 пациент в группах все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно. Ни одна из смертей не была сочтена исследователем связанной с исследуемым препаратом.

TEAE, представляющие интерес для AVP-786, включали события падения,

синусовую брадикардию, сыпь, тромбоцитопению и серотониновый синдром. Падение было наиболее частым TEAE во всех группах лечения. Тридцать девять (10,1%) пациентов испытали TEAE падения (6,2%, 9,6% и 7,5% для групп все плацебо, все AVP-786-18 и все AVP-786-28 соответственно). Эти TEAE, как правило, были от легкой до умеренной степени тяжести, и лишь немногие из них переживались как SAE, приводили к прекращению приема исследуемого препарата или считались связанными с исследуемым препаратом. Другие нежелательные явления, представляющие интерес, встречались редко, редко были тяжелыми или серьезными и редко были причиной прекращения лечения.

Клинические лабораторные тесты, ECG или показатели жизнедеятельности не выявили дополнительных рисков безопасности. Нет повышенного риска снижения когнитивных функций, сонливости/седативного эффекта, или суицидальные наклонности наблюдались у пациентов, получавших AVP-786, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Общие выводы:

• Лечение AVP-786-18 продемонстрировало значительное улучшение (на номинальном уровне) нескольких показателей возбуждения по сравнению с плацебо у пациентов с деменцией, вызванной болезнью Альцгеймера, включая первичную конечную точку эффективности общий балл по шкале CMAI (p=0,008) и ключевую вторичную конечную точку эффективности балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение (p=0,012). Лечение AVP-786-28 показало некоторое численное улучшение по нескольким показателям возбуждения. Совокупность данных этого исследования свидетельствует о том, что AVP-786 полезен для уменьшения возбуждения у пациентов с деменцией, вызванной болезнью Альцгеймера.

• AVP-786 был безопасным и в целом хорошо переносился при обоих уровнях доз. Частота TEAE, связанных с лекарственным средством TEAE, SAE и прекращения лечения из-за TEAE была одинаковой в группах, принимавших все плацебо и все AVP-786-28, но выше в группе, принимавшей все AVP-786-18. Клинические лабораторные тесты, ECG или показатели жизнедеятельности не выявили дополнительных рисков безопасности. Нет повышенного риска снижения когнитивных функций, сонливости/седативного эффекта, или суицидальные наклонности наблюдались у пациентов, получавших AVP-786, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Пример 4

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое с параллельным дизайном исследование фазы 3 для оценки безопасности и переносимости AVP-786 (дейтерированного [d6]-дедекстрометорфана гидробромида [d6-dm]/хинидина сульфата [Q]) для лечения возбуждения у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа.

Перечень сокращений и определений терминов

В этом примере 4 используются следующие сокращения и специальные термины.

Таблица 56: Сокращения и специальные термины

AA	Ассоциация болезни Альцгеймера

AD	Болезнь Альцгеймера
ADAS-cog	Когнитивная подшкала шкалы оценки болезни Альцгеймера
ADCS-CGIC-общий	Совместное исследование болезни Альцгеймера - общее клиническое впечатление об изменении для общего клинического состояния
AE	Нежелательное явление
ALT	аланинаминотрансфераза
ANCOVA	анализ ковариации
AR1	авторегрессия первого порядка
AST	аспарагинаминотрансфераза
AUC	площадь под кривой концентрация-время
BP	кровяное давление
BUN	азот мочевины крови
CFR	Свод федеральных правил США
CGI	Общие клинические впечатления
CGIC-общий	Совместное исследование болезни Альцгеймера - общее клиническое впечатление об изменении для общего клинического состояния
CGIS-возбуждение	Шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания для возбуждения
CI	доверительный интервал
CK	креатинкиназа
CMAI	Опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда
C_{max}	Максимальная концентрация в плазме крови
ЦНС	центральная нервная система
CS	составная симметрия
CSDD	Корнельская шкала депрессии при деменции
CYP	Цитохром P450
d3-3-MM	d3-3-метоксиморфинан
d3-DX	d3-декстрорфан
d6-DM	деудекстрометорфана гидробромид (или деудекстрометорфан)
DEMQOL	Качество жизни при деменции
DSM-IV-TR	Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 4-е издание, редакция текста

DSMB	Совет по мониторингу безопасности данных
ECDEU	Группа ранней клинической оценки лекарственных средств
ECG	электрокардиограмма
eCRF	электронная индивидуальная регистрационная карта
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimension 5-Level
ESS	Шкала сонливости Эпворта
ET	досрочное прекращение
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США
FWE	ошибка для всего семейства
GCP	Надлежащая клиническая практика
GEE	общее оценочное уравнение
GGT	гамма-глутаминтрансфераза
GMHR	Общий медицинский рейтинг здоровья
GMP	Надлежащая производственная практика
HbA1c	гликозилированный гемоглобин
HR	частота сердечных сокращений
ICF	форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
IEC	Независимый комитет по вопросам этики
IPA	Международная психогериатрическая ассоциация
IRB	Институциональный наблюдательный совет
ITT	совокупность для намеренного лечения
IWRS	интерактивная система веб-связи
LAR	уполномоченный представитель
LDH	лактатдегидрогеназа
LOCF	метод переноса данных последнего наблюдения вперед
LS	наименьшие квадраты
mADCS-CGIC-возбуждение	Модифицированное совместное исследование болезни Альцгеймера - шкала общего клинического впечатления об изменении для возбуждения
MAOI	ингибитор моноаминоксидазы
MAR	отсутствует не случайно
MedDRA	Медицинский словарь терминологии для регуляторной

	деятельности
MI	множественное импутирование
mITT	модифицированная совокупность для намеренного лечения
MMRM	многократные измерения модели смешанных эффектов
MMSE	Краткий опросник психического состояния
MNAR	отсутствует не случайно
NIA	Национальный институт старения
NINCDS-ADRDA	Национальный институт неврологических и коммуникативных расстройств и ассоциация инсульта, болезни Альцгеймера и связанных с ними расстройств
NMDA	N-метил-D-аспартат
NPI	Нейропсихиатрический опросник
NPI-NH	Версиядома престарелых NPI
PCS	потенциально клинически значимое
PGIC	Общее впечатление пациента об изменении
PI	Главный исследователь
ФК	фармакокинетический
PMM	модели смешанного паттерна
PT	предпочтительный термин
PVC	преждевременные сокращения желудочков
Q	хинидина сульфат (или хинидин)
QOL	качество жизни
QTc	скорректированный QT
QTcF	Корректировка QT по методу Фридериции
RBC	эритроцит
RUD	использование ресурсов при деменции
SAE	серьезное нежелательное явление
SAP	план статистического анализа
SD	стандартное отклонение
SES	стандартный размер эффекта
SOC	Класс систем органов
SNRI	ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина
SSRI	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
S-STS	Шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана

TEAE	нежелательные явления, возникающие при лечении
T3	трийодтиронин
T4	тироксин
TSH	тиреотропный гормон
TUG	Тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени
США	Соединенные Штаты Америки
WBC	лейкоцит
WOCF	метод переноса данных последнего наблюдения вперед
ZBI	Опросник Зарита-Бердена

1. Введение

1.1. AVP-786

AVP-786 представляет собой комбинированный препарат дедекстрометорфана гидробромида (d6-DM), активного средства центральной нервной системы (ЦНС), и хинидина сульфата (Q), используемого в качестве ингибитора метаболизма d6-DM через изофермент 2D6 (CYP2D6) цитохрома P450 (CYP) печени.

2. План исследования

2.1. Общий дизайн и план исследования: описание

Это было многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое контролируемое исследование фазы 3 и 12-недельной продолжительностью лечения. Примерно 470 пациентов (190 рандомизированных в группу плацебо и 280 рандомизированных в группу AVP-786-28 или AVP-786-42,63) должны были быть зарегистрированы примерно в 75 центрах в Северной Америке. В этом исследовании было запланировано 8 визитов в клинику, включая визит скрининга, и 2 контрольных телефонных звонка по вопросам безопасности. Пациенты посещали клинику при скрининге, исходном уровне (день 1) и в дни 8 (визит 2/неделя 1), 15 (визит 2.1/неделя 2), 22 (визит 3/неделя 3), 43 (визит 4/неделя 6), 64 (визит 5/неделя 9) и 85 (визит 6/неделя 12). Пациенты, прекратившие лечение досрочно, получали ежедневные телефонные звонки в течение 5 дней подряд после визита по поводу досрочного прекращения (ET), чтобы узнать об их общем самочувствии, и им было предложено вернуться в клинику для последующего визита через 30 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного препарата для отдельных оценок безопасности и эффективности. Пациенты, которые не перешли на дополнительное исследование (исследование 15-AVP-786-303), получили контрольный звонок по телефону через 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата. Последующие телефонные звонки по вопросам безопасности были также сделаны в дни 29 (неделя 4) и 71 (неделя 10). Процедуры исследования выполнялись при каждом визите, как указано в расписании исследования (таблица 59).

Подходящие пациенты были случайным образом распределены во время исходного визита для получения AVP-786 или соответствующего плацебо (фигура 2). Исследуемый

препарат вводили перорально два раза в день от исходного уровня (день 1) до недели 12 (день 85). Пациенты (или лица, осуществляющие уход) самостоятельно вводили исследуемый лекарственный препарат во все дни исследования, за исключением применимых дней визита в клинику, когда пациентам вводилась утренняя доза исследуемого лекарственного препарата в клинике в присутствии персонала учреждения, независимо от времени суток. Скрининг проводили в течение 4 недель до рандомизации.

После процедур скрининга для оценки критериев включения и исключения подходящие пациенты были рандомизированы для получения либо AVP-786-28 (d6-DM 28 мг/Q 4,9 мг), AVP-786-42,63 (d6-DM 42,63 мг/Q 4,9 мг) или плацебо. (До внесения поправки 4 к протоколу пациенты были рандомизированы в группу плацебо или AVP-786-28 в соотношении 1:1; с поправкой 4 рандомизация была изменена на плацебо, AVP-786-28 или AVP-786-42,63 примерно в соотношении 3:2:2). Рандомизация была стратифицирована по нейропсихиатрическому опроснику (NPI) - балл домена возбуждение/агрессия (≤ 6 против > 6), оценка риска падений (нормальный/слабый против умеренного/сильного), и одновременный прием антипсихотических препаратов (да или нет). Исследуемый лекарственный препарат (активное вещество или плацебо) вводили перорально два раза в день (1 капсула утром и 1 капсула вечером с интервалом примерно 12 часов) в течение всего периода лечения.

Пациенты, рандомизированные для получения AVP-786-28, начинали с AVP-786-18 один раз в день утром и плацебо вечером в течение первых 7 дней исследования. С дня 8 пациенты получали AVP-786-18 два раза в день в течение 14 дней. Начиная с дня 22 пациенты получали AVP-786-28 два раза в день в течение оставшихся 9 недель исследования. Если исследователь сочтет это необходимым, однократное снижение дозы до AVP-786-18 было разрешено после визита 3 и до визита 4 включительно (т.е. от дня 23 до дня 43), и пациент оставался при более низкой дозе исследуемого препарата в течение оставшейся продолжительности исследования. Пациентам, которым требовалась коррекция дозы между визитами в рамках исследования, потребался незапланированный визит для оценки безопасности.

Пациенты, рандомизированные для получения AVP-786-42,63, начинали с AVP-786-28 один раз в день утром и плацебо вечером в течение первых 7 дней исследования. С дня 8 пациенты получали AVP-786-28 два раза в день в течение 14 дней. Начиная с дня 22 пациенты получали AVP-786-42,63 два раза в день в течение оставшихся 9 недель исследования. Если исследователь сочтет это необходимым, однократное снижение дозы до AVP-786-28 было разрешено после визита 3 и до визита 4 включительно (т.е. от дня 23 до дня 43), и пациент оставался при более низкой дозе исследуемого препарата в течение оставшейся продолжительности исследования. Пациентам, которым требуется коррекция дозы между визитами в рамках исследования, требовался незапланированный визит для оценки безопасности.

2.2. Обсуждение дизайна исследования, включая выбор контрольных групп

Рандомизированный, плацебо-контролируемый, двойной слепой дизайн был

выбран для уменьшения источников смещения, присущих менее контролируемым планам. Используемые оценки безопасности являются стандартными для клинических исследований и в целом признаны надежными, точными и актуальными. Оценочные шкалы, используемые для оценки эффективности, являются хорошо зарекомендовавшими себя инструментами, которые широко используются в клинических исследованиях болезни Альцгеймера.

2.3. Выбор исследуемой популяции

2.3.1. Критерии включения

Для включения в исследование пациенты должны были соответствовать всем следующим критериям:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 50 до 90 лет включительно, на момент предоставления информированного согласия.

2. Диагностика вероятной болезни Альцгеймера в соответствии с критериями рабочих групп Национального института старения - Ассоциации болезни Альцгеймера (NIA-AA) 2011 года. Либо амбулаторные пациенты, либо резиденты дома престарелых или дома престарелых к профессиональным уходом.

3. Пациент должен был иметь клинически значимое умеренное/тяжелое возбуждение во время скрининга и за по меньшей мере 2 недели до рандомизации, которое мешает распорядку дня и для которого, по мнению исследователя, показано назначение лекарственного препарата.

4. Диагноз возбуждения должен был соответствовать предварительному определению возбуждения Международной психогериатрической ассоциации (IPA).

5. Шкала клинического общего впечатления о тяжести заболевания для возбуждения (CGIS-возбуждение) $\geq$ 4 (средней степени тяжести) при скрининге и исходном уровне.

6. Краткий опросник психического состояния (MMSE) - от 6 до 26 (включительно) при скрининге и исходном уровне.

7. У пациента имелась стабильная сердечная, легочная, печеночная и почечная функции.

8. Пациент имел электрокардиограмму (ECG; полученную в течение последнего месяца до рандомизации и оцененную центральным ридером ECG) без клинически значимых изменений.

9. Если женщина детородного возраста должна была практиковать приемлемый с медицинской точки зрения метод контроля рождаемости не менее чем за 1 месяц до рандомизации и продолжала использовать тот же метод в течение всего периода исследования (оральные контрацептивы, гормональный имплантат, гормональный пластырь, внутриматочный устройство, диафрагму и противозачаточный крем или пену, презерватив со спермицидом или воздержание) или быть хирургически стерильным или в постменопаузе.

10. Применение лекарственного препарата для лечения болезни Альцгеймера

(например, донепезил, ривастигмин, галантамин, мемантин) разрешено при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 3 месяцев до рандомизации.

11. Одновременное применение антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI, например, флуоксетин, сертралин, циталопрам), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI, например, венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин), допускалась при условии, что доза оставалась стабильной за по меньшей мере 1 месяц до рандомизации и находилась в пределах инструкции-вкладыша для этого лекарственного препарата. Пароксетин, субстрат CYP2D6, был разрешен при условии, что доза не превышала 10 мг/день.

12. Одновременное применение снотворных средств перед сном (например, эсзопиклон, золпидем, залеплон, тразодон) [до 50 мг/день]) для лечения бессонницы в ночное время было разрешено при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до рандомизации и оставалась стабильной на протяжении всего исследования. Кроме того, одновременное применение бензодиазепинов короткого действия (например, мидазолама, оксазепама, алпразолама в низких дозах) [до 0,5 мг/день]) за поведенческие расстройства было разрешено.

13. Пациенты, одновременно принимавшие разрешенные препараты для лечения возбуждения, вторичной по отношению к болезни Альцгеймера (например, атипичные нейролептики, антидепрессанты, буспирон), имели право на участие при условии, что они получали стабильную дозу в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга и за по меньшей мере 1 месяц до рандомизации.

14. У пациента не должно было быть текущих и значительных симптомов депрессивного расстройства, и он должен был иметь балл < 10 по Корнельской шкале депрессии при деменции (CSDD) при скрининге.

15. У пациента не должно было быть анамнеза или текущих клинических симптомов шизофрении, шизоаффективного расстройства или биполярного расстройства, как это определено в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR).

16. Лицо, осуществляющее уход, должно было быть готово и способно соблюдать процедуры исследования, в том числе не принимать какие-либо запрещенные лекарственные препараты в ходе исследования.

17. Пациент/лицо, осуществляющее уход, должен был быть готов подписать и получить копию ICF пациента/лица, осуществляющего уход, после того, как были полностью объяснены характер и риски участия в исследовании. Допускались пациенты, которые не могли подписать ICF, но могли дать согласие, или уполномоченный представитель пациента согласился на участие (для пациентов, не способных дать согласие).

2.3.2. Критерии исключения

Критерием исключения из исследования считалось любое из следующего:

1. Лицо, осуществляющее уход, не желало или не могло, по мнению исследователя,

соблюдать инструкции по исследованию.

2. У пациента была деменция преимущественно неальцгеймеровского типа (например, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, болезнь Паркинсона, деменция, индуцированная психоактивными веществами).

3. Пациенты с симптомами возбуждения, которые не являлись вторичными по отношению к болезни Альцгеймера (например, вторичными по отношению к боли, другому психическому расстройству или делирию).

4. Пациенты с миастенией (противопоказание для хинидина).

5. Пациенты с полной блокадой сердца, удлинением интервала QTc или пируэтной желудочковой тахикардией в анамнезе.

Скрининг и исходный уровень скорректированного QT по методу Фридериции (QTcF) > 450 мс для мужчин и > 470 мс для женщин на основе центрального обзора, если только не из-за желудочковой стимуляции

Наличие преждевременных желудочковых сокращений (PVC) по оценке центрального ридера и признанию исследователем клинически значимыми

6. Пациенты с любым семейным анамнезом врожденного синдрома удлинения интервала QT.

7. Пациенты с известной гиперчувствительностью к DM, Q, опиатным препаратам (кодеину и т.д.) или любому другому ингредиенту исследуемого препарата.

8. Пациенты с историей аллергии на бензодиазепины (например, лоразепам).

9. Пациенты, которые когда-либо получали DM совместно с Q.

10. Пациенты, которые принимали запрещенные сопутствующие препараты в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что было дольше, до исходного уровня.

11. Пациенты с сопутствующими клинически значимыми или нестабильными системными заболеваниями, которые могут исказить интерпретацию результатов исследования безопасности (например, злокачественные новообразования [за исключением базально-клеточного рака кожи или нелеченного рака предстательной железы], слабо контролируемый диабет, слабо контролируемая артериальная гипертензия, нестабильная легочная недостаточность), почечная или печеночная недостаточность, нестабильная ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия или нестабильная болезнь клапанов сердца). Определенные другие виды неметастатического рака могли быть разрешены. Каждый случай должен был оцениваться индивидуально медицинским монитором.

12. Пациенты, которые в настоящее время участвуют или участвовали в другом интервенционном клиническом исследовании (препаратов или устройств) в течение 30 дней после исходного уровня.

13. Пациенты с постуральным обмороком в анамнезе или любым необъяснимым обмороком в анамнезе (оценивается в каждом конкретном случае) в течение 12 месяцев от исходного уровня.

14. Пациенты с анамнезом злоупотребления наркотиками и/или алкоголем в течение последнего 1 года.

15. Пациенты, у которых во время исследования был определен высокий неизбежный риск падений на основании клинической оценки, проведенной исследователем.

16. Пациенты с признаками серьезного риска суицида при скрининге и на исходном уровне по шкале отслеживания суицидальности Шихана (S-STS), т.е. с баллом 3 или 4 по любому одному вопросу с 2 по 6 или 11 или с баллом 2 или выше по любой из вопросов 1a, с 7 по 10 или 12, или которые, по мнению следователя, представляют серьезную опасность самоубийства.

2.3.3. Отстранение пациентов от терапии или оценки

Пациенты и лица, осуществляющие отказ, были уведомлены устно и в письменной форме в ICF о том, что они имели право выйти из исследования в любое время без ущерба или потери преимуществ, на которые они в противном случае имели право. Исследователь или спонсор мог исключить пациента из исследования в случае интеркуррентного заболевания, нежелательного явления, других причин, касающихся здоровья или благополучия пациента, или в случае отсутствия сотрудничества, несоблюдения, нарушения протокола или иные административные основания. Если пациент не вернулся для запланированного визита, необходимо было приложить все усилия, чтобы связаться с пациентом. Независимо от обстоятельств, необходимо было приложить все усилия для документирования результатов лечения пациента, если это возможно. Исследователь должен был выяснить причину отмены, попросить лицо, осуществляющее уход, вернуть весь неиспользованный исследуемый препарат, и проконсультироваться с пациентом в отношении любых нежелательных явлений.

Кроме того, у пациентов с QTcF > 500 мс (за исключением случаев стимуляции желудочков) или изменение интервала QTcF по сравнению с исходной ECG до введения дозы > 60 мс в любое время после рандомизации исключались из исследования. Значения QTcF оценивали в отношении клинической значимости и записывали.

Пациентам, прекратившим лечение досрочно, было предложено вернуться в клинику для прохождения оценок визита 6 последующего наблюдения в клинику через 30 дней после введения последней дозы исследуемого препарата для выбранных оценок безопасности и эффективности. Кроме того, этим пациентам делали ежедневные телефонные звонки в течение 5 дней подряд после визита ET для оценки их общего самочувствия.

Если пациент отказывался от участия в исследовании, а лицо, осуществляющее уход, отзывало согласие и/или представителя пациента для раскрытия информации в будущем, не проводили никаких дополнительных оценок и не собирали дополнительные данные. Спонсор может сохранить и продолжать использовать любые данные, которые были собраны до такого отзыва согласия. Пациенты, выбывшие из исследования, замене не подлежали.

2.4. Средства лечения

2.4.1. Вводимые средства лечения

Препарат для клинического исследования поставлялся в виде твердых, напечатанных, непрозрачных, голубых, желатиновых капсул (размер 3). Каждая капсула исследуемого препарата содержала 1 из следующего:

- AVP-786-42,63, 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг Q (USP, EP) (обозначается как AVP-786-42,63)
- AVP-786-28, 28 мг d6-DM и 4,9 мг Q (USP, EP) (обозначается как AVP-786-28)
- AVP-786-18, 18 мг d6-DM и 4,9 мг Q (USP, EP) (обозначается как AVP-786-18)
- AVP-786, соответствующий плацебо, с теми же вспомогательными веществами, что и исследуемый препарат (называемый плацебо)

Лекарственные средства доставляли в исследовательский центр в виде двойных слепых индивидуальных блистерных карточек с предварительной маркировкой.

2.4.2. Идентификация исследуемого(ых) препарата(ов)

AVP-786 поставлялся в виде 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг Q (AVP-786-42,63), 28 мг d6-DM и 4,9 мг Q (AVP-786-28) или 18 мг d6-DM и 4,9 мг Q (AVP-786-18) в твердых, напечатанных, непрозрачных, синих, желатиновых капсулах для приема внутрь. Качественный и количественный состав 2 доз AVP-786 и плацебо приведен в таблице 57.

Таблица 57: Состав исследуемого препарата

Ингредиент (количества в мг)	AVP-786-42,63	AVP-786-28	AVP-786-18	Плацебо
d6-декстрометорфана гидробромид	42,63	28,00	18,00	0
Хинидина сульфат USP, EP	4,90	4,90	4,90	0

EP=Европейская фармакопея; USP=Фармакопея США; NF=Национальный формуляр

2.4.3. Способ распределения пациентов по группам лечения

Подходящие пациенты были рандомизированы для получения капсул AVP-786-28, капсул AVP-786-42,63 или соответствующих капсул плацебо в день 1 (исходный уровень) двойным слепым методом в соответствии со схемой рандомизации. Рандомизация была стратифицирована по баллу домена возбуждения/агрессии шкалы NPI - ($\leq$ 6 против > 6), оценка риска падений (нормальный/слабый против умеренный/тяжелый), и одновременный прием антипсихотических препаратов (да или нет). Блокированная рандомизация использовалась для обеспечения баланса лечения в каждой страте. Вероятность получения AVP-786 у пациентов составляла по меньшей мере 60%.

2.4.4. Выбор доз в исследовании

Планируемые дозы AVP-786 для этого исследования изначально составляли d6-DM 28 мг/Q 4,9 мг и d6-DM 18 мг/Q 4,9 мг, далее в данном документе обозначаемые как AVP-786-28 и AVP-786-18 соответственно. Доза AVP-786-28 была достигнута путем

постепенного подбора, начиная с AVP-786-18. В протокол исследования были внесены поправки, чтобы включить дополнительную группу лечения с дозой d6-DM 42,63 мг/Q 4,9 мг (AVP-786-42,63) достигается путем постепенного титрования с помощью AVP-786-28 с использованием того же режима подбора доз.

2.4.5. Выбор и время введения дозы для каждого пациента

Все пациенты получали исследуемый препарат в соответствии с номерами блистерных карточек, присвоенными схемой рандомизации IWRS. Назначенный персонал в каждом исследовательском центре выдавал исследуемый препарат. Исследуемый препарат должен был вводиться пациенту лицом, осуществляющим уход, членом семьи, персоналом дома престарелых или самостоятельно под наблюдением, за исключением применимых дней посещения клиники, когда пациенты должны были вводить свою дозу исследуемого препарата в клинике в присутствии персонала на объекте независимо от времени суток. Пациенты и лица, осуществляющие уход, были проинструктированы о том, что пациент должен принимать исследуемый препарат перорально, запивая водой, примерно каждые 12 часов ± 4 часа (утром и вечером). Время приема пациентом каждой дозы лекарства должно было регистрироваться в дневнике пациента. Во время визитов 2 (день 8) и 2.1 (день 15) лицам, осуществляющим уход, было рекомендовано, чтобы пациент принял утреннюю дозу исследуемого препарата в течение 2 часов до визита в клинику. Пропущенные дозы были отмечены в eCRF. Все исследуемые препараты поставлялись и вводились двойным слепым методом на протяжении всего периода исследования.

Пациенты, начавшие активное лечение, должны были подбираться до их рандомизированной дозы следующим образом:

- Пациенты, рандомизированные для получения AVP-786-28, должны были начинать с AVP-786-18 один раз в день утром и плацебо вечером в течение первых 7 дней исследования. С дня 8 пациенты должны были получать AVP-786-18 два раза в день в течение 14 дней. Начиная с дня 22 пациенты должны были получать AVP-786-28 два раза в день в течение оставшихся 9 недель исследования.
- Пациенты, рандомизированные для получения AVP-786-42,63, должны были начинать с AVP-786-28 один раз в день утром и плацебо вечером в течение первых 7 дней исследования. С дня 8 пациенты должны были получать AVP-786-28 два раза в день в течение 14 дней. Начиная с дня 22 пациенты должны были получать AVP-786-42,63 два раза в день в течение оставшихся 9 недель исследования.

2.4.6. Ослепление

Ослепление должно было поддерживаться путем предоставления капсул с 2 дозами AVP-786 и плацебо, которые были идентичны по внешнему виду. Спонсор, пациенты, лица, осуществляющие уход, исследователи или другой исследовательский персонал не должны были знать о назначенном пациенту лечении.

2.4.7. Предшествующая и сопутствующая терапия

Пациентам не разрешалось принимать какие-либо из запрещенных лекарственных

препаратов, перечисленных в приложении 1 к протоколу, во время исследования или в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до начала введения дозы в день 1. При каждом визите лиц, осуществляющих уход, должны были опрашивать о том, принимал ли пациент какие-либо сопутствующие лекарственные препараты, и, если да, исследователь должен был записывать принятые лекарственные препараты и причины их использования. Лица, осуществляющие уход, были проинструктированы записывать в дневник одновременное использование препаратов спасения (лоразепама). Следует избегать одновременного применения субстратов Р-гликопротеина или пролекарств, действие которых опосредовано метаболитами, продуцируемыми CYP2D6, или, при необходимости, тщательно контролировать их.

2.4.7.1. Разрешенные сопутствующие лекарственные препараты

Лекарственные средства для лечения болезни Альцгеймера (например, донепезил, ривастигмин, галантамин, мемантин) разрешены при введении в стабильных дозах за по меньшей мере 3 месяца до рандомизации; доза этих лекарственных средств должна была оставаться неизменной на протяжении всего исследования. Если была необходима коррекция дозы, новая доза и причина изменения должны быть зарегистрированы.

Применение препаратов для лечения возбуждения, вторичной по отношению к болезни Альцгеймера (например, атипичные антипсихоитические средства, антидепрессанты, буспирон), разрешалось при условии, что пациент принимал стабильную дозу в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга и по меньшей мере 1 месяца до рандомизации и на протяжении всего исследования.

Одновременное применение антидепрессантов, таких как SSRI (например, флуоксетин, сертралин, циталопрам) или SNRI (например, венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин), допускалось при условии, что доза оставалась стабильной за по меньшей мере 1 месяц до рандомизации и находилась в пределах инструкции-вкладыша для этого лекарственного препарата. Пароксетин, субстрат CYP2D6, был разрешен при условии, что доза не превышала 10 мг/день. SSRI, SNRI и пароксетин должны были оставаться стабильными на протяжении всего исследования, если только снижение дозы не считалось необходимым для лечения нежелательного явления.

Пациенты, одновременно принимающие SSRI или SNRI, должны были находиться под наблюдением в отношении выявления серотонинового синдрома, который включает измененное психическое состояние, артериальную гипертензию, беспокойство, миоклонус, гипертермию, гиперрефлексию, потоотделение, озноб и тремор.

Одновременное применение снотворных средств перед сном (например, эсзопиклон, золпидем, залеплон, тразодон) [до 50 мг/день]) для лечения бессонницы в ночное время было разрешено при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до рандомизации и оставалась стабильной на протяжении всего исследования.

Кроме того, одновременное применение бензодиазепинов короткого действия (например, мидазолама, оксазепама, алпразолама в низких дозах) [до 0,5 мг/день]) за

поведенческие расстройства было разрешено.

Все другие бензодиазепины были запрещены, за исключением лоразепама для кратковременного лечения возбуждения. Пациенты, принимавшие лоразепам до включения в исследование, должны были проходить тот же режим лечения, который разрешен в исследовании (до 1,5 мг/день и не более 3 дней в 7-дневный).

2.4.7.2. Средство спасения для симптомов возбуждения

Пациенты могли получать перорально лоразепам в качестве препарата неотложной помощи для краткосрочного лечения симптомов возбуждения, если исследователь сочтет это необходимым. Лоразепам следует вводить в дозе до 1,5 мг/день и не более 3 дней в 7-дневный период. Лица, осуществляющие уход, должны были записывать в дневник одновременное использование лоразепама и напоминать о потенциальном увеличении риска падения при приеме бензодиазепинов.

2.4.7.3. Запрещенные сопутствующие лекарственные препараты

Перечень примеров запрещенных лекарственных препаратов приведен в приложении 1 к протоколу. К ним относятся кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ингибиторы карбоангидразы, амиодарон, циметидин, дилтиазем, верапамил, ингибиторы протеазы (например, саквинавир, ритонавир, атазанавир, индинавир), макролидные антибиотики (например, эритромицин, телитромицин, кларитромицин, диритромицин, рокситромицин), трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, нортриптилин), хинидин, декстрометорфан (безрецептурный и рецептурный), хинин, мефлохин, зверобой, гиперфорин, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, ципротерон, тиоридазин, трифлуоперазин, хлорпромазин, промазин, перфеназин, метотримепразин и флуфеназин.

Ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI) были запрещены на протяжении всего исследования. Пациентам следовало подождать не менее 14 дней после прекращения приема исследуемого препарата, прежде чем начинать прием MAOI.

2.5. Переменные эффективности и безопасности

2.5.1. Оценка эффективности и безопасности и блок-схема

График мероприятий исследования представлен в таблице 59.

Таблица 59: График исследования

Процедура	Визит:	Скрининг [a]	Исходный уровень	Визит 2[a]	Визит 2.1 [a]	Визит 3 [a, s]	Телефонный звонок [a, b,s]	Визит 4 [a, s]	Визит 5[a]	Телефонный звонок [a, b]	Визит 6 [a, d] / ET [c]	Визит последующего наблюдения [c]
	День исследования:	День от -28 до -1	День 1	День 8	День 15	День 22	День 29	День 43	День 64	День 71	День 85	30 дней после введения дозы
	Конец недели исследования:	Неделя от -4 до -1		Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 9	Неделя 10	12 неделя	
Получение подписанной формы информированного согласия		X										
Медицинский анамнез		X										
Изучение приемлемости [e]		X	X									
Рандомизация		X	X					X				
Физикальное и неврологическое обследование		X						X			X	
Основные		X	X [f]	X	X	X		X	X		X [f]	

показатели жизнедеятельности и вес										
ADCS-CGIC-общий		X [g]					X			X	
CGIS-возбуждение	X	X					X			X	
mADCS-CGIC-возбуждение		X [h]					X			X	X
Оценка риска падений (рабочий лист и тест TUG)	X						X [i]			X[i]	
ECG	X [j]	X [k]		X	X		X	X		X	
Нежелательные явления		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Предыдущие и сопутствующие лекарственные препараты, немедикаментозные средства терапии, и немедикаментозные мероприятия при возбуждении	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MMSE	X	X					X			X	
GMHR	X									X	

CMAI	X	X	X	X	X		X	X		X	X
NPI	X[l]	X	X[l]	X[l]	X		X	X		X	
CSDD	X						X			X	
ZBI		X					X			X	
DEMQOL[m]		X					X			X	
ADAS-cog[n]		X					X			X	
PGIC[o]							X			X	
RUD		X					X			X	
ESS[n]		X					X			X	
S-STS	X	X	X	X	X		X	X		X	X
Введение утренней дозы исследуемого препарата в клинике		X	X[p]	X[p]	X		X	X		X	
Биохимический анализ крови, общий анализ крови, и анализ мочи	X[q]				X		X	X		X[q]	
Тест мочи на беременность[r]	X	X					X			X	
Образец крови для ФК анализа							X			X	
Образец крови для анализа CYP2D6		X									
Выдача исследуемого препарата и		X			X		X	X			

дневника пациента											
Изучение и возврат неиспользованного исследуемого препарата и дневника пациента			X[p]	X[p]	X		X	X		X	

ADAS-cog=когнитивная подшкала шкалы оценки болезни Альцгеймера; ADCS-CGIC-общий=Совместное исследование болезни Альцгеймера - общее клиническое впечатление об изменении общего клинического состояния; CGIS-возбуждение=шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания для возбуждения; CMAI=опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда; CSDD=Корнеллская шкала депрессии при деменции; DEMQOL=шкала качества жизни при деменции; ECG=электрокардиограмма; ESS=шкала сонливости Эпворта; ET=досрочное прекращение; GMHR=общий медицинский рейтинг здоровья; mADCS-CGIC-возбуждение=модифицированная шкала совместного исследования болезни Альцгеймера - общее клиническое впечатление об изменениях для возбуждения; MMSE=краткий опросник психического состояния; NPI=невропсихиатрический опросник; PGIC=общее впечатление пациента об изменении, оцененное лицом, осуществляющим уход; ФК=фармакокинетика; RUD=использование ресурсов при деменции; S-STS=шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана; T3=трийодтиронин; T4=тироксин; ТТГ=тиреотропный гормон; TUG=способность ходить; ZBI=опросник Зарита-Бердена

Примечание: когда это возможно, каждый пациент и лицо, осуществляющее уход, должны были иметь шкалы оценок, которые на протяжении всего исследования применялись одними и теми же оценщиками для обеспечения согласованности оценок. Следующие шкалы должны были оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите: CMAI, NPI, mADCS-CGIC-возбуждение и CGIS-возбуждение.

a Визиты исследования имели+/- 3 дня, за исключением скрининга, визита 2 и телефонных звонков. Скрининг, визит 2 и телефонные звонки (исключая последующие телефонные звонки для пациентов с ET) имели+3-дневное окно. Период скрининга мог быть продлен после обсуждения с медицинским монитором и его одобрения.

b Телефонные звонки должны были быть сделаны пациенту/лицу, осуществляющему уход, для сбора нежелательных явлений и запроса сопутствующего приема лекарств.

c Визит ET для пациентов, которые выбыли из исследования до завершения

исследования. Пациенты, прекратившие лечение в исследовании досрочно, получали ежедневные телефонные звонки в течение 5 дней подряд после визита ET, чтобы узнать об их общем самочувствии, и выполнять визит последующего наблюдения через 30 дней после введения последней дозы исследуемого препарата для отдельных оценок безопасности и эффективности.

d Пациенты, которые не перешли на дополнительное исследование (исследование 15-AVP-786-303), получили контрольный звонок по телефону через 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

e Для каждого пациента была заполнена форма соответствия протоколу.

f Вес должен был измеряться только во время исходного визита и визита 6.

g Рабочий лист оценки исходного ADCS-CGIC-общий должен был быть заполнен для записи исходной информации для оценки изменений при визитах 4 и 6.

h Рабой лист оценки исходного ADCS-CGIC-общий должен был быть заполнен для записи исходной информации для оценки изменений при визитах 4 и 6.

i Для оценки риска падений во время визитов 4 и 6 должен был выполняться только тест TUG.

j ECG должна была быть выполнена в трех повторностях во время визита скрининга.

k ECG должна была выполняться до и после введения дозы.

l Только домен возбуждения/агрессии по шкале NPI должен был быть назначен во время визита скрининга, визита 2 и визита 2.1.

m Версия прокси должна была быть оценена лицом, осуществляющим уход. Версия без прокси должна была оцениваться только пациентами с баллом по шкале MMSE $\geq$ 10 при исходном уровне.

n ADAS-cog и ESS должны были оценивать только пациенты с баллом по шкале MMSE $\geq$ 10 при исходном уровне.

o PGIC должен был быть оценен лицом, осуществляющим уход.

p Утренняя доза исследуемого препарата могла быть введена дома, если визит должен был состояться в течение 2 часов после введения; время введения дозы должно быть отмечено пациентом/лицом, осуществляющим уход. Карту-блистер и дневник пациента следовало принести в клинику и вернуть пациенту/лицу, осуществляющему уход, после проверки на комплаентность.

q Функциональные тесты щитовидной железы (TSH и рефлекторные T3 и T4, если уровень TSH был аномальным) должны были быть выполнены во время визита скрининга. Тест на гликозилированный гемоглобин (HbA1c) должен был быть выполнен во время визита скрининга и визита 6.

r Для субъектов женского пола с возможностью деторождения выполняют тест на беременность по сыворотке крови или моче

s Однократное снижение дозы разрешалось после визита 3 (неделя 3) до визита 4 (неделя 6) включительно, т.е. от дня 23 до дня 43. Пациентам пришлось вернуться в

клинику для незапланированного визита для оценки безопасности.

2.5.1.1. Конечные точки эффективности

Конечные точки эффективности включали утвержденные шкалы и опросники для оценки изменений в поведении, связанных с ажитацией, депрессией, когнитивной дисфункцией, качеством жизни (QOL) и стрессом лиц, осуществляющих уход. когда это возможно, каждый пациент и лицо, осуществляющее уход, должны были иметь шкалы оценок, которые на протяжении всего исследования применялись одними и теми же оценщиками для обеспечения согласованности оценок. Следующие шкалы должны были применяться одним и тем же оценщиком при каждом визите: опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), NPI, модифицированная шкала кооперативного исследования болезни Альцгеймера - общее клиническое впечатление об изменениях для возбуждения (mADCS-CGIC-возбуждение) и балл CGIS-возбуждение.

2.5.1.1.1. Первичные оценки эффективности

Первичной конечной точкой эффективности было изменение составных баллов по шкале CMAI (общего балла по шкале CMAI) по сравнению с исходным уровнем до недели 12 (день 85). CMAI (расширенная версия) использовался для оценки частоты проявлений видов возбужденного поведения у пожилых людей. Он состоит из 29 видов возбужденного поведения, которые далее подразделяются на отдельные синдромы возбуждения, также известные как факторы возбуждения CMAI. Эти отчетливые синдромы возбуждения включают: Агрессивное поведение, физически неагрессивное поведение и поведение при вербальном возбуждении. Баллы по 3 параметрам или подшкалам CMAI на основе факторной структуры, описанной Rabinowitz J, Davidson M, De DPP, Katz I, Brodaty H, Cohen-Mansfield J. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. American Journal of Geriatric Psychiatry. 2005;13(11):991-998 , и описаны в других разделах данного документа, также оценивались как вторичные конечные точки эффективности.

Каждый из 29 пунктов оценивается по 7-балльной шкале частоты (1=никогда, 2=реже, чем раз в неделю, но все же происходит, 3=один раз или два раза в неделю, 4=несколько раз в неделю, 5=один или два раза в день, 6=несколько раз в день, 7=несколько раз в час). Оценки основаны на 2 неделях, предшествующих оценке CMAI; снижение показателей CMAI указывает на улучшение частоты возбужденного поведения. Общий балл по шкале CMAI рассчитывается как сумма оценок по всем 29 пунктам и находится в диапазоне от 29 до 203.

CMAI оценивали при скрининге (от дня -28 до дня-1), исходном уровне (день 1), в день 8 (визит 2), в день 15 (визите 2.1), в день 22 (визите 3), в день 43 (визите 4), в день 64 (визите 5) и на неделе 12 (визит 6), и при визите последующего наблюдения (для пациентов с ET; таблица 59). Шкала CMAI должна была оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите.

2.5.1.1.2. Ключевые вторичные оценки эффективности

Ключевыми вторичными конечными точками эффективности были балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение на неделе 12 и изменение балла CGIS-возбуждение по сравнению с исходным уровнем на неделе 12:

• **mADCS-CGIC-возбуждение**: mADCS-CGIC-возбуждение является модификацией стандартного инструмента совместного исследования болезни Альцгеймера и общего клинического впечатления об изменениях (ADCS-CGIC) для лучшей оценки аспектов, имеющих отношение к изучению возбуждения при болезни Альцгеймера. Он содержит вопросы, связанные с возбуждением, и оценку впечатления клинициста об изменении, сосредоточенную конкретно на возбуждении. Первоначально он был разработан для исследования циталопрама по изучению возбуждения при болезни Альцгеймера (CitAD) и использует полуструктурированный опросник как пациента, так и лица, осуществляющего уход, для определения исходного уровня тяжести возбуждения. Последующие оценки оценивают изменения по сравнению с исходным уровнем и также используют полуструктурированный опросник о возбуждении как пациента, так и лица, осуществляющего уход. Шкала mADCS-CGIC-возбуждение должна была оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите.

• **CGIS-возбуждение**: Он представляет собой оцениваемую наблюдателем шкалу, которая измеряет тяжесть заболевания и является одним из наиболее широко используемых инструментов краткой оценки в психиатрических исследованиях. Версия CGIS для подразделения ранней клинической оценки лекарственных средств (ECDEU) является наиболее широко используемым форматом этого проверенного инструмента и требует, чтобы клиницист оценивал пациента по сравнению с его прошлым опытом работы с другими пациентами с таким же диагнозом, с дополнительной информацией или без нее. Шкала CGIS представляет собой 7-балльную (1-7) шкалу (1=нормальный, совсем не больной; 7=среди наиболее тяжелобольных пациентов) и оценивает тяжесть возбуждения в этом исследовании. Шкала CGIS-возбуждение должна была оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите.

2.5.1.1.3. Другие вторичные оценки эффективности

Другими вторичными конечными точками эффективности были балл домена шкалы NPI - возбуждение/агрессия и балл дистресса лица, осуществляющего уход, балл домена аберрантного двигательного поведения шкалы NPI, опросник Зарита-Бердена (ZBI), балл домена раздражительности/лабильности шкалы NPI, общее впечатление пациента об изменениях (PGIC), качество жизни при деменции (DEMQOL), CSDD, использование ресурсов при деменции (RUD), общий балл NPI, ADCS-CGIC-общий, когнитивная подшкала для оценки болезни Альцгеймера (ADAS- cog) и общий медицинский рейтинг здоровья (GMHR):

• **Балл домена возбуждения/агрессии** по шкале NPI и балл дистресса лицом, осуществляющим уход: NPI является утвержденным клиническим инструментом для оценки психопатологии при различных заболеваниях, включая деменцию. NPI представляет собой ретроспективное интервью с лицами, осуществляющими уход,

охватывающее 12 доменов нейропсихиатрических симптомов: бред, галлюцинации, возбуждение/агрессия, депрессия/дисфория, тревога, восторг/эйфория, апатия/безразличие, расторможенность, раздражительность/лабильность, аберрантное двигательное поведение, нарушения сна и поведения в ночное время и расстройства аппетита/пищевого поведения. Опросник по сценарию NPI включает в себя составной контрольный вопрос для каждой области симптомов, за которым следует список вопросов о поведении, характерном для домена, который задается при получении положительного ответа на контрольный вопрос. Нейропсихиатрические проявления в домене оцениваются лицом, осуществляющим уход, в совокупности как по частоте (от 1 до 4), так и по тяжести (от 1 до 3), что дает составной балл домена симптомов (частота × тяжесть). Шкалы оценки частоты и серьезности определили опорные точки для повышения надежности ответов лиц, осуществляющих уход. Дистресс лица, осуществляющего уход, оценивается для каждого положительного домена нейропсихиатрических симптомов по шкале, привязанной к баллам от 0 (совсем не доставляет беспокойства) до 5 (чрезвычайно беспокоит). Домены NPI обычно оцениваются по поведению в течение предшествующих 4 недель, но могут быть изменены в соответствии с потребностями исследования; в этом исследовании период припоминания составил 2 недели для всех визитов. Версия NPI для домов престарелых (NPI-NH) использовался для пациентов из стационарных учреждений или учреждений престарелых. Вопросы в NPI-NH были перефразированы для профессиональных лиц, осуществляющих уход, которые могли не знать пациентов до начала болезни; тем не менее, общие домены инструментов и оценка были идентичны NPI, за исключением раздела «Дистресс лица, осуществляющего уход», который был заменен профессиональным нарушением в версии NPI-NH. Шкала NPI должна была оцениваться одним и тем же оценщиком при каждом визите. Домена возбуждения/агрессии в NPI оценивали как часть общего балла NPI.

• **NPI - балл домена аберрантного двигательного поведения** (см. выше).

• **ZBI**: Это шкала из 22 пунктов, используемая для оценки влияния инвалидности пациента на жизнь лица, осуществляющего уход. Он предназначен для отражения бремени, с которым сталкиваются лица, осуществляющие уход за больными деменцией, и может быть либо заполнен лицом, осуществляющим уход, либо проведен в форме опросника. Это наиболее часто используемая шкала для измерения бремени у лиц, ухаживающих за пациентами с деменцией, а также другими заболеваниями. Было показано, что ZBI обладает высокой внутренней надежностью с расчетным коэффициентом альфа Кронбаха, равным 0,88 и 0,91, и надежностью повторного тестирования, равной 0,71. Достоверность оценивалась путем сопоставления общего балла с единым глобальным рейтингом бремени. (r=0,71) По каждому пункту шкалы лицо, осуществляющее уход, должно указать, как часто он чувствовал себя так (никогда, редко, иногда, довольно часто или почти всегда). Балл варьируется от 0 до 88 и определяется путем сложения пронумерованных ответов на отдельные вопросы. Более высокие баллы указывают на больший дистресс у лица, осуществляющего уход.

• **NPI - домен раздражительности/лабильности** (см. выше).

• **PGIC**: Это 7-балльная (1-7) шкала, используемая для оценки ответа на лечение, и она оценивается как: очень значительное улучшение, значительное улучшение, минимальное улучшение, отсутствие изменений, минимальное ухудшение, гораздо худшее или очень сильное ухудшение.

• **DEMQOL**: Это шкала, используемая для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с деменцией и лиц, осуществляющих уход за ними. Существует 2 версии DEMQOL: версия из 28 пунктов (оценивается пациентом) и версия из 31 пункта (DEMQOL-прокси, оценивается лицом, осуществляющим уход). Для оценки пациентов (и лиц, осуществляющих уход за ними) с деменцией от легкой до умеренной степени тяжести (MMSE $\geq$ 10) рекомендуется использовать как версию с 28 пунктами, так и версию с 31 пунктом. Для пациентов с тяжелой деменцией используется только DEMQOL-прокси (назначается лицу, осуществляющему уход).

• **CSDD**: Эта шкала была специально разработан для оценки признаков и симптомов большой депрессии у пациентов с деменцией. Поскольку некоторые из этих пациентов могут давать недостоверные отчеты, CSDD использует всесторонний подход к опросу, который получает информацию от пациента и лица, осуществляющего уход. Информация выявляется посредством 2 полуструктурированных интервью, интервью с лицом, осуществляющим уход, и интервью с пациентом. Интервью сосредоточено на депрессивных симптомах и признаках, возникающих в течение недели, предшествующей оценке. Каждый элемент оценивается по тяжести по шкале от 0 до 2 (0=отсутствует, 1=легкая или промежуточная, 2=тяжелая). Баллы за элементы добавляются. Баллы выше 10 указывают на вероятную большую депрессию, баллы выше 18 указывают на определенную большую депрессию, а баллы ниже 6, как правило, связаны с отсутствием выраженной депрессивной симптоматики.

• **RUD**: RUD используется для расчета расходов на здравоохранение, связанных с деменцией. Он оценивает использование пациентами с деменцией формальных и неформальных ресурсов здравоохранения, включая госпитализации и визиты к врачу, помощь в проживании и время, затрачиваемое непрофессиональными лицами, осуществляющими уход. В контексте клинических испытаний RUD часто используется для определения экономической эффективности новых фармацевтических препаратов. RUD проводится как полуструктурированный опросник с основным лицом, осуществляющим уход пациента, и состоит из 2 разделов; один сосредотачивается на воздействии лица, осуществляющего уход (потеря работы и свободного времени лица, осуществляющего уход), а другой - на использовании пациентом ресурсов здравоохранения. Общие затраты на здравоохранение, связанные с деменцией пациента, можно оценить путем умножения количества использованных единиц (например, часов работы сиделки, визитов к врачу, ночей в общежитии) на соответствующий вектор цены за единицу.

• **Общий балл по шкале NPI** (см. выше).

• **ADCS-CGIC-общий**: Эта шкала должна предоставить средства для надежной оценки изменений по сравнению с исходным уровнем глобальной функции в пределах временных рамок клинического испытания. В отличие от целевой шкалы симптомов, ADCS-CGIC-общий учитывает общую функцию пациента в области когнитивной, поведенческой и функциональной активности. Опираясь на информацию, полученную в ходе полуструктурированного интервью пациента и лица, осуществляющего уход, ADCS-CGIC-общий фокусируется на наблюдениях клинициста за изменениями когнитивных, функциональных и поведенческих показателей пациента с начала исследования. После того, как исходный уровень тяжести установлен, оценка изменений во время последующих посещений основывается на информации, полученной в ходе интервью с пациентом и лицом, осуществляющим уход. ADCS-CGIC-общий оценивается как заметное улучшение, умеренное улучшение, минимальное улучшение, отсутствие изменений, минимальное ухудшение, умеренное ухудшение или заметное ухудшение.

• **ADAS-cog**: ADAS был разработан для оценки характеристик когнитивной и некогнитивной поведенческой дисфункции у пациентов с болезнью Альцгеймера. Когнитивная подшкала (ADAS-cog) состоит из 11 подсовокупностей, связанных с памятью, практикой и языком. ADAS-cog оценивался для пациентов с баллом по шкале MMSE $\geq$ 10 при исходном визите.

• **GMHR**: Это глобальная клиническая оценка медицинского здоровья, предназначенный для количественной оценки в одном числе (от 1 до 4) тяжести общего сопутствующего заболевания у пациента с деменцией. Оценка 1=плохо, 2=удовлетворительно, 3=хорошо и 4=отлично или очень хорошо.

2.5.1.2. Конечные точки для анализа безопасности

Оцениваемыми конечными точками безопасности были нежелательные явления, возникшие при лечении (TEAE), физикальное и неврологическое обследование, показатели жизнедеятельности, клинические лабораторные тесты, ECG, S-STS, MMSE, тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени (TUG) и шкала сонливости Эпворта (ESS).

2.5.1.2.1. Оценки безопасности

2.5.1.2.1.1. Нежелательные явления

Лиц, осуществляющих уход, опрашивали относительно нежелательных явлений при каждом визите в клинику после визита скрининга (таблица 59) и во время телефонных звонков по безопасности в дни 29 и 71. Все сообщения о нежелательных явлениях должны были быть оценены и зарегистрированы. Любое нежелательное явление, о котором впервые сообщалось после приема последней дозы исследуемого препарата и в течение 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата, подлежало наблюдению в течение 30 дней.

Тяжесть каждого нежелательного явления оценивалась по 3-балльной шкале (легкая, умеренная или тяжелая) и подробно сообщалась, как указано в eCRF. Связь каждого нежелательного явления с исследуемым препаратом была определена

исследователем как несвязанная, маловероятно связанная, возможно связанная или связанная.

2.5.1.2.1.2. Физикальные и неврологические обследования

Физикальное и неврологическое обследование должны были проводиться в моменты времени, указанные в таблице 59. Физическое обследование включало оценку головы, глаз, ушей, носа, горла, лимфатических узлов, кожи, конечностей, дыхательной, желудочно-кишечной, костно-мышечной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Неврологическое обследование включало оценку психического состояния, черепно-мозговых нервов, двигательной системы, рефлексов, координации, походки и положения, а также сенсорной системы. Физикальное и неврологическое обследование каждый раз проводил один и тот же человек, когда это было возможно. Любые клинически значимые изменения результатов физикального и неврологического осмотра относительно скринингового обследования регистрировались как нежелательные явления.

2.5.1.2.1.3. Показатели жизнедеятельности

Ортостатические измерения артериального давления (BP) и частоты сердечных сокращений (HR) должны были выполняться при всех визитах в клинику. BP и HR в положении лежа на спине измеряли после того, как пациент отдохнул не менее 5 минут в положении лежа на спине. Каждое измерение должно быть выполнено дважды в одном и том же положении и записано. После измерения BP и HR в положении лежа пациент должен был стоять неподвижно до 3 минут, и однократное измерение BP и HR в положении стоя должно было быть зарегистрировано в течение этих 3 минут стояния.

Частоту дыхания (вдохов/минуту) и температуру тела (°F) оценивали во время всех визитов в клинику. Вес должен был быть зарегистрирован при исходном уровне (день 1) и на неделе 12 (визит 6).

2.5.1.2.1.4. Клинические лабораторные тесты

Следующие клинико-лабораторные оценки должны были быть выполнены в моменты времени, указанные в таблице 59:

• Биохимический анализ крови (кальций, магний, фосфор, глюкоза, натрий, калий, хлориды, углекислый газ, азот мочевины крови [BUN], сывороточный креатинин, мочевая кислота, альбумин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа [LDH], аспартатаминотрансфераза [AST; ранее называемая глутаминовая щавелевоуксусная трансаминаза сыворотки], аланинаминотрансфераза [ALT; ранее называемая /глутаминовая пировиноградная трансаминаза сыворотки], креатинкиназа [CK], гамма-глутамилтрансфераза [GGT], триглицериды, общий белок и общий холестерин)

• Общий анализ крови (количество эритроцитов [RBC], гемоглобин, гематокрит, лейкоциты [WBC] количество нейтрофилов, палочек, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, количество тромбоцитов и морфология)

• Анализ мочи (pH, удельный вес, белок, глюкоза, кетоны, кровь, лейкоцитарная эстераза, нитраты и микроскопия)

• Анализы функции щитовидной железы (тиреотропный гормон [TSH], и

рефлекторный трийодтиронин [T3] и тироксин [T4] если уровень TSH не соответствовал норме) только на скрининговом визите

• Только анализ гликозилированного гемоглобина (HbA1c во время визита скрининга и визита 6)

Медицинский монитор мог потребовать от любых пациентов с клинически значимыми аномальными результатами лабораторных анализов пройти повторный тест через 1 неделю или раньше, если это показано с медицинской точки зрения. Клинически значимые лабораторные отклонения могли быть основанием для исключения из исследования.

2.5.1.2.1.5. Электрокардиограммы

ECG в 12 отведениях в покое выполняли в моменты времени, указанные в таблице 59. При скрининге ECG должна была быть выполнена в трех повторностях. При исходном уровне (день 1) должны были быть выполнены 2 ECG; один до введения дозы исследуемого препарата и один через 2-3 часа после введения дозы. Оборудование для ECG предоставлялось центральным ридером. Данные ECG записывались в исследовательском центре и включали в себя общие данные, HR (удары/минута), комплекс QRS, и интервалы и PR и QTc (миллисекунды). Результаты следовало предоставлять исследователям центральным ридером в течение 24 часов.

2.5.1.2.2. Шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана

S-STS представляет собой проспективную шкалу, которая оценивает суицидальные мысли и поведение, возникающие при лечении, и был оценен во временные точки, указанные в таблице 59. Любое изменение в баллах S-STS, указывающее на наличие суицидальных наклонностей, должно было оцениваться исследователем и сообщаться медицинскому монитору.

2.5.1.2.3. Краткий опросник психического состояния

MMSE представляет собой краткий опросник из 30 баллов, который используется для скрининга когнитивных нарушений и должен оцениваться в моменты времени, указанные в таблице 59.

2.5.1.2.4. Тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени

Тест TUG измеряет время (в секундах), необходимое человеку, чтобы встать со стандартного кресла, пройти 3 метра, повернуться, вернуться к стулу и сесть; тест следовало оценивать в моменты времени, указанные в таблице 59.

2.5.1.2.5. Шкала сонливости Эпворта

ESS представляет собой опросник из 8 пунктов, который используется для измерения сонливости путем оценки вероятности засыпания в 8 различных ситуациях, в которых большинство людей участвуют в течение дня. Вопросы оцениваются по 4-балльной шкале (от 0 до 3), где 0=никогда бы не задремал, 1=незначительная вероятность задремать, 2=умеренная вероятность задремать, и 3=высокая вероятность задремать. Сумма баллов от 0 до 9 считается нормой. Тест должен был оцениваться в моменты времени, указанные в таблице 59.

2.5.1.3. Фармакокинетические оценки

В день 43 (визит 4) и на неделе 12 (визит 6) у пациентов брали образец крови между 0 и 3 часами после утренней дозы исследуемого препарата для анализа уровней d6-DM, метаболитов d6-DM и Q. Регистрировали время, когда пациенту вводили дозу исследуемого препарата, и время взятия крови. Образцы плазмы крови отделяли центрифугированием, а затем замораживали при температуре -20°C до анализа аналитическом блоке.

2.6. Статистические методы, запланированные в протоколе, и определение размера выборки

2.6.1. Статистические и аналитические планы

Ключевые детали приведены ниже.

2.6.1.1. Популяции для анализа

Поскольку поправка 4 к протоколу, добавляющая когорту AVP-786-42,63, существенно изменила дизайн исследования, пациенты были разделены на 2 отдельные когорты: когорта 1 включала всех пациентов, рандомизированных до внесения поправки 4, а когорта 2 включала всех пациентов, рандомизированных после внесения поправки 4. Большинство анализов было выполнено у всех пациентов (объединенные когорты 1 и 2) и отдельно только в когорте 2. Определения и статистический анализ, включая определения наборов данных ниже, были применены к 2 наборам анализов таким же образом.

Было 3 популяции для анализа: безопасности, намеренного лечения (ITT) и модифицированного намеренного лечения (mITT), которые определены ниже.

• В группу **безопасности** входят все пациенты, получившие по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата. Популяция для анализа безопасности использовалась для всех анализов данных по безопасности. Пациентов включали в группу лечения на основании фактического лечения.

• **Популяция ITT** включает всех пациентов, которые были рандомизированы в период двойного слепого лечения. Популяцию ITT использовали для анализа чувствительности. Пациенты были включены в группу лечения, в которую они были рандомизированы, независимо от полученного лечения.

• **Популяция mITT** включает всех пациентов, рандомизированных в период двойного слепого лечения, которые получили по меньшей мере 1 дозу двойного слепого исследуемого препарата и имели исходную и по меньшей мере одну итоговую оценку CMAI после исходного уровня. Популяция mITT использовалась для всех анализов эффективности.

2.6.1.2. Эффективность

2.6.1.2.1. Способы анализ первичных конечных точек эффективности

2.6.1.2.1.1. Первичный анализ

Первичную конечную точку эффективности (изменение общего балла CMAI от исходного уровня до недели 12) анализировали с использованием анализа повторных измерений смешанной модели на основе правдоподобия (MMRM). Эта модель была

запущена на популяции mITT с использованием данных наблюдений.

Модель MMRM включала термины для лечения, когорты, визита, взаимодействия лечения и визит, исходного общего балла по шкале CMAI, взаимодействия исходного уровня и визита, исходного уровня NPI-возбуждение/агрессия (≤ 6 против > 6), оценки риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), одновременный прием антипсихотических препаратов (да или нет).

Использовалась неструктурированная ковариационная матрица. Если были проблемы со сходимостью, то использование авторегрессии первого порядка (AR1) и/или необходимо было учитывать ковариационные матрицы составной симметрии (CS), и в качестве первичного анализа использовалась первая ковариационная структура, сходящаяся к наилучшему соответствию.

Оценки модели (разница в лечении и ее 95% доверительный интервал [CI]) сообщается в дополнение к p-значению. Контроль частоты ошибок при множественном сравнении на уровне семейства (FWE) указан в другом месте настоящего документа.

2.6.1.2.1.2. Множественность

FWE контролировали путем тестирования разницы между средним лечебным эффектом AVP-786-28 и AVP-786-42,63 по сравнению с плацебо, сначала на значительном уровне 2-сторонняя α=0,05. Если этот глобальный тест был значимым, а оцениваемая разница в лечении была в прогнозируемом направлении в пользу активного лечения, то сравнения для каждой группы лечения (AVP-786-28 и AVP-786-42,63) с плацебо должны были выполняться при 2-стороннем уровне α=0,05. Для первичных сравнений конечных точек эффективности (семейство 1) сравнение групп лечения является значимым при 2-стороннем уровне α=0,05 FWE, если и глобальный тест, и тест сравнения этой группы значимы при 2-стороннем уровне α=0,05. Если общий тест и сравнение для каждой группы AVP-786 с плацебо были значимыми при 2-стороннем α=0,05, затем ту же процедуру нужно было повторить для сравнения первой ключевой вторичной конечной точки эффективности (mADCS-CGIC-возбуждение) (семейство 2) при 2-стороннем уровне α=0,05. Если общий тест и сравнение для каждой группы AVP-786 с плацебо были значимыми при 2-стороннем α=0,05, затем ту же процедуру нужно было повторить для сравнения вторичной ключевой вторичной конечной точки эффективности (CGIS-возбуждение) (семейство 3) при 2-стороннем уровне α=0,05.

2.6.1.2.1.3. Анализ чувствительности

MMRM предполагает, что данные отсутствуют случайным образом (MAR), что является разумным предположением в лонгитюдных клинических исследованиях. Однако никогда нельзя исключать возможность «неслучайного отсутствия» (MNAR) данных. В качестве анализа чувствительности для предположения MAR были проведены анализы для MNAR с использованием смешанных моделей шаблонов (PMM), основанных на множественном вменении (MI) со смешанными механизмами отсутствующих данных, для исследования профиля ответа пациентов, выбывших из исследования, по последней причине выбывания в рамках механизма MNAR для следующие 2 сценария:

1. Причины выбывания из-за неблагоприятного события, как MNAR

2. Все вывывания как MNAR

2.6.1.2.2. Вторичный анализ эффективности

Описанный выше MMRM использовался для анализа вторичных конечных точек эффективности (за исключением RUD и GMHR) для популяции mITT. Обратите внимание, что необработанная оценка при посещениях после исходного уровня для баллов mADCS-CGIC-возбуждение, ADCS-CGIC-общий и PGIC отличается от соответствующих исходных показателей. При анализе этих конечных точек в качестве ковариации использовался исходный общий балл по шкале CMAI.

Анализ чувствительности, описанный выше для первичной конечной точки, был также выполнен для вторичных конечных точек. Дополнительный анализ чувствительности был проведен в отношении изменения общего балла по шкале CMAI по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 с использованием анализа ковариации (ANCOVA) в популяции mITT. В модель включены факторы лечения, исходный NPI - возбуждение/агрессия (≤ 6 против > 6), оценка риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), одновременное применение антипсихотических препаратов (да или нет) и исходный общий балл CMAI в качестве ковариант. Отсутствующие данные были заполнены на стадии исследования с использованием метода переноса последнего наблюдения (LOCF) и подход на основе переноса наихудшего наблюдения (WOCF) + LOCF. В подходе WOCF+LOCF значения, отсутствующие из-за недостаточной эффективности, были условно рассчитаны WOCF, а значения, отсутствующие по какой-либо другой причине, были рассчитаны LOCF. Сводная статистика, включая изменение и процентное изменение по сравнению с базовым уровнем, оценки модели (метод наименьших квадратов [LS] средняя разница, 95% CI и p-значение) и стандартная величина эффекта (SES) сообщаются в дополнение к p-значению.

Наконец, первичная конечная точка была проанализирована с использованием популяции ITT в моделях MMRM и ANCOVA, описанных выше для популяции mITT.

2.6.1.2.2.1. Анализ ответов

Количество и процент пациентов с благоприятным ответом на лечение согласно общему баллу по шкале CMAI и баллу домена NPI - возбуждение/агрессия были суммированы с использованием популяции mITT. Для классификации ответивших пациентов использовались следующие категории:

- Ответ: Пациенты со снижением общего балла по шкале CMAI на 30%.
- Ответ: Пациенты со снижением общего балла по шкале CMAI на 50%.
- Ответ: Пациенты со снижением балла домена возбуждение/агрессия по шкале NPI на 30%.
- Ответ: Пациенты со снижением балла домена возбуждение/агрессия по шкале NPI на 50%.
- Ответ: Пациенты с баллом 1 или 2 (заметное улучшение или умеренное улучшение) в mADCS-CGIC-возбуждение.

• Ответ: Пациенты с оценкой 1 или 2 (значительное улучшение или значительное улучшение) в PGIC.

Количество и процент ответов предоставляются по группам лечения. Эффекты лечения тестировались с использованием модели общего оценочного уравнения (GEE) с теми же эффектами, что и в модели MMRM.

2.6.1.2.2.2. Использование ресурсов при деменции и общий медицинский рейтинг здоровья

Описательный анализ переменных RUD предоставляется на исходном уровне, на неделе 6 и неделе 12. Описательный анализ переменной GMHR будет предоставлен на исходном уровне (скрининговый визит) и на неделе 12.

2.6.1.2.3. Анализы подгрупп

Из-за возможных небольших размеров выборки первичная конечная точка эффективности была проанализирована для следующих подгрупп с использованием модели ANCOVA с отсутствующими данными, условно исчисленными LOCF, для оценки потенциального дифференциального эффекта лечения. Были проанализированы следующие подгруппы:

1. Базовое использование психотропных препаратов на основе статуса субстрата CYP2D6. Лекарствами, которые являются основными субстратами CYP2D6, которые можно было учитывать в этом анализе, были арипипразол, рисперидон, дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин, миртазапин, пароксетин и венлафаксин.

2. Базовое использование бета-блокаторов в зависимости от статуса субстрата CYP2D6. Лекарствами, которые являются основными субстратами CYP2D6, которые можно было учитывать в этом анализе, были карведилол, метопролол, пропранолол и тимолол.

3. Пациенты с ажитацией фактора 1 CMAI, определяемые как пациенты, которые соответствовали требованиям включения в протокол для оценки по шкале CGIS-возбуждение ≥ 4 и критериям возбужденного состояния агрессивного поведения фактора 1 CMAI (руководство CMAI) при скрининге и исходном уровне. В соответствии с руководством CMAI возбужденное состояние по фактору 1 определялось как удовлетворяющее одному из следующих условий:

≥ 1 вида агрессивного поведения, возникающего несколько раз в неделю (балл 4 или выше), или

≥ 2 видов агрессивного поведения, возникающего один или два раза в неделю (балл 3 или выше), или

≥ 3 видов агрессивного поведения, возникающего реже одного раза в неделю (балл 2 или выше).

4. Пациенты, не принимавшие нейролептики на исходном уровне.

5. Дополнительные подгруппы. Дополнительные анализы подгрупп, таких как возрастная группа, пол и исходные факторы стратификации, могли быть выполнены для первичной конечной точки эффективности, если это считалось важным и позволял размер

выборки.

2.6.1.3. Безопасность

Описательная статистика и списки пациентов представлены для оценки безопасности, включая TEAE, клинические лабораторные оценки, ECG, показатели жизненно важных функций, физические и неврологические обследования, S-STS, MMSE, тест TUG и ESS. Все анализы безопасности будут завершены в группе безопасности.

2.6.2. Определение размера выборки

Расчет мощности выполняли, предполагая нормальное распределение первичной конечной точки эффективности. Для этого 12-недельного исследования величина лечебного эффекта (AVP-786 по сравнению с плацебо) была принята равной -0,42. Размер выборки 140/группа планировалось обеспечить 90% мощности с 2-сторонним α=0,05, допуская отсев и неоцениваемую долю в 15% во время исследования.

Поправка к протоколу 4 добавила вторую группу активного лечения (AVP-786-42,63) со 140 дополнительными пациентами, тогда как примерно 100 пациентов уже были зарегистрированы (50 AVP-786-28/4,9 пациентов и 50 пациентов плацебо) в исследовании. Чтобы сохранить приблизительно 60% вероятность того, что поступающий пациент получит активное лекарство, размер выборки для группы лечения плацебо был изменен до 190. В целом, общий размер выборки из 470 пациентов должен был включать по 140 пациентов в группах AVP-786-28 и AVP-786-42,63 и 190 пациентов в группе плацебо. Этот размер выборки обеспечит примерно 90% мощности для определения размера эффекта лечения -0,42 между AVP-786-42,63 и группой одновременного лечения плацебо.

3. Исследуемые пациенты

3.1. Распределение пациентов

Из 925 пациентов, прошедших скрининг для исследования, 522 (56,4%) пациента были рандомизированы для лечения (таблица 60). Наиболее распространенной причиной неудачи скрининга было несоответствие критериям приемлемости (314 пациентов, прошедших скрининг, 33,9%), другие (47 пациентов, 5,1%), и отозвали согласие (32 пациента, 3,5%).

Из 522 пациентов, рандомизированных для лечения, 521 пациент получил по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата; 1 пациент в группе AVP-42,63 прекратил исследование из-за отклонения от протокола (у него не было оценки CSDD на исходном уровне) до начала лечения.

Большинство пациентов завершили исследование (87,9%). Всего 63 пациентов (12,1%) досрочно выбыл из исследования. Наиболее частыми причинами досрочного прекращения лечения в целом были отказ пациента от участия со стороны родителя или лица, осуществляющего уход (3,3%), TEAE (2,7%), и отказ пациента (2,1%). Более высокий процент пациентов в группе AVP-786-28, досрочно прекративших участие в исследовании, по сравнению с группами плацебо и AVP-786-42,63. (8,6%, 19,9% и 9,3% для групп плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно).

Таблица 60: Общее распределение пациентов (все пациенты)

	Плацебо (N=210) n (%)	AVP-786-28 (N=151) n (%)	AVP-786-42,63 (N=161) n (%)	Все пациенты (N=925) n (%)
Пациенты, подвергнутые скринингу	-	-	-	925
Лица, не прошедшие скрининг	-	-	-	403 (43,6)
Нежелательное явление	-	-	-	4 (0,4)
Соответствует критерию включения/исключения	-	-	-	314 (33,9)
Утерян контакт для последующего наблюдения	-	-	-	6 (0,6)
Отзыв согласия	-	-	-	32 (3,5)
Другое	-	-	-	47 (5,1)
Рандомизированные пациенты	210	151	161	522
Рандомизированные пациенты, не получавшие исследуемый препарат	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Завершили исследование	192 (91,4)	121 (80,1)	146 (90,7)	459 (87,9)
Пациенты, прекратившие участие в исследовании	18 (8,6)	30 (19,9)	15 (9,3)	63 (12,1)
Нежелательное явление	2 (1,0)	6 (4,0)	6 (3,7)	14 (2,7)
Смерть	0	2 (1,3)	0	2 (0,4)
Отсутствие эффективности	1 (0,5)	0	0	1 (0,2)
Утерян контакт для последующего наблюдения	1 (0,5)	1 (0,7)	1 (0,6)	3 (0,6)
Несоблюдение режима лечения исследуемым препаратом	2 (1,0)	0	1 (0,6)	3 (0,6)
Решение врача	1 (0,5)	1 (0,7)	1 (0,6)	3 (0,6)
Беременность	0	0	0	0
Отклонение от протокола	3 (1,4)	0	1 (0,6)	4 (0,8)
Изучение отказа пациента со стороны родителя или лица, осуществляющего уход	3 (1,4)	12 (7,9)	2 (1,2)	17 (3,3)

Исследование прекращено спонсором	0	0	0	0
Исследовательский центр закрыт спонсором	0	0	0	0
Отмена пациентом	4 (1,9)	4 (2,6)	3 (1,9)	11 (2,1)
Другое	1 (0,5)	4 (2,6)	0	5 (1,0)

Примечание. Знаменатели неудач скрининга и причин неудач скрининга представляют собой количество пациентов, прошедших скрининг. Знаменатели для всех других категорий представляют собой количество пациентов, рандомизированных в каждой группе.

3.2. Отклонения от протокола

Важные отклонения от протокола приведены в таблице 61 (безопасность). В целом у 43,0% пациентов было по меньшей мере 1 важное отклонение от протокола. Наиболее частым важным отклонением протокола на обоих стадиях было изменение частоты (17,6%, 31,8% и 20,6% пациентов в группах плацебо, AVP 786 28 и AVP 786 42,63 соответственно). Сообщалось об отклонениях стратификации для 9,5%, 4,6% и 10,0% пациентов соответственно. В целом важные отклонения от протокола не указывали на какие-либо проблемы с интерпретацией данных или какой-либо дополнительный риск для пациентов.

Таблица 61: Важные отклонения от протокола (популяция для анализа безопасности)

Важное отклонение от протокола	Плацебо (N=210) n (%)	AVP-786-28 (N=151) n (%)	AVP-786-42,63 (N=160) n (%)	Все пациенты (N=521) n (%)
Пациенты с любым отклонением от протокола	80 (38,1)	79 (52,3)	65 (40,6)	224 (43,0)
Изменение рейтера	37 (17,6)	48 (31,8)	33 (20,6)	118 (22,6)
Стратификация	20 (9,5)	7 (4,6)	16 (10,0)	43 (8,3)
Терапия спасения	8 (3,8)	3 (2,0)	1 (0,6)	12 (2,3)
LAR-согласие	6 (2,9)	3 (2,0)	1 (0,6)	10 (1,9)
Отсутствующие оценки	3 (1,4)	4 (2,6)	3 (1,9)	10 (1,9)
Согласие	2 (1,0)	6 (4,0)	1 (0,6)	9 (1,7)
Мужчины с QTcF > 450 мс Женщины с QTcF > 470 мс	3 (1,4)	2 (1,3)	1 (0,6)	6 (1,2)

Повышенная чувствительность к исследуемому лекарственному препарату	1 (0,5)	2 (1,3)	3 (1,9)	6 (1,2)
Неквалифицированный рейтер	1 (0,5)	0	5 (3,1)	6 (1,2)
Неправильное лечение	1 (0,5)	2 (1,3)	3 (1,9)	6 (1,2)
Нестабильная снотворная терапия (при исходном уровне)	1 (0,5)	3 (2,0)	1 (0,6)	5 (1,0)
Запрещенные сопутствующие препараты (при лечении)	3 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,6)	5 (1,0)
Возбуждение, вторичное по отношению к изменению дозы терапии AD (при лечении)	2 (1,0)	3 (2,0)	0	5 (1,0)
Терапия спасения, кроме лоразепама	4 (1,9)	0	1 (0,6)	5 (1,0)
Диагноз AD (при исходном уровне)	1 (0,5)	2 (1,3)	1 (0,6)	4 (0,8)
Терапия нестабильными антидепрессантами (при исходном уровне)	1 (0,5)	1 (0,7)	2 (1,3)	4 (0,8)
Нестабильное возбуждение, вторичное по отношению к терапии AD (при исходном уровне)	2 (1,0)	1 (0,7)	1 (0,6)	4 (0,8)
Возбуждение, вторичное по отношению к новой терапии AD (при лечении)	3 (1,4)	0	1 (0,6)	4 (0,8)
Изменение дозы снотворной терапии (при лечении)	2 (1,0)	1 (0,7)	1 (0,6)	4 (0,8)
Нестабильная сопутствующая терапия AD (при исходном уровне)	1 (0,5)	2 (1,3)	0	3 (0,6)
Бензодиазепины не короткого действия (при исходном уровне)	3 (1,4)	0	0	3 (0,6)
Параллельное клиническое исследование	0	2 (1,3)	1 (0,6)	3 (0,6)
Полная блокада сердца в анамнезе, удлинение интервала QTc или пируэтная желудочковая тахикардия	1 (0,5)	0	1 (0,6)	2 (0,4)
Доза новой терапии AD (при лечении)	1 (0,5)	0	1 (0,6)	2 (0,4)
Антидепрессантная терапия (при лечении)	0	0	2 (1,3)	2 (0,4)

Согласие лица, осуществляющего уход	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Возбуждение по типу torsades des pointes	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Клинически значимые изменения ECG (при исходном уровне)	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Алпразолам >= 0,5 мг/день (при исходном уровне)	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Злоупотребление наркотиками и/или алкоголем в анамнезе	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Изменение дозы терапии AD (при лечении)	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Рандомизация	1 (0,5)	0	0	1 (0,2)

AD=болезнь Альцгеймера; ECG=электрокардиограмма; QTc=скорректированный QT; QTcF=скорректированный QT по методу Фридерации

4. Оценка эффективности

4.1. Проанализированные совокупности данных

Совокупности для анализа суммированы для обеих групп в таблице 62. Все 522 рандомизированных пациента были включены в популяцию ITT, а 519 рандомизированных пациентов были включены в популяцию mITT. Один пациент в группе AVP-786-28 и 2 пациента в группе AVP-786-42,63 были исключены из популяции mITT, поскольку у них не было по меньшей мере одной оценки эффективности после исходного уровня.

Группа безопасности включала в общей сложности 521 из 522 рандомизированных пациентов.

Таблица 62: Обобщение анализируемых популяций (все рандомизированные пациенты)

Популяция/подсовокупность для анализа, n	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63	Все пациенты
Когорта 1 и когорта 2 Рандомизированы	210	151	161	522
Исследуемые популяции Модифицированная совокупность для намеренного лечения (mITT)	210	150	159	519
Совокупность для намеренного лечения (ITT)	210	151	161	522
Безопасность	210	151	160	521

ITT=совокупность для намеренного лечения; mITT=модифицированная

совокупность для намеренного лечения

Примечание. Поправка 4 к протоколу привела к добавлению AVP-786-42,63 в соотношении 2:3:3 с получением AVP-786-28:AVP-786-42,63:плацебо.

4.2. Демографические и другие исходные характеристики

В целом группы лечения были хорошо сбалансированы по полу (в целом женщины составляли 56,9%), расе (92,0% белых, 6,3% черных), этнической принадлежности (38,9% не латиноамериканцы или латиноамериканцы) и возрасту (в среднем 76 лет); таблица 63).

Супруг пациента (41,7%) и ребенок (25,5%) чаще всего сообщались, как лица, которые осуществляли уход за пациентом, и большинство пациентов находились на амбулаторном лечении (91,7%). По-видимому, не было каких-либо существенных различий между группами с точки зрения лиц, осуществляющих уход за пациентами, или условий проживания.

Таблица 63: Демографические и базовые характеристики (вся рандомизированная популяция)

Характеристики	Плацебо (N =210)	AVP-786-28 (N=151)	AVP-786-42,63 (N=161)	Все пациенты (N=522)
Пол n (%)	210	151	161	522
Женский	117 (55,7)	84 (55,6)	96 (59,6)	297 (56,9)
Мужской	93 (44,3)	67 (44,4)	65 (40,4)	225 (43,1)
Раса n (%)	210	151	161	522
Белый	196 (93,3)	129 (85,4)	155 (96,3)	480 (92,0)
Черный или афроамериканец	13 (6,2)	14 (9,3)	6 (3,7)	33 (6,3)
Азиат	0	2 (1,3)	0	2 (0,4)
Американский индеец или коренной житель Аляски	1 (0,5)	0	0	1 (0,2)
Коренной житель Гавайских островов или других островов Тихого океана	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Другое	0	5 (3,3)	0	5 (1,0)
Этническая принадлежность n (%)	210	151	161	522
Испанец или латиноамериканец	128 (61,0)	78 (51,7)	113 (70,2)	319 (61,1)
Не испанец или латиноамериканец	82 (39,0)	73 (48,3)	48 (29,8)	203 (38,9)
Возраст (лет)	210	151	161	522

Среднее (SD)	76,7 (8,1)	74,6 (7,9)	74,8 (7,3)	75,5 (7,9)
Медиана	78,0	76,0	75,0	76,0
Мин., макс.	50, 90	52, 90	56, 90	50, 90
Возрастная группа (лет) n (%)	210	151	161	522
<65	17 (8,1)	14 (9,3)	14 (8,7)	45 (8,6)
≥65	193 (91,9)	137 (90,7)	147 (91,3)	477 (91,4)
Вес (кг)	210	151	160	521
Среднее (SD)	73,26 (15,52)	73,76 (15,23)	72,47 (16,29)	73,16 (15,66)
Медиана	73,10	73,00	70,88	72,45
Мин., макс.	33,8, 125,1	37,8, 115,2	34,7, 171,0	33,8, 171,0

SD=стандартное отклонение

Примечание. В знаменателях указано количество пациентов, у которых оценивался этот параметр.

Среднее (стандартное отклонение [SD]) общих баллов по шкале CMAI при исходном уровне были одинаковыми в группах лечения (таблица 64). Среднее (SD) общего балла по шкале CMAI для всех пациентов составило 71,5 (20,62). Однако более высокий процент пациентов в группе плацебо был «возбужден» на основании балла агрессивного поведения по шкале CMAI (79,05%, 65,56% и 64,60% для плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно). Исходные средние значения в группах лечения также были одинаковыми по группам для общего балла по шкале NPI, балла возбуждения/агрессии по шкале NPI и балла возбуждения по шкале CGIS.

При исходном уровне 87,1% пациентов принимали по меньшей мере один лекарственный препарат для лечения болезни Альцгеймера, а 28,2% пациентов принимали по меньшей мере один лекарственный препарат для лечения возбуждения. Более высокая доля пациентов в группе плацебо, чем в группах активного лечения, принимала лекарственный препарат от возбуждения при исходном уровне (31,0%, 26,5% и 26,3% для плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно), но разница не связана с каким-либо классом лекарственных препаратов.

Таблица 64: Исходные оценки эффективности (вся рандомизированная популяция)

Статистические оценки	Плацебо (N =210)	AVP-786-28 (N=151)	AVP-786-42,63 (N=161)	Все пациенты (N=522)
CMAI - Общий балл	210	151	160	521
Среднее (SD)	73,7 (21,13)	68,8 (19,32)	71,1 (20,94)	71,5 (20,62)
Медиана	69,0	65,0	67,0	67,0
Мин., макс.	34, 139	36, 160	33, 155	33, 160
CMAI - Балл агрессивного поведения	210	151	160	521

Статистические оценки	Плацебо (N =210)	AVP-786-28 (N=151)	AVP-786-42,63 (N=161)	Все пациенты (N=522)
Среднее (SD)	21,0 (7,59)	19,3 (7,80)	19,6 (8,59)	20,1 (7,99)
Медиана	19,0	17,0	17,0	18,0
Мин., макс.	12, 54	12, 63	12, 65	12, 65
CMAI - Агрессивное поведение n(%)	210	151	160	521
Возбужденный	166 (79,05)	99 (65,56)	104 (64,60)	369 (70,69)
Не возбужденный	44 (20,95)	52 (34,44)	56 (34,78)	152 (29,12)
CMAI - Балл физически неагрессивного поведения	210	151	160	521
Среднее (SD)	21,0 (7,99)	19,6 (7,60)	20,4 (7,53)	20,4 (7,74)
Медиана	20,0	19,0	20,0	20,0
Мин., макс.	6, 42	6, 39	6, 37	6, 42
CMAI - Балл физически неагрессивного поведения n (%)	210	151	160	521
Возбужденный	187 (89,05)	132 (87,42)	140 (86,96)	459 (87,93)
Не возбужденный	23 (10,95)	19 (12,58)	20 (12,42)	62 (11,88)
CMAI - Балл поведения при вербальном возбуждении	210	151	159	520
Среднее (SD)	17,4 (5,89)	16,3 (5,15)	17,4 (5,50)	17,1 (5,58)
Медиана	17,0	16,0	17,0	17,0
Мин., макс.	4, 28	5, 28	7, 28	4, 28
CMAI - Поведение при вербальном возбуждении n(%)	210	151	159	520
Возбужденный	192 (91,43)	136 (90,07)	149 (92,55)	477 (91,38)
Не возбужденный	18 (8,57)	15 (9,93)	10 (6,21)	43 (8,24)
NPI - Общий балл	210	151	160	521
Среднее (SD)	37,9 (19,94)	34,3 (19,04)	39,0 (19,13)	37,2 (19,49)
Медиана	35,0	31,0	37,0	35,0
Мин., макс.	6, 115	2, 99	3, 144	2, 144

Статистические оценки	Плацебо (N =210)	AVP-786-28 (N=151)	AVP-786-42,63 (N=161)	Все пациенты (N=522)
Оценка домена NPI AA	210	151	160	521
Среднее (SD)	6,8 (2,41)	6,5 (2,36)	7,0 (2,05)	6,8 (2,29)
Медиана	6,0	6,0	6,0	6,0
Мин., макс.	1, 12	0, 12	3, 12	0, 12
CGIS - балл возбуждения	210	151	160	521
Среднее (SD)	4,4 (0,58)	4,4 (0,57)	4,4 (0,54)	4,4 (0,56)
Медиана	4,0	4,0	4,0	4,0
Мин., макс.	4, 6	4, 7	4, 6	4, 7

CMAI=опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда; NPI AA=шкала возбуждение/агрессия нейропсихиатрического опросника; CGIS-возбуждение=общее клиническое впечатление о шкале тяжести заболевания для возбуждения; mITT=модифицированная популяция для намеренного лечения; SD=стандартное отклонение

4.3. Измерения приверженности лечению

В целом соблюдение режима лечения было хорошим во всех группах лечения. Среднее соответствие в группе безопасности было 99,4%, и 95,6% пациентов соответствовали требованиям от 80% до 120% (таблица 65).

Таблица 65: Соответствие (популяция для анализа безопасности)

	Плацебо (N =210)	AVP-786-28 (N=151)	AVP-786-42,63 (N=160)
Соответствие	210	150	160
Среднее (SD)	97,6 (6,3)	97,7 (8,6)	99,4 (12,9)
Медиана	100,0	100,0	100,0
Мин., макс.	48, 105	31, 104	60, 200
Соответствие n (%)	210	150	160
< 80%	7 (3,3)	3 (2,0)	5 (3,1)
80-120%	203 (96,7)	147 (98,0)	153 (95,6)
120%	0	0	2 (1,3)

SD=стандартное отклонение

Примечание: В знаменателях указано количество пациентов, у которых были данные о воздействии.

Результаты эффективности и таблицы индивидуальных данных пациентов

Анализ эффективности

В следующих разделах представлены результаты анализа первичных (общий балл

по шкале CMAI) и вторичных конечных точек эффективности. Влияние процедуры контроля FWE на анализ и интерпретацию первичных и ключевых вторичных конечных точек эффективности кратко рассмотрено ниже.

Контроль ошибки для всего семейства

Для контроля FWE сначала тестировали разницу между средним лечебным эффектом AVP-786-28 и AVP-786-42,63 (комбинированный эффект) по сравнению с плацебо при 2-стороннем уровне значимости α=0,05. Этот тест не был значимым (p=0,552). Поскольку этот тест не был пройден, индивидуальные сравнения каждой группы с плацебо для первичной конечной точки и ключевых вторичных конечных точек не могли быть оценены в рамках 2-стороннего уровня FWE α=0,05. Таким образом, результаты общего балла по шкале CMAI, балла по шкале mADCS-CGIC-возбуждение и балла по шкале CGIS-возбуждение представлены описательно с использованием номинальных p-значений для статистической значимости.

Первичные конечные точки эффективности

Первичный анализ

Первичной конечной точкой эффективности было изменение общего балла CMAI по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 для AVP-786-28 и AVP-786-42,63 по сравнению с плацебо.

У пациентов, получавших AVP-786-28 и AVP-786-42,63, наблюдалось снижение (улучшение) общего балла по шкале CMAI по сравнению с исходным уровнем на неделе 12; однако изменения по сравнению с исходным уровнем были аналогичны изменениям в группе плацебо и существенно не отличались от плацебо (таблица 66). Различия в лечении (CI) по сравнению с плацебо на неделе 12 составляли 0,4 (от -2,7 до 3,5; p=0,789) для AVP-786-28 и -2,0 (от -5,0 до 1,0; p=0,200) для AVP-786-42,63.

Для обеих групп активного лечения вместе взятых (анализ MMRM) разница в изменении исходного уровня по сравнению с плацебо также не была статистически значимой (AVP-786-28 и AVP-786-42,63, p=0,552). Снижение от исходного уровня до недели 12 было наибольшим в группе AVP-786-42,63, но значимо не отличалось от плацебо.

Таблица 66: Общий балл по шкале CMAI: Изменение по сравнению с исходным уровнем MMRM (наблюдаемые данные) - популяция mITT

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 73,7 (21,13)	150, 68,8 (19,39)	159, 71,3 (20,87)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	202, -11,2 (15,79)	137, -10,7 (15,00)	153, -11,8 (14,52)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-12,3 (1,45)	-14,2 (1,62)	-14,1 (1,64)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,209 (-1,9, от -4,9 до 1,1)	0,220 (-1,8, от -4,8 до 1,1)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	188, -16,2 (16,97)	120, -12,7 (16,21)	141, -17,0 (16,12)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-16,9 (1,48)	-16,5 (1,67)	-18,9 (1,67)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,789 (0,4, от -2,7 до 3,5)	0,200 (-2,0, от -5,0 до 1,0)
MMRM: N	210	150	159
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем:		Средние AVP-786-28 и AVP-786-42,63	
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,552 (-0,8, от -3,3 до 1,8)	

CI=доверительный интервал; CMAI=опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда; разн./разл.=разница; LS=наименьшие квадратов; MMRM=повторные измерения смешанной модели; NPI AA=домен возбуждения/агрессии нейропсихиатрического опросника; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка

Примечание. Общий балл по шкале CMAI варьируется от 29 до 203, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когортой (когорта 1 и когорта 2).

Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

Изменения по сравнению с исходным уровнем общего балла CMAI в различные моменты времени показаны в таблице 66a ниже:

Таблица 66a CMAI - Общий балл: Изменение по сравнению с исходным уровнем MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786 28 мг	AVP-786 42,63 мг
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 73,7 (21,13)	150, 68,8 (19,39)	159, 71,3 (20,87)

Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	206, -5,1 (11,41)	142, -6,0 (13,52)	153, -6,0 (11,92)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-6,6 (1,33)	-8,7 (1,45)	-8,1 (1,50)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,073 (-2,1, от -4,5 до 0,2)	0,209 (-1,5, от -3,9 до 0,8)
Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	185, -8,4 (13,02)	131, -9,1 (13,22)	149, -8,8 (13,96)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-9,1 (1,39)	-12,1 (1,52)	-11,0 (1,55)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,026 (-3,0, от -5,6 до -0,4)	0,153 (-1,9, от -4,5 до 0,7)
Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	199, -9,8 (16,06)	146, -11,1 (14,60)	155, -10,3 (13,09)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-11,0 (1,41)	-14,2 (1,55)	-12,6 (1,59)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,023 (-3,2, от -5,9 до -0,4)	0,253 (-1,6, от -4,3 до 1,1)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	202, -11,2 (15,79)	137, -10,7 (15,00)	153, -11,8 (14,52)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-12,3 (1,45)	-14,2 (1,62)	-14,1 (1,64)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,209 (-1,9, от -4,9 до 1,1)	0,220 (-1,8, от -4,8 до 1,1)
Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	195, -15,2 (16,78)	120, -13,2 (15,31)	151, -15,0 (15,86)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-16,0 (1,45)	-17,0 (1,63)	-17,3 (1,64)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,484 (-1,1, от -4,0 до 1,9)	0,375 (-1,3, от -4,2 до 1,6)

Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	188, -16,2 (16,97)	120, -12,7 (16,21)	141, -17,0 (16,12)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-16,9 (1,48)	-16,5 (1,67)	-18,9 (1,67)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,789 (0,4, от -2,7 до 3,5)	0,200 (-2,0, от -5,0 до 1,0)

MMRM: N 210 150 159

Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее значение AVP-786 28 и 42,63 мг плацебо: p-значение (разн., 95% CI) [1] 0,552 (-0,8, от -3,3 до 1,8)

Примечание: Общий балл по шкале CMAI варьируется от 29 до 203, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когорту (когорта 1 икогорта 2). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

Изменения по сравнению с исходным уровнем средних показателей агрессивного поведения CMAI, показателей неагрессивного поведения CMAI и показателей вербального возбуждения CMAI в различные моменты времени показаны в таблицах ниже:

Таблица 66b CMAI - фактор 1, агрессивное поведение: Изменение по сравнению с исходным уровнем MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786 28 мг	AVP-786 42,63 мг
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 21,0 (7,59)	150, 19,4 (7,81)	159, 19,7 (8,59)
Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	206, -1,6 (4,17)	142, -2,2 (5,36)	153, -1,9 (5,11)

Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,6 (0,46)	-2,7 (0,50)	-2,3 (0,51)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,009 (-1,1, от -1,9 до -0,3)	0,103 (-0,7, -1,5 до 0,1)
Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	185, -2,6 (5,02)	131, -2,8 (5,73)	149, -2,7 (6,00)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,5 (0,48)	-3,5 (0,52)	-3,1 (0,53)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,032 (-1,0, от -1,9 до -0,1)	0,173 (-0,6, от -1,5 до 0,3)
Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	199, -2,9 (5,87)	146, -3,4 (6,22)	155, -3,4 (5,78)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,8 (0,48)	-4,2 (0,52)	-3,9 (0,54)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,003 (-1,4, от -2,3 до -0,5)	0,027 (-1,0, от -2,0 до -0,1)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	202, -3,3 (6,48)	137, -2,9 (6,08)	153, -3,5 (5,83)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-3,1 (0,51)	-3,9 (0,57)	-4,0 (0,57)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,163 (-0,8, от -1,8 до 0,3)	0,110 (-0,9, от -1,9 до 0,2)
Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	195, -4,4 (6,60)	120, -3,6 (5,83)	151, -3,9 (6,77)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-4,2 (0,49)	-4,6 (0,56)	-4,5 (0,56)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,422 (-0,4, от -1,4 до 0,6)	0,500 (-0,3, от -1,3 до 0,6)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	188, -4,6 (6,64)	120, -3,2 (6,08)	141, -4,5 (6,95)

Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-4,3 (0,50)	-4,2 (0,56)	-5,1 (0,56)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,787 (0,1, от -0,9 до 1,2)	0,133 (-0,8, от -1,8 до 0,2)

MMRM: N 210 150 159 Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее значение AVP-786 28 и 42,63 мгплацебо: p-значение (разн., 95% CI) [1] 0,470 (-0,3, от -1,2 до 0,5)

Примечание: Фактор 1, агрессивное поведение варьируется от 12 до 84, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когорту (когорта 1 икогорта 2). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

Таблица 66c CMAI - фактор 2, физически неагрессивное поведение: Изменение по сравнению с исходным уровнем MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786 28 мг	AVP-786 42,63 мг
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 21,0 (7,99)	150, 19,6 (7,63)	159, 20,5 (7,50)
Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	206, -1,5 (3,96)	142, -1,3 (4,85)	153, -1,5 (3,79)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,2 (0,48)	-2,2 (0,52)	-2,3 (0,54)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,995 (-0,0, от -0,8 до 0,8)	0,761 (-0,1, -1,0 до 0,7)
Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	185, -2,5 (4,87)	131, -2,6 (4,84)	149, -2,4 (4,49)

Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,8 (0,51)	-3,6 (0,56)	-3,1 (0,57)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,101 (-0,8, от -1,8 до 0,2)	0,547 (-0,3, от -1,3 до 0,7)
Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	199, -2,7 (5,71)	146, -3,2 (5,39)	155, -2,9 (4,93)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-3,3 (0,52)	-4,1 (0,57)	-3,7 (0,58)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,115 (-0,8, от -1,8 до 0,2)	0,502 (-0,4, от -1,4 до 0,7)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	202, -3,3 (5,86)	137, -3,4 (5,56)	153, -3,6 (5,70)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-3,8 (0,54)	-4,4 (0,61)	-4,4 (0,61)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,305 (-0,6, от -1,7 до 0,5)	0,275 (-0,6, от -1,7 до 0,5)
Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	195, -4,3 (5,88)	120, -4,2 (5,60)	151, -4,8 (5,48)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-4,7 (0,53)	-5,1 (0,59)	-5,6 (0,59)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,481 (-0,4, от -1,5 до 0,7)	0,112 (-0,9, от -1,9 до 0,2)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	188, -4,6 (6,29)	120, -3,8 (6,14)	141, -5,2 (5,90)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-5,0 (0,55)	-4,9 (0,63)	-5,8 (0,63)

Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,834 (0,1, от -1,1 до 1,3)	0,206 (-0,8, от -1,9 до 0,4)

MMRM: N 210 150 159

Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: Среднее значение AVP-786 28 и 42,63 мгплацебо: p-значение (разн., 95% CI) [1] 0,536 (-0,3, от -1,3 до 0,7)

Примечание: Фактор 2, физически неагрессивное поведение варьируется от 6 до 42, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когорту (когорта 1 икогорта 2). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

Таблица 66d CMAI - фактор 3, поведение при вербальном возбуждении: Изменение по сравнению с исходным уровнем MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786 28 мг	AVP-786 42,63 мг
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 17,4 (5,89)	150, 16,2 (5,16)	158, 17,4 (5,47)
Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	206, -1,1 (3,85)	142, -1,4 (3,63)	152, -1,4 (3,41)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,6 (0,39)	-2,3 (0,43)	-1,8 (0,44)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,072 (-0,7, от -1,4 до 0,1)	0,585 (-0,2, от -0,9 до 0,5)
Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	185, -2,1 (3,98)	131, -2,0 (4,16)	148, -2,2 (4,18)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,4 (0,41)	-2,8 (0,46)	-2,7 (0,46)

Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,258 (-0,5, от -1,3 до 0,3)	0,371 (-0,4, от -1,2 до 0,4)
Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	199, -2,6 (4,74)	146, -2,7 (4,46)	154, -2,5 (4,37)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-3,0 (0,43)	-3,6 (0,47)	-2,9 (0,48)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,151 (-0,6, от -1,5 до 0,2)	0,913 (0,0, от -0,8 до 0,9)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	202, -2,8 (4,33)	137, -2,6 (4,48)	152, -2,9 (4,54)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-3,3 (0,43)	-3,6 (0,48)	-3,4 (0,48)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,472 (-0,3, от -1,2 до 0,6)	0,792 (-0,1, от -1,0 до 0,8)
Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	195, -3,9 (4,72)	120, -3,0 (4,58)	150, -4,1 (4,90)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-4,3 (0,43)	-4,1 (0,49)	-4,5 (0,49)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,660 (0,2, от -0,7 до 1,1)	0,788 (-0,1, от -1,0 до 0,8)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	188, -4,3 (4,47)	120, -3,4 (4,88)	140, -4,9 (4,74)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-4,7 (0,44)	-4,4 (0,50)	-5,2 (0,50)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,484 (0,3, от -0,6 до 1,3)	0,360 (-0,4, от -1,4 до 0,5)

MMRM: N 210 150 158

Неделя 12 Изменение от исходного уровня: средние AVP-786 28 и 42,63 мг разница в лечении сплацебо: p-значение (разн., 95% CI) [1] 0,907 (-0,0, от -0,8 до 0,7)

Примечание: Фактор 3, поведение при вербальной агрессии варьируется от 4 до 28, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когорту (когорта 1 икогорта 2). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

4.3.1.1.1. Анализ чувствительности

Анализ чувствительности первичной конечной точки эффективности с использованием различных методов статистического анализа подтвердил результаты первичного анализа и обобщен в таблице 67. Результаты были аналогичны первичному анализу; ни одна из групп активного лечения существенно не отличалась от группы плацебо с MMRM с использованием наблюдаемых данных в популяции ITT.

Таблица 67: Обобщение первичного анализа и анализов чувствительности общего балла по шкале CMAI на неделе 12

	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Первичный анализ			
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее значение (SD)	188, -16,2 (16,97)	120, -12,7 (16,21)	141, -17,0 (16,12)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-16,9 (1,48)	-16,5 (1,67)	-18,9 (1,67)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,789 (0,4, от -2,7 до 3,5)	0,200 (-2,0, от -5,0 до 1,0)
MMRM: N	210	150	159
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: разница в лечении с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,552 (-0,8, от -3,3 до 1,8) (среднее AVP-786-28 и 42,63)	
Анализ чувствительности			
MMRM - Наблюдаемые данные (ITT)			
Неделя 12 Изменение по	188, -16,2	120, -12,7 (16,21)	141, -17,0 (16,12)

сравнению с исходным уровнем: N, среднее значение (SD)	(16,97)		
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-16,9 (1,48)	-16,5 (1,67)	-18,9 (1,67)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,789 (0,4, от -2,7 до 3,5)	0,200 (-2,0, от -5,0 до 1,0)
MMRM: N	210	150	159
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: разница в лечении с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,552 (-0,8, от -3,3 до 1,8) (среднее AVP-786-28 и 42,63)	
Наблюдаемые данные, исключая пациентов с ошибками согласия [2]			
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее значение (SD)	185, -16,4 (17,02)	117, -12,6 (16,36)	140, -17,0 (16,17)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-16,9 (1,48)	-16,5 (1,69)	-18,7 (1,68)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,808 (0,4, от -2,8 до 3,5)	0,248 (-1,8, от -4,8 до 1,3)
MMRM: N	207	147	158
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: разница в лечении с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,595 (-0,7, от -3,3 до 1,9) (среднее AVP-786-28 и 42,63)	

CI=доверительный интервал; CMAI=опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда; разл./разн.=разница; ITT=совокупность для намеренного лечения; LS=наименьшие квадраты; mITT=модифицированная совокупность для намеренного лечения; MMRM=смешанные повторяющиеся измерения модели; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка

Общий балл CMAI варьируется от 29 до 203, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1]MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI - возбуждение/агрессия (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когортой (когорта 1 и когорта 2). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

4.3.1.2. Подшкалы CMAI

Подшкалы CMAI F1-агрессивное поведение, F2-физически неагрессивное поведение и F3-поведение при вербальном возбуждении приведены в таблице 68. Для обеих групп активного лечения разница лечения в изменении от исходного уровня до недели 12 в CMAI F1-агрессивное поведение, CMAI F2-физически неагрессивное поведение или CMAI F3-поведение при вербальном возбуждени не была статистически значимой по сравнению с плацебо. Средние изменения по сравнению с исходным уровнем в этих подшкалах представлены в таблицах данных в данном документе.

Результаты анализа чувствительности подшкал CMAI были аналогичны результатам первичного анализа без существенных межгрупповых различий в общем анализе (для ITT MMRM) или на неделе 12.

Таблица 68: Баллы по подшкалам CMAI на неделе 12: Изменение по сравнению с исходным уровнем MMRM (наблюдаемые данные) - популяция mITT

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
CMAI: F1-агрессивное поведение			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 21,0 (7,59)	150, 19,4 (7,81)	159, 19,7 (8,59)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	188, -4,6 (6,64)	120, -3,2 (6,08)	141, -4,5 (6,95)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-4,3 (0,50)	-4,2 (0,56)	-5,1 (0,56)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,787 (0,1, от -0,9 до 1,2)	0,133 (-0,8, от -1,8 до 0,2)
MMRM: N	210	150	159
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,470 (-0,3, от -1,2 до 0,5) (среднее AVP-786-28 и 42,63)	
CMAI: F2-физически неагрессивное поведение			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 21,0 (7,99)	150, 19,6 (7,63)	159, 20,5 (7,50)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	188, -4,6 (6,29)	120, -3,8 (6,14)	141, -5,2 (5,90)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-5,0 (0,55)	-4,9 (0,63)	-5,8 (0,63)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,834 (0,1, от -1,1 до 1,3)	0,206 (-0,8, от -1,9 до 0,4)
MMRM: N	210	150	159
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,536 (-0,3, от -1,3 до 0,7) (среднее AVP-786-28 и 42,63)	
CMAI: F3-Поведение при вербальном возбуждении			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 17,4 (5,89)	150, 16,2 (5,16)	158, 17,4 (5,47)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	188, -4,3 (4,47)	120, -3,4 (4,88)	140, -4,9 (4,74)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-4,7 (0,44)	-4,4 (0,50)	-5,2 (0,50)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,484 (0,3, от -0,6 до 1,3)	0,360 (-0,4, от -1,4 до 0,5)
MMRM: N	210	150	158
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,907 (-0,0, от -0,8 до 0,7) (среднее AVP-786-28 и 42,63)	

CI=доверительный интервал; CMAI=опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда; разл./разн.=разница; ITT=совокупность для намеренного лечения; LS=наименьшие квадраты; mITT=модифицированная совокупность для намеренного лечения; MMRM=смешанные повторяющиеся измерения модели; NPI AA=домен возбуждения/агрессии нейропсихиатрического опросника; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка

Примечание: фактор 1, F1-агрессивное поведение, варьируется от 12 до 84. Фактор 2, F2-физически неагрессивное поведение, варьируется от 6 до 42. Фактор 3, F3-поведение при вербальном возбуждении, варьируется от 4 до 28. По всем факторам более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA ($\leq$ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый

против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когортой (когорта 1 и когорта 2). Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

4.3.1.3. Дополнительные анализы CMAI

Общий балл по шкале CMAI также был проанализирован в отношении процента пациентов, отвечающих критериям ответа, причем критерии ответа определялись как улучшение общего балла CMAI на 30% или 50% по сравнению с исходным уровнем с использованием модели GEE; точный критерий Фишера использовался, если модель GEE не сходилась. Не было никаких значимых различий между группами на неделе 12 при использовании 30% (p=0,943 и p=0,845 для AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно) или порог 50% (p=0,789 и p=0,251, соответственно).

Также было установлено, что AVP 786-42,63 обеспечивает значительную разницу в лечении, определяемую снижением общего балла по шкале CMAI, у пациентов, у которых балл агрессивного поведения по шкале CMAI превышал 15 до введения терапевтически эффективных количеств d6-DM и хинидина сульфата.

4.3.1.4. Вторичные конечные точки эффективности

4.3.1.4.1. Балл по шкале mADCS-CGIC-возбуждение

Поскольку первичный анализ в контроле FWE не получился, результаты анализа ключевой вторичной конечной точки, балла mADCS-CGIC-возбуждение, представлены описательно с номинальными p-значениями. Разница между средним эффектом лечения AVP 786 28 и AVP 786 42,63 по сравнению с плацебо не была значимой в общем комбинированном MMRM с использованием среднего значения 2 групп активного лечения (p=0,841; таблица 69), а сравнение с плацебо на неделе 12 не было значимым ни для группы AVP 786 28 (p=0,484), ни для AVP 786 42,63 (p=0,704). Различия в лечении (CI) по сравнению с плацебо на неделе 12 составляли 0,1 (от -0,2 до 0,4) для AVP 786-28 и -0,1 (от -0,3 до 0,2) для AVP-786-42,63 (таблица 69).

Таблица 69: Балл mADCS-CGIC-возбуждение на неделе 12: MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Оценка на неделе 12 по сравнению с исходным уровнем	190	118	141
1=выраженное улучшение, n (%)	19 (10,0)	6 (5,1)	19 (13,5)
2=умеренное улучшение, n (%)	52 (27,4)	35 (29,7)	36 (25,5)
3=минимальные улучшение, n (%)	64 (33,7)	43 (36,4)	56 (39,7)
4=без изменения, n (%)	37 (19,5)	18 (15,3)	17 (12,1)
5=минимальные ухудшение, n (%)	14 (7,4)	10 (8,5)	8 (5,7)
6=умеренное ухудшение, n (%)	3 (1,6)	5 (4,2)	5 (3,5)
7=выраженное ухудшение, n (%)	1 (0,5)	1 (0,8)	0

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Балл на неделе 12 по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	190, 2,9 (1,18)	118, 3,1 (1,23)	141, 2,8 (1,20)
Балл по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	3,0 (0,14)	3,1 (0,16)	2,9 (0,16)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,484 (0,1, от -0,2 до 0,4)	0,704 (-0,1, от -0,3 до 0,2)
MMRM: N	204	141	159
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,841 (0,0, от -0,2 до 0,2) (среднее AVP-786-28 и 42,63)	

CI=доверительный интервал; разл./разн.=разница; LS=наименьшие квадраты; mADCS-CGIC-возбуждение=модифицированная шкала совместного исследования болезни Альцгеймера - общее клиническое впечатление об изменениях для возбуждения; mITT=модифицированное намерение лечить; MMRM=повторные измерения смешанной модели; NPI AA=домен возбуждения/агрессии нейропсихиатрического опросника

Примечание: баллы по шкале mADCS-CGIC-возбуждение варьируются от 1 до 7, при этом более низкие баллы указывают на улучшение.

[1] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когортой (когорта 1 и когорта 2), если применимо. Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

4.3.1.4.2. CGIS - балл возбуждения

Средние изменения балла CGIS-возбуждение от исходного уровня до недели 12 были одинаковыми для всех групп (таблица 70). Разница в лечении на неделе 12 не была значимой в комбинированном сравнении (p=0,203) или для сравнения AVP 786 28 (p=0,468) или AVP 786 42,63 (p=0,158) по сравнению с плацебо. Различия в лечении (CI) по сравнению с плацебо на неделе 12 составляли 0,1 (от 0,3 до 0,1) как для AVP 786-28, так и для AVP-786-42,63.

Таблица 70: Балл CGIS-возбуждение на неделе 12: изменение по сравнению с исходным уровнем MMRM - данные наблюдений (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Исходный уровень	210	150	159
0=Не оценено, n (%)	0	0	0

1=Нормальный, совсем не больной, n (%)	0	0	0
2=Пограничо больной, n (%),	0	0	0
3=Легко болен, n (%)	0	0	0
4=Умеренно болен, n (%)	131 (62,4%)	94 (62,7%)	99 (62,3%)
5=Заметно болен, n (%)	70 (33,3%)	52 (34,7%)	56 (35,2%)
6=Тяжело болен, n (%)	9 (4,3%)	3 (2,0%)	4 (2,5%)
7=Среди самых тяжелых больных, n (%)	0	1 (0,7%)	0
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 4,4 (0,58)	150, 4,4 (0,57)	159, 4,4 (0,54)
Неделя 12: N	190	118	141
0=Не оценено, n (%)	0	0	0
1=Нормальный, совсем не больной, n (%)	3 (1,6%)	3 (2,5%)	3 (2,1%)
2=Пограничо больной, n (%),	8 (4,2%)	13 (11,0%)	15 (10,6%)
3=Легко болен, n (%)	57 (30,0%)	29 (24,6%)	41 (29,1%)
4=Умеренно болен, n (%)	96 (50,5%)	47 (39,8%)	63 (44,7%)
5=Заметно болен, n (%)	21 (11,1%)	23 (19,5%)	18 (12,8%)
6=Тяжело болен, n (%)	5 (2,6%)	2 (1,7)	1 (0,7%)
7=Среди самых тяжелых больных, n (%)	0	1 (0,8)	0
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	190, -0,7 (0,85)	118, -0,7 (0,92)	141, -0,8 (0,93)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-0,9 (0,10)	-1,0 (0,12)	-1,0 (0,12)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,468 (-0,1, -0,3 до 0,1)	0,158 (-0,1, от -0,3 до 0,1)
MMRM: N	204	143	159
Оценка на неделе 12 по сравнению с исходным уровнем:		Средний AVP-786-28 и 42,63	
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,203 (-0,1, от -0,3 до 0,1)	

CGIS-возбуждение=общее клиническое впечатление о шкале тяжести заболевания для возбуждения; CI=доверительный интервал; разл./разн.=разница; LS=наименьшие квадраты; mITT=модифицированное намерение лечить; MMRM=повторные измерения смешанной модели; NPI AA=домен возбуждения/агрессии нейропсихиатрического

опросника

Примечание: Балл CGIS-возбуждение варьируется от 1 до 7, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когортой (когорта 1 и когорта 2), если применимо. Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

4.3.1.4.3. Общий балл NPI и доменные баллы NPI

Параметры NPI, предварительно определенные как конечные точки возбуждения/агрессии (балл домена и балл дистресса лицом, осуществляющим уход), аберрантное двигательное поведение (балл домена) и раздражительность/лабильность (балл домена) и общий балл по шкале NPI приведены в таблице 71, и эти результаты отдельно обсуждаются ниже. Другие конечные точки NPI рассматриваются ниже.

Таблица 71: Баллы домена NPI и общие баллы на неделе 12: Изменение по сравнению с исходным уровнем MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Возбуждение/агрессия (балл домена)			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 6,8 (2,41)	150, 6,5 (2,37)	159, 7,0 (2,04)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	192, -2,5 (3,17)	123, -2,3 (3,32)	148, -3,2 (3,32)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,7 (0,29)	-3,0 (0,34)	-3,3 (0,33)
Сравнение лечения и плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,416 (-0,3, от -0,9 до 0,4)	0,066 (-0,6, от -1,3 до 0,0)
Возбуждение/агрессия (балл дистресса лица, осуществляющего уход)			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 3,1 (0,97)	150, 2,9 (1,16)	159, 2,9 (1,07)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	189, -0,8 (1,44)	121, -0,8 (1,61)	144, -0,8 (1,47)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-0,8 (0,13)	-1,0 (0,15)	-1,0 (0,14)
Сравнение лечения и плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,249 (-0,2, от -0,5 до 0,1)	0,199 (-0,2, от -0,5 до 0,1)
Аберрантное двигательное поведение (балл домена)			

Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 4,9 (3,72)	150, 4,8 (3,89)	159, 5,2 (3,71)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	192, -1,2 (3,75)	123, -1,2 (3,60)	148, -1,8 (3,57)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,4 (0,33)	-1,4 (0,38)	-1,7 (0,38)
Сравнение лечения и плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,975 (0,0, от -0,7 до 0,7)	0,334 (-0,3, от -1,0 до 0,3)
Раздражительность/лабильность (балл домена)			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 4,9 (3,65)	150, 3,9 (3,46)	159, 4,5 (3,45)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	192, -1,8 (3,50)	123, -1,2 (3,55)	148, -2,2 (3,29)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,5 (0,31)	-1,6 (0,35)	-2,3 (0,35)
Сравнение лечения и плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,888 (-0,0, от -0,7 до 0,6)	0,019 (-0,7, от -1,3 до -0,1)
Общий балл по шкале NPI			
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 37,9 (19,94)	150, 34,2 (19,06)	159, 39,2 (19,08)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	192, -12,3 (17,06)	123, -9,5 (18,41)	148, -16,9 (18,05)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-12,5 (1,73)	-11,9 (1,95)	-16,1 (1,95)
Сравнение лечения и плацебо: p-значение (разница, 95% CI) [1]		0,756 (0,6, от -2,9 до 4,0)	0,038 (-3,6, от -7,0 до -0,2)

CI=доверительный интервал опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда; разл./разн.=разница; LS=наименьшие квадраты; mITT=модифицированная совокупность для намеренного лечения; MMRM=смешанные повторяющиеся измерения модели; NPI=нейропсихиатрический опросник; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка

Примечание: балл домена возбуждения/агрессии варьируется от 0 до 12. Домен возбуждения/агрессии - балл дистресса лица, осуществляющего уход, варьируется от 0 до 5. Балл домена аберрантного двигательного поведения варьируется от 0 до 12. Балл домена раздражительности/лабильности варьируется от 0 до 12. Общий балл по шкале NPI варьируется от 0 до 144. Для всех баллов более высокие баллы указывают на большее ухудшение состояния.

[1] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI - возбуждение/агрессия (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когортой (когорта 1 и когорта 2), если применимо. Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

Изменения по сравнению с баллами домена по шкале NPI возбуждение/агрессия в различные моменты времени показаны в таблице 71a ниже:

Таблица 71a Домен возбуждения/агрессии по шкале NPI: Изменение по сравнению с исходным уровнем MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786 28 мг	AVP-786 42,63 мг
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 6,8 (2,41)	150, 6,5 (2,37)	159, 7,0 (2,04)
Неделя 1 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	206, -0,8 (2,45)	142, -1,0 (2,34)	153, -1,0 (2,25)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,1 (0,25)	-1,4 (0,27)	-1,2 (0,28)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,190 (-0,3, от -0,8 до 0,2)	0,779 (-0,1, от -0,5 до 0,4)
Неделя 2 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	185, -1,4 (2,62)	131, -1,4 (2,89)	149, -1,6 (2,39)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,6 (0,26)	-1,9 (0,28)	-1,7 (0,29)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,179 (-0,3, от -0,8 до 0,2)	0,514 (-0,2, от -0,7 до 0,3)

Неделя 3 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	199, -1,3 (2,93)	145, -1,8 (2,97)	155, -1,9 (2,62)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,6 (0,27)	-2,4 (0,29)	-2,1 (0,30)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,009 (-0,7, от -1,3 до -0,2)	0,116 (-0,4, от -1,0 до 0,1)
Неделя 6 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	202, -1,8 (3,13)	137, -2,0 (3,56)	153, -2,5 (2,91)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,0 (0,28)	-2,6 (0,32)	-2,6 (0,32)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,079 (-0,6, от -1,2 до 0,1)	0,074 (-0,6, от -1,2 до 0,1)
Неделя 9 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	195, -2,2 (3,02)	120, -2,2 (3,29)	151, -2,8 (3,06)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,5 (0,28)	-2,8 (0,32)	-2,9 (0,31)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,310 (-0,3, от -0,9 до 0,3)	0,135 (-0,4, от -1,0 до 0,1)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	192, -2,5 (3,17)	123, -2,3 (3,32)	148, -3,2 (3,32)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-2,7 (0,29)	-3,0 (0,34)	-3,3 (0,33)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,416 (-0,3, от -0,9 до 0,4)	0,066 (-0,6, от -1,3 до 0,0)

Примечание: Балл домена возбуждения/агрессии варьируется от 0 до 12, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM включают в себя фиксированные эффекты лечения, визит, лечение в зависимости от визита, исходный уровень, исходный уровень в зависимости от визита, исходный уровень NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценку риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходное применение сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когорту (когорта 1 и когорта 2), если применимо. Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

Балл домена возбуждения/агрессии по шкале NPI и балл дистресса лицом, осуществляющим уход

Не было никаких значимых различий между плацебо и AVP 786 28 или AVP 786 42,63 в домене возбуждения/агрессии по шкале NPI на неделе 12 (p=0,416 и 0,066 для плацебо по сравнению с AVP 786 28 и AVP 786 42,63 соответственно) или балле дистресса лица, осуществляющего уход, по шкале NPI - возбуждение/агрессия с(p=0,249 и 0,199).

Частота лиц, отвечающих на шкалу NPI- возбуждение/агрессия, суммировали с лицами, отвечающими как пациенты с улучшением на 30% по сравнению с исходным уровнем, и отдельно с лицами, отвечающими как пациенты с улучшением на 50% по сравнению с исходным уровнем. Не было никаких значимых межгрупповых различий в частоте ответов с использованием любого критерия ответа.

NPI - Балл домена аберрантного двигательного поведения

Не было никаких значимых различий между плацебо и AVP-786-28 или AVP-786-42,63 на неделе 12 в балле NPI - домен аберрантного двигательного поведения (p=0,975 и 0,334 для плацебо по сравнению с AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно).

NPI - Балл домена раздражительности/лабильности

Пациенты, получавшие AVP-786-42,63, имели значимо большее улучшение балла домена NPI-раздражительность/лабильность по сравнению с группой плацебо (значимый при номинальном уровне, p=0,019), с разницей лечения (CI) -0,7 (от -1,3 до -0,1). Не было никаких значимых различий между плацебо и AVP 786 28 на неделе 12 в общем балле NPI (p=0,756).

Общий балл по шкале NPI

Пациенты, получавшие AVP-786-42,63, имели значимо большее улучшение общго балла домена NPI по сравнению с группой плацебо (значимый при номинальном уровне, p=0,038), с разницей лечения (CI) 3,6 (от -7,0 до -0,2). Не было никаких значимых различий между плацебо и AVP 786 28 на неделе 12 в общем балле NPI (p=0,756).

4.3.1.4.4. NPI: другие домены

Значимые различия в лечении (при номинальном уровне) в пользу AVP-786 по сравнению с плацебо на неделе 12 включают:

• NPI - балл NPI4A, AVP-786-42,63 по сравнению с плацебо: p=0,006

• NPI - балл домена раздражительности/лабильности, AVP-786-42,63 по сравнению с плацебо: p=0,019

4.3.1.4.5. ADCS-CGIC-общий балл

Разница в лечении на неделе 12 по шкале ADCS-CGIC-общий не была значимой для сравнения AVP 786 28 (p=0,400) или AVP 786 42,63 (p=0,566) по сравнению с плацебо, как представлено в таблице 72.

Таблица 72: Общий балл ADCS-CGIC на неделе 12: MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Оценка на неделе 12 по сравнению с исходным уровнем: N	188	118	141
1=выраженное улучшение, n (%)	9 (4,8)	7 (5,9)	9 (6,4)
2=умеренное улучшение, n (%)	49 (26,1)	26 (22,0)	38 (27,0)
3=минимальные улучшение, n (%)	60 (31,9)	33 (28,0)	56 (39,7)
4=без изменения, n (%)	40 (21,3)	26 (22,0)	20 (14,2)
5=минимальные ухудшение, n (%)	25 (13,3)	21 (17,8)	9 (6,4)
6=умеренное ухудшение, n (%)	4 (2,1)	4 (3,4)	9 (6,4)
7=выраженное ухудшение, n (%)	1 (0,5)	1 (0,8)	0
Балл на неделе 12 по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	188, 3,2 (1,20)	118, 3,4 (1,31)	141, 3,1 (1,23)
Балл по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	3,4 (0,14)	3,5 (0,16)	3,3 (0,16)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,400 (0,1, от -0,2 до 0,4)	0,566 (-0,1, от -0,3 до 0,2)

ADCS-CGIC-общий=совместное исследование болезни Альцгеймера - общее клиническое впечатление об изменении общего клинического состояния; CI=доверительный интервал; Разл./Разн.=разница; LS=наименьшие квадраты; mITT=модифицированная совокупность для намеренного лечения; MMRM=повторные измерения смешанной модели; NPI AA=домен возбуждения/агрессии нейропсихиатрического опросника; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка

Примечание: балл ADCS-CGIC-общий варьируется от 1 до 7, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когортой (когорта 1 и когорта 2), если применимо. Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

4.3.1.4.6. Балл по шкале PGIC

Разница в лечении на неделе 12 по шкале PGIC не была значимой для сравнения AVP 786 28 (p=0,751) или AVP 786 42,63 (p=0,320) по сравнению с плацебо, как представлено в таблице 73. Обобщение ответа по шкале PGIC (пациенты, сообщившие о значительном улучшении или очень значительном улучшении, считаются ответившими). Модель GEE не показала значимых отличий от плацебо ни для AVP 786 28 (p=0,492), ни для AVP 786 42,63 (p=0,123).

Таблица73: Балл PGIC на неделе 12: MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Оценка на неделе 12 по сравнению с исходным уровнем: N	191	118	141
1=Очень значительно улучшилось, n (%)	7 (3,7)	2 (1,7)	7 (5,0)
2=Значительно улучшилось, n (%)	52 (27,2)	37 (31,4)	49 (34,8)
3=Минимально улучшилось, n (%)	74 (38,7)	39 (33,1)	54 (38,3)
4=без изменения, n (%)	42 (22,0)	26 (22,0)	17 (12,1)
5=Минимально ухудшилось, n (%)	14 (7,3)	12 (10,2)	13 (9,2)
6=Значительно ухудшилось, n (%)	2 (1,0)	2 (1,7)	1 (0,7)
7=Очень значительно ухудшилось, n (%)	0	0	0
Балл на неделе 12 по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	191, 3,1 (1,01)	118, 3,1 (1,07)	141, 2,9 (1,05)
Балл по сравнению с исходным уровнем: Среднее LS (SE) [1]	3,0 (0,13)	3,1 (0,14)	2,9 (0,14)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,751 (0,0, от -0,2 до 0,3)	0,320 (-0,1, от -0,3 до 0,1)

CI=доверительный интервал опросник возбуждения Коэна-Мэнсфилда; разл./разн.=разница; LS=наименьшие квадраты; mITT=модифицированная совокупность

для намеренного лечения; MMRM=смешанные повторяющиеся измерения модели; NPI AA=домен возбуждения/агрессии нейропсихиатрического опросника; PGIC=общее впечатление пациента об изменении; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка.

Примечание: Балл PGIC варьируется от 1 до 7, причем более высокие баллы указывают на ухудшение состояния.

[1] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когортой (когорта 1 и когорта 2), если применимо. Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

4.3.1.4.7. Опросник Зарита-Бердена

Разница в лечении на неделе 12 не была значимой для сравнения AVP-786-28 (p=0,934) или AVP-786-42,63 (p=0,342) по сравнению с плацебо. Разница в лечении по отношению к общему баллу ZBI представлена в таблице 74.

Таблица 74: Общий балл по шкале ZBI на неделе 12: Изменение по сравнению с исходным уровнем MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 28,93 (15,965)	150, 30,21 (15,983)	159, 29,33 (15,371)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	190, -1,77 (9,275)	118, -1,03 (12,195)	141, -0,23 (11,769)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-1,4 (1,31)	-1,5 (1,47)	-0,3 (1,47)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,934 (-0,1, от -2,4 до 2,2)	0,342 (1,1, от -1,2 до 3,4)

CI=доверительный интервал; Разн. или раз.=разница;LS=наименьшие квадраты; mITT=модифицированная совокупность для намеренного лечения; MMRM=повторяющиеся показатели модели смешанного эффекта; NPI AA=домен возбуждения/агрессии нейропсихиатрического опросника; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка; ZBI=опросник Зарита-Бердена

Примечание. Общий балл ZBI варьируется от 0 до 88, причем более высокие баллы указывают на большую нагрузку на лиц, осуществляющих уход.

[1] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый

против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когортой (когорта 1 и когорта 2), если применимо. Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

4.3.1.4.8. Общий балл по шкале DEMQOL

Разница в лечении на неделе 12 не была значимой для сравнения AVP 786 28 (p=0,782) или AVP 786 42,63 (p=0,991) по сравнению с плацебо. Разница в лечении по отношению к общему баллу по шкале DEMQOL представлена в таблице 75.

Таблица 75: Общий балл по шкале DEMQOL на неделе 12: Изменение по сравнению с исходным уровнем MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Исходный уровень: N, среднее (SD)	170, 83,1 (11,87)	120, 83,5 (11,96)	132, 82,5 (11,96)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	153, 2,9 (11,10)	96, 3,8 (8,10)	117, 3,2 (8,74)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	4,5 (1,44)	4,8 (1,57)	4,5 (1,54)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,782 (0,3, от -1,8 до 2,4)	0,991 (-0,0, от -2,1 до 2,0)

CI=доверительный интервал; DEMQOL=качество жизни при деменции; разн./разл.=разница; LS=наименьшие квадраты; mITT=модифицированная совокупность для намеренного лечения; MMRM=смешанные повторяющиеся измерения модели; NPI AA=домен возбуждения/агрессии нейропсихиатрического опросника; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка

Примечание: DEMQOL Общий балл варьируется от 28 до 112, причем более высокие баллы указывают на более высокое качество жизни.

[1] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когортой (когорта 1 и когорта 2), если применимо. Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

Используя показатель DEMQOL-прокси, улучшение QOL от исходного уровня до недели 12 было наибольшим при введении плацебо, а сравнение AVP 786 42,63 с плацебо было значимым (p=0,006); как представлено в таблице 76, что указывает на снижение QOL в группе AVP-786-42,63.

Таблица 76: Балл по шкале DEMQOL-прокси на неделе 12: Изменение по сравнению с исходным уровнем MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63

Исходный уровень: N, среднее (SD)	209, 89,5 (13,15)	150, 89,3 (13,03)	158, 88,2 (12,68)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	189, 5,4 (11,68)	118, 3,4 (10,74)	140, 2,4 (11,08)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	7,8 (1,25)	6,3 (1,41)	4,6 (1,40)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,193 (-1,5, от -3,9 до 0,8)	0,006 (-3,2, от -5,5 до -0,9)

CI=доверительный интервал; DEMQOL=качество жизни при деменции; разн./разл.=разница; LS=наименьшие квадраты; mITT=модифицированная совокупность для намеренного лечения; MMRM=смешанные повторяющиеся измерения модели; NPI AA=домен возбуждения/агрессии нейропсихиатрического опросника; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка

Примечание: Балл DEMQOL-прокси варьируется от 31 до 124, причем более высокие баллы указывают на более высокое качество жизни.

[1] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когортой (когорта 1 и когорта 2), если применимо. Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

4.3.1.4.9. Балл по шкале CSDD

Разница между лечением в баллах CSDD на неделе 12 не была значимой для сравнения AVP 786 42,63 (p=0,911) по сравнению с плацебо, как представлено в таблице 77. Разница в лечении была в пользу плацебо при сравнении AVP-786-28 и плацебо на неделе 12 (p=0,038; таблица 77).

Таблица 77: балл по шкале CSDD на неделе 12: Изменение по сравнению с исходным уровнем MMRM - наблюдаемые данные (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Исходный уровень: N, среднее (SD)	210, 6,6 (2,13)	150, 6,5 (2,14)	159, 6,8 (1,94)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	189, -1,1 (2,84)	118, -0,5 (2,90)	141, -1,5 (2,57)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	-0,9 (0,32)	-0,3 (0,36)	-0,9 (0,36)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,038 (0,6, от 0,0 до 1,2)	0,911 (-0,0, от -0,6 до 0,5)

CI=доверительный интервал; CSDD=Корнельская шкала депрессии при деменции; разн./разл.=разница; LS=наименьшие квадраты; mITT=модифицированная совокупность для намеренного лечения; MMRM=смешанные повторяющиеся измерения модели; NPI AA=домен возбуждения/агрессии нейропсихиатрического опросника; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка

Примечание: балл CSDD варьируется от 0 до 38, причем более высокие баллы указывают на признаки депрессии.

[1] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когортой (когорта 1 и когорта 2), если применимо. Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

4.3.1.4.10. GMHR

GMHR выполняли только при исходном уровне и на неделе 12. На исходном уровне доля пациентов с оценками «хорошо» (ни один пациент не ответил «отлично или очень хорошо» ни в одной из групп на исходном уровне) составляла 35,7%, 29,3% и 38,0% при плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно. На неделе 12 соотношение оценок «отлично к очень хорошо» и «хорошо» вместе составляло 62,9%, 62,0% и 58,2% соответственно.

4.3.1.4.11. ADAS-cog

Разница в лечении на неделе 12 не была значимой для сравнения AVP-786-28 (p=0,236) или AVP-786-42,63 (p=0,684) по сравнению с плацебо (таблица 78). В группах лечения AVP-786 не было ухудшения когнитивных функций по сравнению с плацебо.

Таблица 78: ADAS-cog на неделе 12: изменение по сравнению с исходным уровнем данные ANCOVA - LOCF (популяция mITT)

Параметры/результаты	Плацебо	AVP-786-28	AVP-786-42,63
Исходный уровень: N, среднее (SD)	163, 29,0 (10,58)	113, 27,1 (9,62)	113, 27,4 (9,30)
Неделя 12 Изменение по сравнению с исходным уровнем: N, среднее (SD)	143, -2,0 (5,67)	91, -1,0 (7,36)	97, -1,5 (6,38)
Изменение от исходного уровня: Среднее LS (SE) [1]	1,0 (1,02)	2,0 (1,12)	1,3 (1,12)
Разница в лечении по сравнению с плацебо: p-значение (разница, 95% CI)[1]		0,236 (1,0, от -0,6 до 2,6)	0,684 (0,3, от -1,3 до 1,9)

ADAS-cog=шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная подшкала; ANCOVA=ковариационный анализ; CI=доверительный интервал; разн./разл.=разница; OCF=последнее наблюдение перенесено вперед; LS=наименьшие квадраты;

mITT=модифицированное намерение лечить; NPI AA=домен возбуждения/агрессии нейропсихиатрического опросника; SD=стандартное отклонение; SE=стандартная ошибка

Примечание. Баллы ADAS-cog варьируются от 0 до 70, причем более высокие баллы указывают на большую нагрузку на лиц, осуществляющих уход.

[1] MMRM с фиксированными эффектами лечения, визитом, лечением в зависимости от визита, исходным уровнем, исходным уровнем в зависимости от визита, исходным уровнем NPI AA (≤ 6 по сравнению с > 6), оценкой риска падений (нормальный/слабый против умеренный/сильный), исходным применением сопутствующих антипсихотических лекарственных препаратов (да или нет) и когортой (когорта 1 и когорта 2), если применимо. Использовалась неструктурированная дисперсия-ковариация.

Демографические данные лиц, осуществляющих уход, рабочий статус лиц, осуществляющих уход, и жилищные условия пациентов были одинаковыми в группах в исходном состоянии, и лишь немногие лица, осуществляющие уход, в какой-либо группе сообщили об использовании медицинских ресурсов в исходном состоянии. Количество времени, которое лица, осуществляющие уход, тратили на различные задачи лиц, осуществляющих уход, было одинаковым во всех группах на исходном уровне и существенно не изменилось от исходного уровня до недели 12. Сообщалось о нескольких визитах в клинику или отделения неотложной помощи за 30 дней, предшествующих исходному уровню, неделе 6 или неделе 12 в любой группе. Большинство пациентов во всех группах (примерно от 90% до 95% в каждой группе лечения в каждый момент времени) посещали медицинских работников в течение 30 дней, предшествующих исходному уровню, неделе 6 и неделе 12. Большинство из этих визитов были к «другим» медицинским работникам. Не было заметных различий между группами в использовании медицинских услуг.

4.3.1.5. Использование «подгруппы эффективности» пациентов

Первичный анализ выполняли на популяции mITT, определяемой как все рандомизированные пациенты, по меньшей мере, с 1 оценкой эффективности после исходного уровня.

4.3.1.6. Изучение подгрупп

Данные CMAI были обобщены по подгруппам сопутствующего лечения и исходного состояния. Наблюдалось небольшое количество клинически значимых различий в подгруппах.

Пациенты, которые не получали исходные сопутствующие психотропные препараты, которые являются основными субстратами CYP2D6, имели несколько более высокие исходные баллы CMAI, чем пациенты, получавшие такие лекарства, но не было доказательств значимой разницы в ответе на плацебо и активное лечение в любой группе.

Для пациентов, которые не получали базовые сопутствующие препараты бета-блокаторов, которые являются основными субстратами CYP2D6, средняя разница LS в общем балле CMAI (AVP-786-42,63 минус плацебо) составила -18,4 (p=0,001) на неделе 12; группа AVP-786-28 была промежуточной и значимо не отличалась от плацебо.

Обратите внимание, однако, что количество пациентов в этих группах было небольшим (10, 9 и 15 пациентов, получавших плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно), а группа плацебо имела заметно более высокие исходные баллы (90,6, 57,9 и 72,4). Больше пациентов было включено в подгруппу, получавшую базовые препараты бета-блокаторов, которые являются основными группами субстратов CYP2D6, и средние значения были одинаковыми на исходном уровне и на неделе 12.

Подшкалы CMAI F1-агрессивное поведение, F2-физически неагрессивное поведение и F3-поведение при вербальном возбуждении были повторно проанализированы в подгруппе пациентов, которые были возбуждены (как определено в руководстве CMAI и в других местах в данном документе) при исходном уровне. Отличия от плацебо в изменениях от исходного уровня до недели 12 не были значимыми для комбинированной группы AVP-786-28 и AVP-786-42,63 или любой активной группы по отдельности.

Был проведен дополнительный анализ подгрупп, сравнивающий долю пациентов, которые были возбуждены и не возбуждены, как определено отдельно для каждой субшкалы CMAI. Таблицы сдвига от исходного уровня до конца лечения для состояния возбуждения по сравнению с состоянием отсутствия возбуждения (как определено в руководстве CMAI и в других местах в данном документе) представлены для фактора CMAI 1, агрессивного поведения, фактора CMAI 2 - физически неагрессивное поведение и факторaCMAI 3- поведения при вербальном возбуждении. По фактору 1 доля пациентов со сдвигом возбуждения от исходного состояния до отсутствия возбуждения в конце лечения была 65/166 (количество пациентов, которые перешли от возбуждения в начале исследования к состоянию отсутствия возбуждения в конце исследования) (39,2%), 40/99 (40,4%) и 48/104 (46,2%) для плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно). По фактору 2 пропорции были 33/187 (17,6%), 37/131 (28,2%) и 33/140 (23,6%). По фактору 3 пропорции были 33/192 (17,2%), 36/135 (26,7%) и 29/149 (19,5%).

4.3.2. Доза препарата, концентрация препарата и взаимосвязь с реакцией

См. раздел 4.5 и раздел 4.6.

4.3.3. Дисплеи для отдельных пациентов

Никаких дополнительных дисплеев данных об эффективности для отдельных пациентов не готовилось.

4.3.4. Выводы об эффективности

Первичная конечная точка эффективности (общий балл по шкале CMAI):

• Первичный тест для предварительно определенной процедуры контроля FWE (закрытое тестирование) не был пройден, поэтому результаты для отдельных групп лечения представлены описательно. У пациентов, получавших AVP-786-28 и AVP-786-42,63, наблюдалось снижение (улучшение) общего балла по шкале CMAI по сравнению с исходным уровнем на неделе 12; однако изменения по сравнению с исходным уровнем были аналогичны изменениям в группе плацебо и существенно не отличались от плацебо. Различия в лечении (CI) по сравнению с плацебо на неделе 12 составляли 0,4 (от -2,7 до

3,5; p=0,789) для AVP-786-28 и -2,0 (от -5,0 до 1,0; p=0,200) для AVP-786-42,63.

• Анализ чувствительности: результаты анализа чувствительности общего балла по шкале CMAI подтверждают первичный анализ.

Ключевые вторичные конечные точки эффективности (балл mADCS-CGIC-возбуждение и балл CGIS-возбуждение):

• По шкале mADCS-CGIC-возбуждение разница между средним эффектом лечения AVP-786-28 и AVP-786-42,63 по сравнению с плацебо не была значимой в общем комбинированном MMRM. (p=0,841); сравнение с плацебо на неделе 12 не было значимым ни для группы AVP-786-28, (p=0,484) или AVP-786-42,63 (p=0,704). Различия в лечении (CI) по сравнению с плацебо на неделе 12 составляли 0,1 (от -0,2 до 0,4) для AVP-786-28 и -0,1 (от -0,3 до 0,2) для AVP-786-42,63.

• Для балла CGIS-возбуждение разница в лечении на неделе 12 не была значимой в комбинированном сравнении (p=0,203) или для сравнения AVP-786-28 (p=0,468) или AVP-786-42,63 (p=0,158) по сравнению с плацебо. Различия в лечении (CI) по сравнению с плацебо на неделе 12 составляли -0,1 (от -0,3 до 0,1) как для AVP-786-28, так и для AVP-786-42,63.

Другие вторичные конечные точки эффективности:

Для NPI - балл домена раздражительность/лабильность, снижение (улучшение) по сравнению с исходным уровнем до недели 12 было значимо больше (при номинальном уровне, p=0,019) для AVP-786-42,63 (разница лечения [CI] -0,7 [от -1,3 до -0,1]). Для AVP-786-28 разница не была значимой.

Для общего балла по шкале NPI снижение (улучшение) по сравнению с исходным уровнем до недели 12 было значимо больше (при номинальном уровне, p=0,038) для AVP-786-42,63 (разница лечения [CI] 3,6 [от -7,0 до -0,2]). Для AVP-786-28 разница не была значимой.

4.4. Фармакокинетические и фармакодинамические результаты

4.4.1. d6-DM, Q и концентрация метаболитов в плазме крови

В день 43 (визит 4; неделя 6) и день 85 (визит 6; неделя 12) у пациентов брали образец крови между 0 и 3 часами после утренней дозы исследуемого препарата для анализа уровней d6-DM, метаболитов d6-DM и Q. Регистрировали время, когда пациенту вводили дозу исследуемого лекарственного препарата, и время взятия крови. Образцы плазмы крови отделяли центрифугированием, а затем замораживали при температуре -20°C до анализа в аналитическом блоке.

Данные о концентрации в плазме крови для d6-DM и его метаболитов d3-декстрорфана (d3-DX), d3-3-метоксиморфинана (d3-3-MM) и Q суммированы в таблице 79 по метаболиту, группе метаболизаторов CYP2D6, группе лечения и визиту. Не было заметных различий между неделей 6 и неделей 12 для любого аналита при любом уровне дозы для всех пациентов вместе взятых или в любой группе метаболизаторов. В целом, концентрации d6-DM и d3-3-MM были самыми высокими в группах со слабым и средним метаболизмом и самыми низкими в группе со сверхбыстрым метаболизмом. Воздействие

d3-DX было самым низким в группе слабых метаболизаторов и самым высоким в группах экстенсивных и сверхбыстрых метаболизаторов. Концентрации в плазме крови, как показано в виде средних и медианных значений, в целом были выше для d6-DM и d3-DX при более высокой дозе d6-DM, а значения Q были одинаковыми для обеих доз d6-DM.

Таблица 79: Концентрации d6-декстрометорфана, d3-декстрорфана, d3-3-метоксиморфинана и хинидина в плазме крови по группам метаболизаторов, группам лечения и неделям

Аналит (единица) Лечение визит	Статистический анализ	Слабый метаболизатор (PM) (N=10)	Промежуточный метаболизатор (IM) (N=98)	Экстенсивный метаболизатор (EM) (N=114)	Ультрабыстрый метаболизатор (UM) (N=10)	Все пациенты (N=232)
d6-декстрометорфан (мкг/л)						
AVP-786 28 мг (N=151)						
Неделя 6	n	3	41	53	5	102
	Среднее (SD)	148,60 (123,600)	80,96 (58,165)	46,95 (52,062)	43,73 (72,689)	63,45 (61,230)
	Медиана	149,00	83,70	28,60	15,00	47,95
	Мин., макс.	24,8, 272,0	0,0, 193,0	0,0, 258,0	0,0, 172,0	0,0, 272,0
Неделя 12	n	3	41	52	5	101
	Среднее (SD)	53,23 (78,187)	71,10 (58,021)	43,25 (40,828)	55,24 (76,287)	55,44 (52,247)
	Медиана	16,70	73,90	35,20	8,39	43,90
	Мин., макс.	0,0, 143,0	0,0, 191,0	0,0, 146,0	0,0, 170,0	0,0, 191,0
AVP-786 42,63 мг (N=160)						
Неделя 6	n	5	51	57	5	118
	Среднее (SD)	131,07 (167,968)	66,10 (83,983)	54,82 (53,701)	2,45 (4,564)	60,70 (75,802)
	Медиана	65,10	18,10	40,20	0,00	29,35
	Мин., макс.	0,0, 398,0	0,0, 335,0	0,0, 226,0	0,0, 10,5	0,0, 398,0

Неделя 12	n	7	47	52	5	111
	Среднее (SD)	145,49 (130,161)	67,30 (78,150)	64,41 (67,222)	2,17 (3,031)	67,94 (78,479)
	Медиана	138,00	28,10	43,60	0,00	34,00
	Мин., макс.	0,0, 314,0	0,0, 274,0	0,0, 255,0	0,0, 6,3	0,0, 314,0
			d3-3-метоксиморфинан (мкг/л)			
AVP-786 28 мг (N=151)						
Неделя 6	n	3	41	53	5	102
	Среднее (SD)	191,10 (158,642)	49,36 (45,796)	28,46 (46,774)	20,74 (37,628)	41,26 (57,549)
	Медиана	246,00	43,70	11,30	1,94	22,05
	Мин., макс.	12,3, 315,0	0,0, 194,0	0,0, 283,0	0,0, 87,3	0,0, 315,0
Неделя 12	n	3	41	52	5	101
	Среднее (SD)	113,67 (115,544)	43,78 (46,082)	22,19 (31,677)	20,46 (34,278)	33,59 (44,568)
	Медиана	110,00	27,90	10,12	3,02	15,60
	Мин., макс.	0,0, 231,0	0,0, 162,0	0,0, 148,0	0,0, 80,1	0,0, 231,0
AVP-786 42,63 мг (N=160)						
Неделя 6	n	6	52	57	5	120
	Среднее (SD)	69,81 (89,286)	35,92 (54,233)	24,91 (29,923)	0,47 (0,769)	30,91 (46,480)
	Медиана	23,65	4,74	10,60	0,00	6,28
	Мин., макс.	0,0, 190,0	0,0, 219,0	0,0, 130,0	0,0, 1,8	0,0, 219,0
Неделя 12	n	7	47	52	5	111
	Среднее (SD)	85,73 (92,869)	33,17 (48,134)	26,90 (31,909)	0,46 (0,644)	32,08 (46,402)

	Медиана	40,30	2,36	11,10	0,00	8,31
	Мин., макс.	0,0, 248,0	0,0, 201,0	0,0, 102,0	0,0, 1,3	0,0, 248,0
AVP-786 28 мг (N=151)			d3-декстрорфан (мкг/л)			
Неделя 6	n	3	41	53	5	102
	Среднее (SD)	28,80 (22,848)	121,13 (71,028)	163,37 (116,505)	272,20 (212,721)	147,77 (111,317)
	Медиана	34,00	128,00	144,00	289,00	134,50
	Мин., макс.	3,8, 48,6	0,0, 247,0	0,0, 423,0	0,0, 562,0	0,0, 562,0
Неделя 12	n	3	41	49	5	98
	Среднее (SD)	12,90 (19,717)	112,61 (74,364)	164,81 (112,718)	189,00 (181,805)	139,56 (105,782)
	Медиана	3,11	111,00	148,00	240,00	135,50
	Мин., макс.	0,0, 35,6	0,0, 270,0	0,0, 433,0	0,0, 401,0	0,0, 433,0
AVP-786 42,63 мг (N=160)						
Неделя 6	n	6	51	55	5	117
	Среднее (SD)	15,29 (16,804)	120,24 (116,419)	229,75 (164,534)	71,06 (148,342)	164,24 (153,696)
	Медиана	9,98	107,00	265,00	0,00	128,00
	Мин., макс.	0,0, 40,2	0,0, 579,0	0,0, 702,0	0,0, 336,0	0,0, 702,0
Неделя 12	n	7	46	51	5	109
	Среднее (SD)	13,54 (11,104)	112,86 (106,276)	194,82 (154,668)	73,78 (138,291)	143,04 (139,496)

	Медиана	16,20	110,00	195,00	0,00	134,00
	Мин., макс.	0,0, 27,4	0,0, 415,0	0,0, 623,0	0,0, 318,0	0,0, 623,0
Хинидин (мкг/л)						
AVP-786 28 мг (N=151)						
Неделя 6	n	3	41	53	5	102
	Среднее (SD)	14,78 (10,379)	24,48 (15,868)	21,67 (16,484)	23,20 (20,365)	22,67 (16,183)
	Медиана	16,00	26,80	18,90	20,30	22,25
	Мин., макс.	3.9, 24,5	0,0, 67,9	0,0, 72,6	0,0, 55,2	0,0, 72,6
Неделя 12	n	3	41	52	5	101
	Среднее (SD)	5,80 (10,046)	22,32 (18,250)	26,92 (22,088)	18,16 (19,222)	23,99 (20,398)
	Медиана	0,00	21,90	24,40	18,30	21,90
	Мин., макс.	0,0, 17,4	0,0, 87,6	0,0, 120,0	0,0, 45,3	0,0, 120,0
AVP-786 42,63 мг (N=160)						
Неделя 6	n	6	52	57	5	120
	Среднее (SD)	19,70 (17,887)	18,74 (16,036)	19,02 (13,043)	3,44 (7,692)	18,28 (14,677)
	Медиана	22,25	16,40	19,60	0,00	17,80
	Мин., макс.	0,0, 39,7	0,0, 55,3	0,0, 48,1	0,0, 17,2	0,0, 55,3
Неделя 12	n	7	47	52	5	111
	Среднее (SD)	21,80 (17,212)	16,65 (16,391)	21,85 (18,245)	2,68 (5,993)	18,78 (17,404)
	Медиана	14,90	15,00	21,15	0,00	18,50
	Мин., макс.	0,0, 47,5	0,0, 59,9	0,0, 72,3	0,0, 13,4	0,0, 72,3

Макс.=максимум; мин.=минимум; SD=стандартное отклонение

Примечание: исключены пациенты, которым не была назначена группа метаболизаторов. Значения, которые находятся ниже предела количественного определения (BLQ), суммируются как 0. Неделя 12 включает визиты для досрочного

прекращения.

4.5. Фармакокинетическое обобщение и обсуждение

Не было выявлено каких-либо значительных изменений концентраций d6-DM, d3-DX, d3-3-MM и Q в плазме крови от недели 6 до недели 12 у всех объединенных пациентов. Воздействие d6-DM и d3-DX увеличивалось с увеличением дозы d6-DM в AVP-786.

5. Оценка безопасности

5.1. Степень воздействия

Средняя (SD) продолжительность воздействия была одинаковой в группах лечения: 82,4 (15,5), 76,1 (21,6) и 82,2 (15,7) дня для пациентов, получавших плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно (таблица 80).

Таблица 80: Продолжительность воздействия (популяция для анализа безопасности)

	Плацебо (N =210)	AVP-786-28 (N=151)	AVP-786-42,63 (N=160)
Продолжительность воздействия (дни)	210	151	160
Среднее (SD)	82,4 (15,5)	76,1 (21,6)	82,2 (15,7)
Медиана	85,0	85,0	85,0
Мин., макс.	5, 135	1, 105	1, 106
Количество пациенто-дней	17 312	11 496	13 157
Количество пациенто-лет	-47,40	31,47	36,02

SD=стандартное отклонение

Примечание: В знаменателях указано количество пациентов, у которых были данные о воздействии. Количество пациенто-лет=сумма на все воздействие пациентов в днях, деленное на 365,25.

5.2. Нежелательные явления

TEAE собирали при каждом визите после визита скрининга и в течение 30 дней после последней дозы исследуемого препарата. TEAE были определены как те нежелательные явления, которые начались или ухудшились в день или после даты первой дозы и до даты последней дозы+30 дней.

5.2.1. Краткое описание нежелательных явлений

Из 521 пациента в группе безопасности 241 пациент (46,3%) сообщили в общей сложности о 639 TEAE (таблица 81). Частота TEAE у пациентов в группах AVP-786-28 и AVP-786-42.63 составила 48,3% и 46,3% соответственно, по сравнению с 44,8% в группе плацебо. Пациенты, получавшие AVP-786, имели более высокую частоту TEAE, связанных с исследуемым препаратом, по мнению исследователя, по сравнению с плацебо (6,2% плацебо, 12,6% AVP-786-28 и 15,0% AVP-786-42,63). Частота несерьезных TEAE

была одинаковой в группах лечения.

В целом частота SAE (6,3%), прекращение участия из-за TEAE (3,5%), и смерти (0,6%) были низкими в этой популяции пожилых лиц. Пациенты, получавшие AVP-786-28, имели более высокую частоту SAE по сравнению с группой плацебо (9,9% против 4,8% соответственно); однако частота была одинаковой между группами AVP-786-42,63 и плацебо (5,0% против 4,8% соответственно). Пациенты, получавшие AVP-786-28, также имели более высокую частоту прекращения лечения из-за TEAE по сравнению с плацебо (6,6% по сравнению с плацебо). 1,0% соответственно). У небольшого числа пациентов были связанные с лекарственным средством SAE или прекращение приема из-за TEAE, и ни одна из смертей не была сочтена исследователем связанной с исследуемым лекарственным средством.

Таблица 81: Обзор нежелательных явлений во время лечения (популяция для анализа безопасности)

Параметр	Плацебо (N =210)	AVP-786-28 (N=151)	AVP-786-42,63 (N=160)	Все пациенты (N=521)
Общее количество AE	276	216	193	685
Общее количество TEAE	259	198	182	639
Пациенты с по меньшей мере одним n (%) TEAE	94 (44,8)	73 (48,3)	74 (46,3)	241 (46,3)
TEAE, связанное с лекарственным препаратом	13 (6,2)	19 (12,6)	24 (15,0)	56 (10,7)
Несерьезное TEAE	92 (43,8)	67 (44,4)	70 (43,8)	229 (44,0)
Серьезное TEAE	10 (4,8)	15 (9,9)	8 (5,0)	33 (6,3)
Серьезная TEAE, связанная с наркотиками	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Пациенты прекратили лечение n (%) из-за TEAE	2 (1,0)	10 (6,6)	6 (3,8)	18 (3,5)
Из-за связанных с лекарственным препаратом TEAE	1 (0,5)	1 (0,7)	4 (2,5)	6 (1,2)
Из-за серьезной TEAE	1 (0,5)	7 (4,6)	2 (1,3)	10 (1,9)
Из-за связанных с лекарственным препаратом серьезных TEAE	0	0	0	0
Смерти n (%) Умершие пациенты	0	3 (2,0)	0	3 (0,6)
Пациенты, умершие из-за TEAE	0	3 (2,0)	0	3 (0,6)

Пациенты, умершие из-за TEAE, связанной с лекарственным препаратом	0	0	0	0

AE=нежелательное мероприятие; TEAE=нежелательное явление, возникающее при лечении

Примечание: Нежелательное явление, возникающее при лечении (TEAE), определяется как AE, где: дата первой дозы ≤ дата начала AE ≤ дата последней дозы+30.

Явление, связанное с наркотиками, определяется как явление, оцененное исследователем как «возможно связанное» или «связанное», или в отношении которого отсутствуют записи об отношениях.

5.2.2. Анализ нежелательных явлений

5.2.2.1. Нежелательные явления наибольшей частоты

SOC с самой высокой частотой TEAE (≥ 10% пациентов в любой группе лечения) включали инфекции и инвазии (18,1%, 17,2%, и 10,0% в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно), расстройства нервной системы (8,1%, 13,9% и 11,3% соответственно), желудочно-кишечные расстройства (11,0%, 9,9% и 10,0% соответственно), травмы, отравления и процедурные осложнения (5,7%, 12,6% и 7,5% соответственно) и психические расстройства (11,0%, 4,0% и 7,5% соответственно, таблица 82).

Согласно PT, из наиболее часто регистрируемых нежелательных явлений (≥ 2% пациентов в любой группе лечения; таблица 82) те, которые возникали у более высокого процента пациентов в любой группе активного лечения по сравнению с плацебо, были ниже (4,3%, 10,6% и 6,3% пациентов в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно), инфекции мочевыводящих путей (5,2%, 7,3% и 2,5% пациентов соответственно), сонливость (1,0%, 2,6% и 6,9% пациентов соответственно), головокружение (1,9%, 2,0% и 4,4% пациентов соответственно), приливы (0, 2,0% и 0 пациентов соответственно) и обмороки (0, 2,0% и 0 пациентов соответственно).

Пациенты, получавшие плацебо, имели самую высокую частоту возбуждения (5,7% плацебо, 1,3% AVP-786-28 и 3,1% AVP-42,63).

Таблица 82: Краткая информация о нежелательных явлениях, возникших при лечении, возникших у ≥ 2% пациентов в любой группе лечения по классу системы органов и предпочтительному термину (популяция для анализа безопасности)

Класс систем органов (SOC) Предпочтительный термин (PT)	Плацебо (N=210) n (%)	AVP-786-28 (N=151) n (%)	AVP-786-42,63 (N=160) n (%)	Все пациенты (N=521) n (%)
Пациенты с по меньшей мере одним TEAE	94 (44,8)	73 (48,3)	74 (46,3)	241 (46,3)

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	**23 (11,0)**	**15 (9,9)**	**16 (10,0)**	**54 (10,4)**
Диарея	14 (6,7)	5 (3,3)	5 (3,1)	24 (4,6)
Тошнота	2 (1,0)	3 (2,0)	4 (2,5)	9 (1,7)
Рвота	4 (1,9)	4 (2,6)	3 (1,9)	11 (2,1)
Запор	2 (1,0)	4 (2,6)	2 (1,3)	8 (1,5)
Инфекции и инвазии	**38 (18,1)**	**26 (17,2)**	**16 (10,0)**	**80 (15,4)**
Назофарингит	4 (1,9)	2 (1,3)	6 (3,8)	12 (2,3)
Инфекция мочевыводящих путей	11 (5,2)	11 (7,3)	4 (2,5)	26 (5,0)
Инфекция верхних дыхательных путей	7 (3,3)	5 (3,3)	2 (1,3)	14 (2,7)
Бронхит	2 (1,0)	3 (2,0)	1 (0,6)	6 (1,2)
Пневмония	1 (0,5)	3 (2,0)	1 (0,6)	5 (1,0)
Травмы, отравления и процедурные осложнения	**12 (5,7)**	**19 (12,6)**	**12 (7,5)**	**43 (8,3)**
Падения	9 (4,3)	16 (10,6)	10 (6,3)	35 (6,7)
Контузия	5 (2,4)	3 (2,0)	5 (3,1)	13 (2,5)
Истирание кожи	1 (0,5)	4 (2,6)	2 (1,3)	7 (1,3)
Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	**11 (5,2)**	**4 (2,6)**	**9 (5,6)**	**24 (4,6)**
Артралгия	5 (2,4)	2 (1,3)	1 (0,6)	8 (1,5)
Нарушения нервной системы	**17 (8,1)**	**21 (13,9)**	**18 (11,3)**	**56 (10,7)**
Сонливость	2 (1,0)	4 (2,6)	11 (6,9)	17 (3,3)
Головокружение	4 (1,9)	3 (2,0)	7 (4,4)	14 (2,7)
Головная боль	3 (1,4)	5 (3,3)	2 (1,3)	10 (1,9)
Обморок	0	3 (2,0)	0	3 (0,6)

Психические расстройства	**23 (11,0)**	**6 (4,0)**	**12 (7,5)**	**41 (7,9)**
Возбуждение	12 (5,7)	2 (1,3)	5 (3,1)	19 (3,6)
Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства	**15 (7,1)**	**7 (4,6)**	**3 (1,9)**	**25 (4,8)**
Кашель	6 (2,9)	1 (0,7)	2 (1,3)	9 (1,7)
Сосудистые нарушения	**6 (2,9)**	**10 (6,6)**	**6 (3,8)**	**22 (4,2)**
Гипертензия	3 (1,4)	2 (1,3)	4 (2,5)	9 (1,7)
Гипотония	1 (0,5)	3 (2,0)	1 (0,6)	5 (1,0)
Приливы	0	3 (2,0)	0	3 (0,6)

TEAE=нежелательное явление, возникающее при лечении

Примечание. Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA версии 18.1.

Если у пациента было более одного TEAE, закодированного в одной и той же категории MedDRA, пациент учитывался только один раз в категории MedDRA.

5.2.2.2. Общие нежелательные явления по времени возникновения, продолжительности и повторению

Общие нежелательные явления, о которых сообщалось чаще во время активного лечения, были суммированы по времени до начала, продолжительности и рецидивам. Для этих анализов распространенный TEAE было определено как TEAE с частотой ≥ 3% в группах, принимавших все AVP-786, и в ≥ 2 раза выше, чем в группе плацебо. Единственным TEAE, который соответствовал этому определению, была сонливость (1,0%, 2,6% и 6,9% для плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно); среднее время до наступления сонливости составило 14,5, 9,5 и 2,0 дня в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно.

Средняя продолжительность сонливости была одинаковой во всех группах лечения. Средняя продолжительность сонливости составила 54 дня (82,5% дней исследования), 59 дней (69,4%), и 56 дней (71,4%) в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно.

У двух пациентов развился рецидив распространенной TEAE; У 2 пациентов в группе AVP-786-42,63 отмечалась рецидивирующая сонливость.

5.2.2.3. Связь нежелательных явлений с исследуемым препаратом

Пациенты в группах AVP-786-28 и AVP-786-42,63 имели более высокую частоту TEAE, связанных с приемом препарата (12,6% и 15,0% соответственно) по сравнению с группой плацебо (6,2%; таблица 83). Согласно SOC, наиболее частыми TEAE, связанными

с лекарственными препаратами (≥ 3% пациентов в любой группе лечения) в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63, были расстройства нервной системы (1,9%, 5,3% и 8,1% соответственно) и желудочно-кишечные расстройства (0,5%, 4,0% и 4,4% соответственно).

Наиболее частыми TEAE, связанными с лекарственными препаратами (≥ 2% пациентов в любой группе лечения), были сонливость (1,0%, 1,3% и 5,6% пациентов в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно), головокружение (0, 0,7% и 2,5% пациентов соответственно), головная боль (0,5%, 2,0% и 0,6% пациентов соответственно), и падение (0, 2,0% и 0 пациентов соответственно; таблица 83).

Таблица 83: Краткая информация о нежелательных явлениях, связанных с приемом лекарственных препаратов, которые возникли у ≥ 2 пациентов, в разбивке по классу систем органов и предпочтительному термину (популяция для анализа безопасности)

Предпочтительный термин (PT)	**Плацебо (N=210) n (%)**	**AVP-786-28 (N=151) n (%)**	**AVP-786-42,63 (N=160) n (%)**	**Все пациенты (N=521) n (%)**
Пациенты с по меньшей мере одним TEAE, связанным с лекарственным препаратом	13 (6,2)	19 (12,6)	24 (15,0)	56 (10,7)
Нарушение сердечной деятельности	**3 (1,4)**	**0**	**0**	**3 (0,6)**
Синусовая брадикардия	2 (1,0)	0	0	2 (0,4)
Заболевания уха и лабиринта	**1 (0,5)**	**0**	**1 (0,6)**	**2 (0,4)**
Головокружение	1 (0,5)	0	1 (0,6)	2 (0,4)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	**1 (0,5)**	**6 (4,0)**	**7 (4,4)**	**14 (2,7)**
Диарея	1 (0,5)	1 (0,7)	3 (1,9)	5 (1,0)
Запор	0	1 (0,7)	2 (1,3)	3 (0,6)
Тошнота	1 (0,5)	2 (1,3)	1 (0,6)	4 (0,8)
Общие расстройства и состояния в месте введения	**1 (0,5)**	**3 (2,0)**	**1 (0,6)**	**5 (1,0)**

Астения	0	1 (0,7)	1 (0,6)	2 (0,4)
Нарушение походки	0	2 (1,3)	0	2 (0,4)
Утомляемость	1 (0,5)	1 (0,7)	0	2 (0,4)
Травмы, отравления и процедурные осложнения	**0**	**3 (2,0)**	**0**	**3 (0,6)**
Падения	0	3 (2,0)	0	3 (0,6)
Нарушения обмена веществ и питания	**2 (1,0)**	**1 (0,7)**	**0**	**3 (0,6)**
Снижение аппетита	2 (1,0)	0	0	2 (0,4)
Нарушения нервной системы	**4 (1,9)**	**8 (5,3)**	**13 (8,1)**	**25 (4,8)**
Сонливость	2 (1,0)	2 (1,3)	9 (5,6)	13 (2,5)
Головокружение	0	1 (0,7)	4 (2,5)	5 (1,0)
Головная боль	1 (0,5)	3 (2,0)	1 (0,6)	5 (1,0)

TEAE=нежелательное явление, возникающее при лечении

Примечание: Явление, связанное с наркотиками, определяется как явление, оцененное исследователем как «возможно связанное» или «связанное», или в отношении которого отсутствуют записи об отношениях.

Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA версии 18.1.

Если у пациента было более одного TEAE, закодированного в одной и той же категории MedDRA, пациент учитывался только один раз в категории MedDRA.

5.2.2.4. Нежелательные явления по степени тяжести

В целом, частота тяжелых TEAE во время исследования была низкой (4,8%). Пациенты в группе AVP-786-28 имели более высокую частоту тяжелых TEAE по сравнению с группой плацебо, но частота в группе AVP-786-42,63 была ниже, чем в группе плацебо (4,3%, 8,6% и 1,9% для групп плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно). Тяжелые TEAE, о которых сообщалось более чем у 1 пациента, представляли собой пневмонию (0, 1,3%, и 0 пациентов соответственно), падение (0,5%, 0,7%, и 0 пациентов соответственно), количество эозинофилов увеличилось (1,0%, 0 и 0 пациентов соответственно), энцефалопатия (0, 0,7%, и 0,6% пациентов соответственно), обмороки (0, 1,3%, и 0 пациентов соответственно), дыхательная недостаточность (0,5%, 0,7% и 0 пациентов соответственно) и гипотензия (0, 1,3% и 0 пациентов соответственно).

5.2.2.5. Анализ нежелательных явлений в зависимости от исходного уровня использования основных бета-блокаторов субстрата CYP2D6, сопутствующих препаратов

В группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно было 41, 32 и 37 пациентов, которые на исходном визите принимали бета-блокаторы, являющиеся основными субстратами CYP2D6. В целом, общий профиль TEAE для этих пациентов соответствовал таковому, наблюдаемому у пациентов, которые не принимали бета-блокаторы, являющиеся основными субстратами CYP2D6 (таблица 84), и в полной популяции для анализа безопасности.

Таблица 84: Краткая информация о нежелательных явлениях, возникших при лечении, которые наблюдались у ≥ 2 пациентов с исходным применением сопутствующих препаратов бета-блокаторов, которые являются основными субстратами CYP2D6, по предпочтительному сроку в любой группе лечения (популяция безопасности)

Класс систем органов (SOC) Предпочтительный термин (PT)	Плацебо (N=41) n (%)	AVP-786-28 (N=32) n (%)	AVP-786-42,63 (N=37) n (%)
Диарея	3 (7,3)	1 (3,1)	3 (8,1)
Бронхит	2 (4,9)	2 (6,3)	1 (2,7)
Падения	0	2 (6,3)	3 (8,1)
Сонливость	2 (4,9)	1 (3,1)	3 (8,1)
Рвота	2 (4,9)	1 (3,1)	1 (2,7)
Назофарингит	1 (2,4)	1 (3,1)	2 (5,4)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (4,9)	1 (3,1)	1 (2,7)
Мерцательная аритмия	1 (2,4)	2 (6,3)	0
Тошнота	1 (2,4)	1 (3,1)	1 (2,7)
Контузия	0	1 (3,1)	2 (5,4)
Хроническое обструктивное заболевание легких	1 (2,4)	2 (6,3)	0
Гриппоподобная болезнь	0	0	2 (5,4)
Грипп	0	2 (6,3)	0
Мочевина в крови повышена	2 (4,9)	0	0
Боль в спине	1 (2,4)	0	1 (2,7)
Головокружение	0	1 (3,1)	1 (2,7)
Возбуждение	2 (4,9)	0	0
Легочная масса	0	1 (3,1)	1 (2,7)
Одышка	1 (2,4)	0	1 (2,7)
Гипотония	0	2 (6,3)	0

MedDRA=медицинский словарь регуляторной деятельности; TEAE=нежелательное явление во время лечения

Примечание. К бета-блокаторам, которые являются основными субстратами

CYP2D6, относятся: карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол. Все другие бета-блокаторы не будут считаться основными субстратами CYP2D6.

Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA версии 18.1.

Если у пациента было более одного TEAE, закодированного в одной и той же категории MedDRA, пациент учитывался только один раз в категории MedDRA.

5.2.2.6. Смерть

Три пациента (всего 0,6%) умерли во время этого исследования (таблица 85). Все 3 случая смерти произошли у пациентов, рандомизированных в группу AVP-786-28, а причинами смерти были пневмония, энцефалопатия и дыхательная недостаточность. Ни одна из смертей не была сочтена исследователем связанной с исследуемым препаратом.

Таблица 85: Смертность (популяция для анализа безопасности)

Возраст/раса/ этническая принадлежность /пол	MedDRA SOC Предпочтительный термин	День начала/ День окончания/ (дней до начала)	Продолжительность AE (% дней исследования)	Лечение TEAE/ связь/ предпринятые действия/
AVP-786-28				
74/белый/мужчина	Инфекции и инвазии Пневмония	83/85/(82)	3 (3,6)	НЕТ/ НЕ СВЯЗАННО/ ПРЕПАРАТ ОТМЕНЕН/
84/белый/мужчина	Нарушения нервной системы Энцефалопатия	43/51/(42)	9 (25,0)	НЕТ/ НЕ СВЯЗАННО/ ПРЕПАРАТ ОТМЕНЕН/
86/белый/мужчина	Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства Нарушение дыхания	80/80/(79)	1 (1,3)	ДА/ НЕ СВЯЗАННО/ НЕ ПРИМЕНИМО/

MedDRA=медицинский словарь регуляторной деятельности; SOC=класс системы органов; TEAE=нежелательное явление во время лечения

=

5.2.2.7. Другие серьезные нежелательные явления

В целом, 6,3% пациентов испытали SAE во время исследования. Пациенты в группе, принимавшей AVP-786-28, имели более высокую частоту SAE по сравнению с группой, принимавшей плацебо (9,9% и 4,8% соответственно); однако частота SAE была

одинаковой между группами, принимавшими все AVP-786-42,63 и плацебо (5,0% и 4,8% соответственно). Несколько SAE были зарегистрированы более чем у 1 пациента (таблица 86).

В целом SOC с наибольшей частотой SAE были инфекции и инвазии, с 13 пациентами (2,5%) испытывают SAE (1,9%, 3,3% и 2,5% в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно).

По результатам PT SAE, возникшие у более чем 1 пациента в любой группе лечения, представляли собой пневмонию (0,5%, 2,0% и 0,6% в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно), падение (0,5%, 2,0% и 0% соответственно), изменения психического статуса (0%, 0,7% и 1,3% соответственно) и обмороки (0%, 2,0% и 0% соответственно; таблица 86).

Один пациент сообщил о SAE, которые, по мнению исследователя, могли быть связаны с приемом лекарственного препарата. У пациента из группы AVP-786-28 (пациент 224-004) были, возможно, связанные с приемом лекарств SAE в виде обморока и падения. Интенсивность обморока была тяжелой, падение было умеренным, и оба явления разрешились в один и тот же день. В тот же день у пациента также развилась SAE в виде гидроцефалии с нормальным давлением; это явление было сочтено не связанным с исследуемым препаратом и умеренным по интенсивности, и оно разрешилось через 2 дня. Пациент прекратил лечение из-за SAE гидроцефалии нормального давления.

Таблица 86: Краткая информация о серьезных нежелательных явлениях, возникших при лечении, которые наблюдались у ≥ 2 пациентов в зависимости от предпочтительного срока (безопасная популяция)

Предпочтительный термин (PT)	Плацебо (N=210) n (%)	AVP-786-28 (N=151) n (%)	AVP-786-42,63 (N=160) n (%)	Все пациенты (N=521) n (%)
Пациенты с по меньшей мере одним серьезным TEAE	10 (4,8)	15 (9,9)	8 (5,0)	33 (6,3)
Пневмония	1 (0,5)	3 (2,0)	1 (0,6)	5 (1,0)
Падения	1 (0,5)	3 (2,0)	0	4 (0,8)
Изменения психического статуса	0	1 (0,7)	2 (1,3)	3 (0,6)
Обморок	0	3 (2,0)	0	3 (0,6)
Бронхит	0	1 (0,7)	1 (0,6)	2 (0,4)
Энцефалопатия	0	1 (0,7)	1 (0,6)	2 (0,4)
Дыхательная недостаточность	1 (0,5)	1 (0,7)	0	2 (0,4)

MedDRA=медицинский словарь регуляторной деятельности; TEAE=нежелательное явление во время лечения.

Примечание: Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA

версии 18.1.

Если у пациента было более одного TEAE, закодированного в одной и той же категории MedDRA, пациент учитывался только один раз в категории MedDRA.

5.2.2.8. Другие значительные нежелательные явления

5.2.2.8.1. Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения

В целом, 3,5% пациентов прекратили лечение по меньшей мере из-за одного TEAE. Более высокий процент пациентов в AVP-786-28 (6,6%) и AVP-786-42,63 (3,8%) группы, прекратившие лечение из-за нежелательных явлений, по сравнению с группой плацебо (1,0%; таблица 87). Ни одно TEAE не привело к прекращению лечения более чем у 1 пациента в любой группе лечения.

TEAE, связанные с приемом лекарств, привели к прекращению лечения на 1 (0,5%), 1 (0,7%), и 4 (2,5%) пациентов в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно.

Таблица 87: Краткая информация о нежелательных явлениях, возникших при лечении, которые привели к прекращению лечения к предпочтительному сроку (группа по вопросам безопасности)

Класс систем органов (SOC) Предпочтительный термин (PT)	Плацебо (N=210) n (%)	AVP-786-28 (N=151) n (%)	AVP-786-42,63 (N=160) n (%)	Все пациенты (N=521) n (%)
Пациенты с по меньшей мере одним TEAE, приведшим к прекращению лечения	2 (1,0)	10 (6,6)	6 (3,8)	18 (3,5)
Лейкопения	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Диарея	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Астения	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Нарушение походки	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Пневмония	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Флегмона	1 (0,5)	0	0	1 (0,2)
Перелом поясничного отдела позвоночника	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Падения	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Печеночный фермент повышен	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Метастатическая карцинома поджелудочной железы	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)

Головокружение	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Токсическая невропатия	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Энцефалопатия	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Гидроцефалия нормального давления	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Возбуждение	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Изменения психического статуса	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Дезориентация	1 (0,5)	0	0	1 (0,2)
Дыхательная недостаточность	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Гипотония	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)

MedDRA=медицинский словарь регуляторной деятельности; TEAE=нежелательное явление во время лечения.

Примечание: Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA версии 18.1.

Если у пациента было более одного TEAE, закодированного в одной и той же категории MedDRA, пациент учитывался только один раз в категории MedDRA.

5.2.2.8.2. Интересующие нежелательные явления, возникшие при лечении

Падения

Падение было наиболее частым TEAE во всех группах лечения, при этом 6,7% пациентов в целом сообщили по меньшей мере об 1 TEAE падения (таблица 88). Пациенты в группе AVP-786-28 имели самую высокую частоту падений (10,6%) по сравнению с пациентами в группе плацебо (4,3%) и группы AVP-786-42,63 (6,3%). Всего 4 пациента испытали падения, которые представляли собой SAE (1 [0,5%] плацебо и 3 [2,0%] AVP-786-28), и только у 1 пациента (AVP-786-28) произошло серьезное падение, которое было расценено как связанное с исследуемым препаратом. Большинство падений были легкой и средней степени тяжести. Два пациента (1 [0,5%] плацебо и 1 [0,7%] AVP-786-28) пережили тяжелые падения. У одного пациента произошло падение, что привело к прекращению лечения.

Таблица 88: Краткий обзор нежелательных явлений, возникших при лечении - падения (популяция для анализа безопасности)

Параметр	Плацебо (N=210) n (%)	AVP-786-28 (N=151) n (%)	AVP-786-42,63 (N=160) n (%)	Все пациенты (N=521) n (%)
Пациенты с по меньшей мере одним n (%) Падения	9 (4,3)	16 (10,6)	10 (6,3)	35 (6,7)
Тяжелое падение	1 (0,5)	1 (0,7)	0	2 (0,4)

Падение, связанное с лекарственным препаратом	0	3 (2,0)	0	3 (0,6)
Серьезное падение	1 (0,5)	3 (2,0)	0	4 (0,8)
Серьезное падение, связанное с лекарственным препаратом	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Пациенты прекратили лечение из-за падения n (%)	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)

AE=нежелательное явление; MedDRA=медицинский словарь регуляторной деятельности; TEAE=нежелательное явление во время лечения

Примечание. Включены только TEAE. TEAE определяется как AE, где: дата первой дозы ≤ дата начала AE ≤ дата последней дозы+30.

Явление, связанное с наркотиками, определяется как явление, оцененное исследователем как «возможно связанное» или «связанное», или в отношении которого отсутствуют записи об отношениях.

Синусовая брадикардия

Явления синусовой брадикардии включают TEAE синусовой брадикардии и брадикардии. Четыре пациента (0,8%) зарегистрированные случаи синусовой брадикардии (таблица 89): 3 (1,4%), 1 (0,7%) и 0 пациентов в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно.

Таблица 89: Краткий обзор нежелательных явлений, возникших при лечении - синусовая брадикардия (популяция для анализа безопасности)

Параметр	Плацебо (N=210) n (%)	AVP-786-28 (N=151) n (%)	AVP-786-42,63 (N=160) n (%)	Все пациенты (N=521) n (%)
Пациенты с по меньшей мере одним n (%) явлением синусовой брадикардии	3 (1,4)	1 (0,7)	0	4 (0,8)
Тяжелая синусовая брадикардия	0	0	0	0
Синусовая брадикардия, связанная с лекарственным препаратом	2 (1,0)	0	0	2 (0,4)
Явление серьезной синусовой брадикардии	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Серьезная синусовая брадикардия, связанная с лекарственным препаратом	0	0	0	0

Синусовая брадикардия, приводящая к прекращению лечения	0	0	0	0

AE=нежелательное явление; MedDRA=медицинский словарь регуляторной деятельности; TEAE=нежелательное явление во время лечения

Примечание: Явления синусовой брадикардии включают синусовую брадикардию и брадикардию.

Включены только TEAE. TEAE определяется как AE, где: дата первой дозы ≤ дата начала AE ≤ дата последней дозы+30.

Явление, связанное с наркотиками, определяется как явление, оцененное исследователем как «возможно связанное» или «связанное», или в отношении которого отсутствуют записи об отношениях.

Сыпь

Явления сыпи включают TEAE сыпь и контактный дерматит. Всего было зарегистрировано 4 случая сыпи; по 2 пациента в группах плацебо и AVP-786-42,63 (1,0% и 1,3%, соответственно; таблица 90). Все случаи сыпи расценивались как легкие по степени тяжести, ни о каких SAE не сообщалось, и ни одно из них не приводило к прекращению лечения.

Таблица 90: Краткий обзор нежелательных явлений, возникших при лечении - сыпь (популяция для анализа безопасности)

Параметр	Плацебо (N=210) n (%)	AVP-786-28 (N=151) n (%)	AVP-786-42,63 (N=160) n (%)	Все пациенты (N=521) n (%)
Пациенты с по меньшей мере одним n (%) явлением синусовой брадикардии	2 (1,0)	0	2 (1,3)	4 (0,8)
Тяжелая сыпь	0	0	0	0
Сыпь, связанная с лекарственным препаратом	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Серьезное явление сыпи	0	0	0	0
Серьезная сыпь, связанная с лекарственным препаратом	0	0	0	0
Сыпь, приводящая к прекращению лечения	0	0	0	0

AE=нежелательное явление; MedDRA=медицинский словарь регуляторной деятельности; TEAE=нежелательное явление во время лечения

Примечание: Явления сыпи включают TEAE сыпь и контактный дерматит.

Включены только TEAE. TEAE определяется как AE, где: дата первой дозы ≤ дата начала AE ≤ дата последней дозы+30.

Явление, связанное с наркотиками, определяется как явление, оцененное исследователем как «возможно связанное» или «связанное», или в отношении которого отсутствуют записи об отношениях.

Тромбоцитопения

Ни у одного пациента, получавшего AVP-786, не было сообщено о TEAE тромбоцитопении, а у 1 пациента, получавшего плацебо, о TEAE тромбоцитопении не сообщалось. Явление тромбоцитопении было легким, несерьезным и считалось не связанным с лечением; доза исследуемого препарата не была изменена из-за TEAE, и явление продолжалось в конце исследования. Количество тромбоцитов у пациента (пациент 255-008) снизилось по сравнению с исходным значением 129×10^9/л (нормальный диапазон 150-450$\times10^9$/л) до 89×10^9/л на неделе 3 (было 136×10^9/л при повторном тестировании через 2 дня). Количество тромбоцитов у пациентки 112×10^9/л на 6 неделе и 80×10^9/л при повторном тестировании через 6 дней, когда началось TEAE. Пациент завершил исследование, тромбоциты остались ≤ 95×10^9/л на оставшуюся часть исследования.

По результатам гематологических лабораторных исследований, 4 (2,0%) пациентов в группе плацебо и 1 (0,7%) пациент в группе AVP-786-28 соответствовал потенциально клинически значимому (PCS) критерию низкого уровня тромбоцитов. Один пациент, который соответствовал критерию PCS для низкого уровня тромбоцитов в группе плацебо, был тем же пациентом, который сообщил о TEAE тромбоцитопении. Процент пациентов со сдвигом тромбоцитов от нормального к низкому был 2,4%, 2,1% и 1,3% для групп плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно.

Серотониновый синдром

Ни один пациент не сообщил о TEAE серотонинового синдрома.

5.3. Клинические лабораторные испытания

5.3.1. Оценка каждого лабораторного параметра

В целом не было никаких доказательств клинически значимых изменений средних значений биохимических или гематологических параметров или количественных показателей анализа мочи по сравнению с исходным уровнем ни в одной группе лечения.

5.3.1.1. Лабораторные значения в динамике

Доля пациентов со сдвигами биохимических и гематологических показателей от низких, нормальных или высоких на исходном уровне до низких, нормальных или высоких в конце лечения представлена по посещениям.

5.3.1.1.1. Биохимический анализ крови

В целом, у небольшого процента пациентов были сдвиги (низкие, нормальные или высокие по сравнению с нормальным диапазоном) от исходного уровня до конца лечения в химических параметрах. Единственные химические параметры, для которых > 10%

пациентов в любой группе лечения имели нормальный уровень холестерина в начале лечения и высокий уровень холестерина в конце лечения (8,2%, 11,0% и 11,4% в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно) и триглицериды (11,6%, 14,4% и 11,4% соответственно).

5.3.1.1.2. Клинический анализ крови

В целом, у небольшого процента пациентов были сдвиги (низкие, нормальные или высокие по сравнению с нормальным диапазоном) от исходного уровня до конца лечения в гематологических параметрах. Для гематологических параметров не было > 10% пациентов в любой группе лечения, как нормальные в начале лечения, так и низкие в конце лечения.

5.3.1.1.3. Анализ мочи

Клинически значимых изменений в показателях анализа мочи не наблюдалось. Отмечался ряд отклонений удельного веса от нормального диапазона, но они, по-видимому, не были связаны с группой лечения.

5.3.2. Отдельные потенциально клинически значимые отклонения

В целом, низкий процент пациентов соответствовал критериям PCS по биохимическим или гематологическим параметрам во всех группах лечения. В таблице 91 приведены параметры, при которых критерии PCS были соблюдены у ≥ 5% пациентов в любой группе лечения.

Доля пациентов с аномалиями PCS в биохимических или гематологических параметрах была в целом одинаковой среди групп лечения. Более высокая доля пациентов в группе AVP-786-42,63 соответствовала критериям PCS по сравнению с группой плацебо в отношении повышенного калия (7,6% против 3,9% соответственно) и повышенного уровня эозинофилов/лейкоцитов (8,9% против 5,8% соответственно). Более высокая доля пациентов в группе AVP-786-28 соответствовала критериям PCS по сравнению с группой плацебо в отношении повышенного уровня глюкозы (15,8% против 11,6% соответственно), повышенного уровня триглицеридов (13,7% по сравнению с 11,1% соответственно) и повышенного уровня калия (5,5% по сравнению с 3,9% соответственно).

Таблица 91: Наиболее распространенные (≥ 5% пациентов в любой группе лечения) потенциально клинически значимые биохимические и гематологические лабораторные отклонения после исходного уровня (популяция для анализа безопасности)

		Плацебо (N=210)		AVP-786-28 (N=151)		AVP-786-42,63 (N=160)		Все пациенты (N=521)	
Параметр	PCS Критерий	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Азот мочевины крови (ммоль/л)	≥ 10,71 ммоль/л	207	29 (14,0)	146	18 (12,3)	158	12 (7,6)	511	59 (11,5)

Креатинин (мкмоль/л)	> 132,6 мкмоль/л	207	16 (7,7)	146	5 (3,4)	158	4 (2,5)	511	25 (4,9)
Гамма-глутаминтрансфераза (ЕД/л)	≥ 60 ЕД/л	207	19 (9,2)	146	13 (8,9)	158	8 (5,1)	511	40 (7,8)
Глюкоза (ммоль/л)	≥ 11,1 ммоль/л	207	24 (11,6)	146	23 (15,8)	158	14 (8,9)	511	61 (11,9)
Калий (ммоль/л)	≥ 5,5 ммоль/л	207	8 (3,9)	146	8 (5,5)	158	12 (7,6)	511	28 (5,5)
Триглицериды (ммоль/л)	> 3,39 ммоль/л	207	23 (11,1)	146	20 (13,7)	158	16 (10,1)	511	59 (11,5)
Лимфоциты/лейкоциты (%)	≥ 10%	206	12 (5,8)	146	10 (6,8)	158	14 (8,9)	510	36 (7,1)
Гематокрит (%)	> 0.5 пропорция 1,0	206	11 (5,3)	146	5 (3,4)	158	9 (5,7)	510	25 (4,9)

PCS=потенциально клинически значимый

5.4. Показатели жизнедеятельности и другие наблюдения, относящиеся к безопасности

5.4.1. Электрокардиограммы

В целом не было доказательств клинически значимых средних изменений какого-либо параметра ECG для любой группы лечения между визитами или во время них. Средние и медианные изменения для QTcF были в пределах ± 2% между визитами и в течение визита для каждой группы. Среднее (SD) изменение от исходного уровня до 12-й недели составило 2,6 (12,7), 3,4 (14,3) и 2,7 (11,8) мс для групп плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно. Средние изменения от предварительной дозы до последующей дозы в день 1 составили 1,7 (13,5), 1,2 (12,9) и 3,4 (11,6) мс соответственно.

Небольшое количество пациентов соответствовало критериям PCS для QTcF > 500 мс (объединенные мужчины и женщины) или увеличение QTcF ≥ 60 мс по сравнению с исходным уровнем в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 (QTcF > 500: 1 [0,5%], 1 [0,7%] и 0 соответственно; увеличение QTcF ≥ 60 мс: 0, 1 [0,7%] и 0 соответственно).

Из TEAE, которые были аномалиями ECG или сердечного ритма, фибрилляцией предсердий (1 пациент [0,5%], 2 [1,3%] и 0% в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно) и синусовой брадикардии (2 [1,0%], 0% и 0% соответственно были испытаны более чем 1 пациентом в одной группе.

Таблица 92: Общие потенциально клинически значимые отклонения ECG после исходного уровня (популяция для анализа безопасности)

		Плацебо (N =210)		AVP-786-28 (N=151)		AVP-786-42,63 (N=160)		Все пациенты (N=521)	
Параметр	PCS Критерий	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Значение интервала PR (мужчины и женщины)	> 200 до ≤ 220 мс	202	26 (12,9)	148	17 (11,5)	158	19 (12,0)	508	62 (12,2)
	> 220 до ≤ 250 мс	202	19 (9,4)	148	13 (8,8)	158	9 (5,7)	508	41 (8,1)
	> 250 мс	202	2 (1,0)	148	2 (1,4)	158	2 (1,3)	508	6 (1,2)
Значение QTcF (мужчины)	> 450 до ≤ 480 мс	87	7 (8,0)	65	8 (12,3)	63	8 (12,7)	215	23 (10,7)
	> 480 до ≤ 500 мс	87	1 (1,1)	65	0	63	0	215	1 (0,5)
	> 500 мс	87	0	65	1 (1,5)	63	0	215	1 (0,5)
Значение QTcF (женщины)	> 470 до ≤ 485 мс	115	5 (4,3)	83	3 (3,6)	95	2 (2,1)	293	10 (3,4)
	> 485 до ≤ 500 мс	115	2 (1,7)	83	1 (1,2)	95	0	293	3 (1,0)
	> 500 мс	115	1 (0,9)	83	0	95	0	293	1 (0,3)
Изменение QTcF по сравнению с исходным уровнем (мужчины и женщины)	≥ 30 мс	199	13 (6,5)	146	18 (12,3)	158	12 (7,6)	503	43 (8,5)
	≥ 60 мс	199	0	146	1 (0,7)	158	0	503	1 (0,2)

ECG=электрокардиограмма; QTcF=корректировка QT по методу Фридериции.

Примечание: Исходный уровень определяется как последняя неотсутствующая оценка перед первой дозой исследуемого препарата.

Таблица 93: Нарушения электрокардиограммы и сердечного ритма, о которых сообщалось как о нежелательных явлениях, возникших после лечения (безопасная популяция)

Класс систем органов (SOC) Предпочтительный термин (PT)	Плацебо (N=210) n (%)	AVP-786-28 (N=151) n (%)	AVP-786-42,63 (N=160) n (%)	Все пациенты (N=521) n (%)
Нарушение сердечной деятельности				
Мерцательная аритмия	1 (0,5)	2 (1,3)	0	3 (0,6)
Наджелудочковые экстрасистолы	1 (0,5)	0	1 (0,6)	2 (0,4)
Брадикардия	1 (0,5)	1 (0,7)	0	2 (0,4)
Синусовая брадикардия	2 (1,0)	0	0	2 (0,4)
Атриовентрикулярная блокада первой степени	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Блок ножки пучка Гиса слева	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Исследования				
QT на электрокардиограмме удлинен	1 (0,5)	1 (0,7)	0	2 (0,4)
Инверсия зубца T электрокардиограммы	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Электрокардиограмма ненормальная	1 (0,5)	0	0	1 (0,2)

MedDRA=медицинский словарь регуляторной деятельности; TEAE=нежелательное явление во время лечения.

Примечание: Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA версии 18.1.

Если у пациента было более одного TEAE, закодированного в одной и той же категории MedDRA, пациент учитывался только один раз в категории MedDRA.

5.4.2. Показатели жизнедеятельности

Не было заметных средних или медианных изменений по сравнению с исходным уровнем по сравнению с любым визитом после исходного уровня в положении стоя или лежа на систолическом BP, диастолическом BP, HR, частоте дыхания или температуре.

Не было никаких заметных средних или медианных изменений из положения лежа в положение стоя ни при одном визите после исходного уровня. Увеличение HR в положении стоя составляло до 10%, но одинаково во всех группах лечения.

Доля пациентов с аномалиями основных показателей жизнедеятельности, вызванными PCS, была низкой и одинаковой в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63.

Доля пациентов с ортостатической гипотензией при PCS была высокой во всех группах (17,8%, 22,5% и 21,5% в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно). Всего 14 пациентов (2,7%) имели TEAE головокружения; по группам лечения доля пациентов с TEAE головокружения составляла 1,9%, 2,0% и 4,4% соответственно. Три пациента (0,6%) имели TEAE обморока (все в группе AVP-786-28). Пять пациентов (1,0%) были TEAE гипотензии (0,5%, 2,0% и 0,6% соответственно) и 1 (0,5%) имели TEAE ортостатической гипотензии (в группе плацебо). Падения представлены в других разделах в данном документе.

Таблица 94: Потенциально клинически значимые отклонения показателей жизнедеятельности после исходного уровня (популяция для анализа безопасности)

		Плацебо (N =210)		AVP-786-28 (N=151)		AVP-786-42,63 (N=160)		Все пациенты (N=521)	
Параметр	PCS Критерий	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Систолическое артериальное давление (SBP)	≤ 90 и ≥ 20 снижение по сравнению с исходным уровнем	210	6 (2,9)	150	2 (1,3)	158	3 (1,9)	518	11 (2,1)
	> 180 и увеличение на ≥ 20 по сравнению с исходным уровнем	210	2 (1,0)	150	1 (0,7)	158	0	518	3 (0,6)
Диастолическое артериальноедавление (DBP)	≤ 50 и ≥ 15 снижение по сравнению с исходным уровнем	210	8 (3,8)	150	2 (1,3)	158	2 (1,3)	518	12 (2,3)
	≥ 105 и увеличение на ≥ 15 по сравнению с исходным уровнем	210	0	150	1 (0,7)	158	2 (1,3)	518	3 (0,6)
Частота сердечных сокращений (HR)	≤ 50 и ≥ 15 снижение по сравнению с исходным уровнем	210	2 (1,0)	150	0	158	3 (1,9)	518	5 (1,0)
	≥ 120 и увеличение на ≥ 15 по сравнению с исходным уровнем	210	1 (0,5)	150	0	158	0	518	1 (0,2)

SBP и HR	SBP ≥ 10 и HR ≥ 5 выше исходного уровня	210	62 (29,5)	150	44 (29,3)	158	39 (24,7)	518	145 (28,0)
DBP и HR	DBP ≥ 5 и HR ≥ 5 выше исходного уровня	210	83 (39,5)	150	54 (36,0)	158	42 (26,6)	518	179 (34,6)

PCS=потенциально клинически значимый

Примечание: Исходный уровень определяется как последняя неотсутствующая оценка перед первой дозой исследуемого препарата.

Критерии, включающие несколько параметров, будут включены только в том случае, если они имеют место во время одного и того же визита.

Таблица 95: Потенциально клинически значимая ортостатическая гипотензия и постуральная тахикардия (популяция для анализа безопасности)

	Плацебо (N=210)		AVP-786-28 (N=151)		AVP-786-42,63 (N=160)		Все пациенты (N=521)	
Потенциально клинически значимый критерий	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Ортостатическая гипотензия - снижение SBP на ≥ 20 мм рт. ст. или изменение DBP на ≥ 10 мм рт. ст. из положения лежа в положение стоя	197	35 (17,8)	142	32 (22,5)	158	34 (21,5)	497	101 (20,3)
Постуральная тахикардия - увеличение HR на ≥ 30 ударов в минуту изменение HR из положения лежа в положение стоя или стоя ≥ 120 ударов в минуту	197	2 (1,0)	142	1 (0,7)	158	2 (1,3)	497	5 (1,0)

DBP=диастолическое артериальное давление; HR=частота сердцебиения; SBP=систолическое артериальное давление

Примечание: Исходный уровень определяется как последняя неотсутствующая

оценка перед первой дозой исследуемого препарата.

Критерии, включающие несколько параметров, будут включены только в том случае, если они имеют место во время одного и того же визита.

5.4.3. Шкала отслеживания суицидальных наклонностей Шихана

Не было никаких доказательств увеличения суицидального поведения или мыслей в какой-либо группе лечения, основанной на оценках S-STS после исходного уровня.

5.4.4. Краткий опросник психического состояния

Не было никаких доказательств клинически значимого среднего или медианного изменения когнитивных функций ни в одной из групп лечения, измеренных по суммарным баллам MMSE. Средние (SD) изменения от исходного уровня до 12-й недели составили 0,4 (3,1), 0,8 (2,9) и 1,1 (2,5) для групп плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно.

5.4.5. Тест с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени

Не было никаких доказательств клинически значимых средних или медианных изменений в тесте TUG ни в одной группе.

5.4.6. Шкала сонливости Эпворта

Средние (SD) изменения от исходного уровня до 12-й недели составили -0,4 (3,1), 0,0 (4,3) и -0,8 (4,1) для групп плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно. TEAE, связанные с сонливостью, были сонливостью (1,0%, 2,6% и 6,9% соответственно), усталость (1,0%, 0,7% и 0,6% соответственно) вялость (0%, 1,3% и 0% соответственно) и седация (0,5%, 0% и 0% соответственно).

5.5. Выводы по безопасности

Частота TEAE была одинаковой в группах плацебо, AVP-786-28, и AVP-786-42,63: 44,8%, 48,3% и 46,3% соответственно.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥ 2% пациентов в любой группе лечения), которые наблюдались у большего числа пациентов в группах, принимавших все AVP-786, были:

— Падения (4,3%, 10,6% и 6,3% для групп плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно)

— Инфекция мочевыводящих путей (5,2%, 7,3%, 2,5% соответственно)

— Сонливость (1,0%, 2,6% и 6,9% соответственно)

— Головокружение (1,9%, 2,0% и 4,4% соответственно)

— Приливы (0%, 2,0% и 0% соответственно)

— Обморок (0%, 2,0% и 0% соответственно)

О возбуждении сообщалось у более высокого процента пациентов в группе плацебо по сравнению с группами AVP-786-28 и AVP-786-42,63 (5,7%, 1,3% и 3,1% соответственно).

Пациенты в группах AVP-786-28 и AVP-786-42,63 имели более высокую частоту нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, по сравнению с группой плацебо (6,2%, 12,6% и 15,0% для групп плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63

соответственно). Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лекарственными препаратами (≥ 2% пациентов в любой группе лечения), были сонливость (1,0%, 1,3% и 5,6% соответственно), головокружение (0%, 0,7% и 2,5% соответственно), головная боль (0,5%, 2,0% и 0,6% соответственно) и падение (0%, 2,0% и 0% соответственно).

Более высокий процент пациентов в группах AVP-786-28 и AVP-786-42,63, прекративших лечение из-за TEAE, по сравнению с группой плацебо (1,0%, 6,6% и 3,8% пациентов в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно). Ни одно TEAE не привело к прекращению лечения более чем у 1 пациента в любой группе лечения.

Пациенты в группе AVP-786-28 имели более высокую частоту SAE по сравнению с группами плацебо и AVP-786-42,63 (4,8%, 9,9% и 5,0% в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно). Наиболее частыми SAE (≥ 2 в любой группе лечения), которые наблюдались у большего числа пациентов в группах, принимавших все AVP-786, были:

— Пневмония (0,5%, 2,0% и 0,6% в группе плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно)

— Падения (0,5%, 2,0% и 0% соответственно)

— Изменения психического статуса (0%, 0,7% и 1,3% соответственно)

— Обморок (0%, 2,0% и 0% соответственно)

Три пациента (0,6%) погибли во время исследования, все в группе AVP-786-28. Ни одна из смертей не была сочтена исследователем связанной с исследуемым препаратом.

TEAE, представляющие интерес для AVP-786, включали события падения, синусовую брадикардию, сыпь, тромбоцитопению и серотониновый синдром.

— Падение было наиболее частым TEAE во всех группах лечения; 6,7% пациентов сообщили о TEAE падения (4,3%, 10,6% и 6,3% для групп плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно). TEAE падения, как правило, были от легкой до умеренной степени тяжести. Несколько падений были описаны как SAE (0,8%), привело к прекращению приема исследуемого препарата (0,2%), или считались связанными с исследуемым препаратом (0,6%).

— Что касается остальных TEAE, представляющих интерес, небольшое число пациентов испытывали явления такого типа. Четыре пациента сообщили о случаях синусовой брадикардии (1,4%, 0,7% и 0% для групп плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно). Четыре пациента сообщили о явлении сыпи (1,0%, 0% и 1,3% соответственно). Один пациент, получавший плацебо, сообщил о TEAE тромбоцитопении. Ни один пациент не сообщил о TEAE серотонинового синдрома.

Клинические лабораторные тесты, ECG или показатели жизнедеятельности не выявили дополнительных рисков безопасности. Нет повышенного риска снижения когнитивных функций или суицидальные наклонности наблюдались у пациентов, получавших AVP-786, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

6. Обсуждение и общие выводы

Возбуждение и/или агрессия по оценкам затрагивает примерно до 80% пациентов с деменцией, а болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной формой деменции. Возбуждение при деменции оказывает значительное негативное влияние на функциональные способности, QOL, нагрузку на лиц, осуществляющих уход, институционализацию, расходы на здравоохранение и смертность. Ожидается, что AVP-786 уменьшит возбуждение при деменции, вызванной болезнью Альцгеймера.

Это исследование было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием фазы 3 для оценки эффективности, безопасности и переносимости AVP-786 для лечения пациентов с клинически значимыми, умеренным/тяжелым возбуждением, ассоциированным с деменцией альцгеймеровского типа.

В общей сложности 522 пациента были рандомизированы для лечения, и 519 из них были включены в популяцию mITT, при этом 210, 150 и 159 пациентов mITT были в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно. Группы в популяции mITT были хорошо сбалансированы по полу, расе, этнической принадлежности и возрасту. Большинство пациентов завершили исследование (раздел 10.1).

Хотя не было значительных различий между группами AVP-786 и плацебо по первичной конечной точке, общей оценке CMAI, числовые улучшения были в пользу AVP-786-42,63 по сравнению с плацебо (разница в лечении -2,0). [от -5,0 до 1,0]; p=0,200).

Дополнительные конечные точки эффективности, которые были значимыми (номинальный уровень значимости, $p < 0,05$) для AVP-786-42,63 по сравнению с плацебо, в том числе:

- NPI - Балл домена раздражительности
- Общий балл по шкале NPI

Фармакокинетика

Не было выявлено каких-либо значительных изменений концентраций d6-DM, d3-DX, d3-3-MM и Q в плазме крови от недели 6 до недели 12. Воздействие d6-DM и d3-DX увеличивалось с увеличением дозы d6-DM AVP-786 и согласуется с генотипами пациентов по CYP2D6.

Безопасность

Лечение с помощью AVP-786-28 и AVP-786-42,63 в целом хорошо переносилось во время исследования. Частота TEAE была одинаковой в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 (44,8%, 48,3% и 46,3% соответственно). Наиболее часто сообщаемые TEAE ($\geq$ 2%) у большего процента пациентов в группе лечения AVP-786 наблюдались падения, инфекции мочевыводящих путей, сонливость, головокружение, приливы и обмороки; однако некоторые из них были сочтены связанными с исследуемым препаратом или привели к прекращению лечения.

В целом, частота прерываний лечения из-за TEAE (3,5%) и заболеваемость SAE (6,3%) были низкими для 12-недельного исследования среди пожилых пациентов. Более

высокий процент пациентов в группах AVP-786-28 и AVP-786-42,63, прекративших лечение из-за TEAE, по сравнению с группой плацебо (1,0%, 6,6% и 3,8% пациентов в группах плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно), а частота SAE была выше в группе AVP-786-28, чем в любой из других групп лечения (4,8%, 9,9% и 5,0% соответственно). Ни одно TEAE не привело к прекращению лечения более чем у 1 пациента в любой группе лечения.

Наиболее частыми SAE были пневмония, падения, изменения психического статуса и обмороки. Ни о каком SAE не сообщалось более чем у 3 пациентов в любой группе лечения.

Три пациента (0,6%) погибли во время исследования, все в группе AVP-786-28. Ни одна из смертей не была сочтена исследователем связанной с исследуемым препаратом.

TEAE, представляющие интерес для AVP-786, включали события падения, синусовую брадикардию, сыпь, тромбоцитопению и серотониновый синдром. Падение было наиболее частым TEAE во всех группах лечения. Тридцать пять (6,7%) пациентов сообщили о TEAE падения (4,3%, 10,6% и 6,3% для групп плацебо, AVP-786-28 и AVP-786-42,63 соответственно). Эти TEAE, как правило, были от легкой до умеренной степени тяжести, и лишь немногие из них переживались как SAE, приводили к прекращению приема исследуемого препарата или считались связанными с исследуемым препаратом. Другие TEAE, представляющие интерес (< 1,0% в целом), встречались редко, редко были тяжелыми или серьезными и редко были причиной прекращения лечения.

Клинические лабораторные тесты, ECG или показатели жизнедеятельности не выявили дополнительных клинически значимых рисков безопасности. Нет повышенного риска уменьшения когнитивных функций или суицидальные наклонности наблюдались у пациентов, получавших AVP-786, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Общие выводы:

Статистически значимых различий между группами AVP-786 и плацебо в изменении по сравнению с исходным уровнем на 12-й неделе общего балла CMAI не было; однако числовые улучшения были в пользу AVP-786-42,63 по сравнению с плацебо.

Лечение с помощью AVP 786 было безопасным и в целом хорошо переносилось при обоих уровнях доз. Частота TEAE, связанных с лекарственным средством TEAE, SAE и прекращения лечения из-за TEAE была одинаковой в группах плацебо и AVP 786 42,63, но выше в группе AVP 786 28. Клинические лабораторные тесты, ECG или показатели жизнедеятельности не выявили дополнительных рисков безопасности. Нет повышенного риска снижения когнитивных функций или суицидальные наклонности наблюдались у пациентов, получавших AVP-786, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и сульфата хинидина, причем субъект представляет собой пациента, который был диагностирован, как имеющий болезнь Альцгеймера, причем способ включает определение общего балла по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI) у пациента перед указанным введением.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 32, например, от 33 до 150, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90.

3. Способ лечения вербального возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана или его соли, и хинидина или его соли, причем субъект представляет собой пациента, у которого была диагностирована болезнь Альцгеймера, причем способ включает определение балла вербального возбуждения по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанный способ включает определение общего балла по шкале CMAI у пациента до указанного введения.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что указанный пациент был оценен, как имеющий общий балл по шкале возбуждения Коэна-Мэнсфилда (CMAI), более или равный 32, например, от 33 до 150, например, от 45 до 120, например, от 55 до 90.

6. Способ по п. 4 или п. 5, отличающийся тем, что указанный пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 8, например, от 8 до 28, например, от 12 до 25, например, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанный пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более или равный 8.

8. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанный пациент был оценен, как имеющий балл поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI, более 25.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий определение общего балла по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

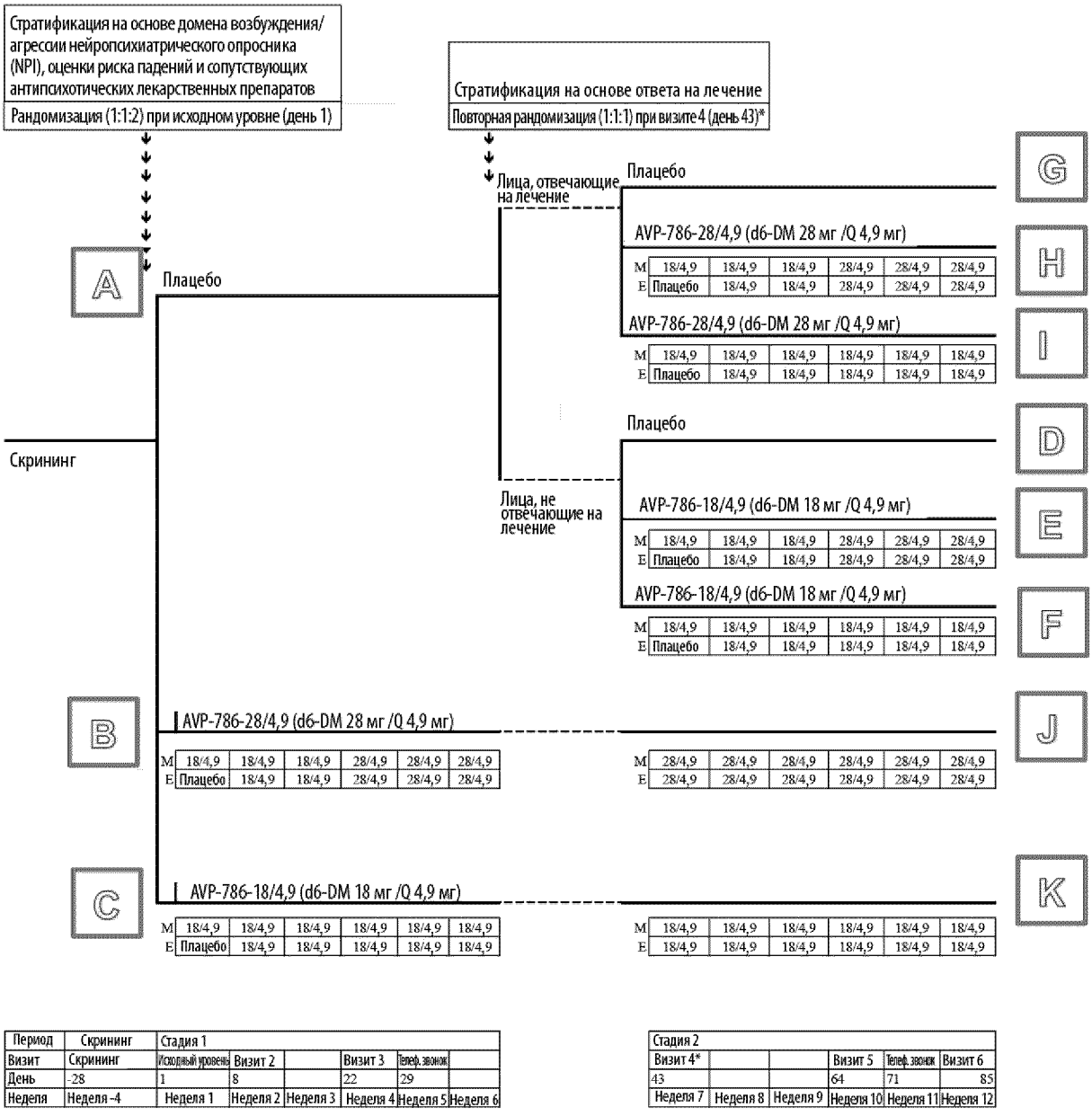
10. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий определение общего балла поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанная разница между баллом поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента до стадии введения и баллом поведения при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения составляет по меньшей мере 1, например, от 1 до 20, например, от 2 до 20, например, от 3 до 15, например, от 4 до 15, например, от 5 до 15, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

12. Способ по п. 10 или п. 11, отличающийся тем, что указанный балл при вербальном возбуждении по шкале CMAI у пациента после стадии введения на по меньшей мере 1% ниже, например, на от 1% до 70% ниже, например, на от 2% до 65% ниже, например, на от 3% до 60% ниже, например, на от 4% до 55% ниже, например, на от 5% до 50% ниже, например, на от 6% до 45% ниже, например, на от 7% до 40% ниже, например, на от 8% до 35% ниже, например, на от 9% до 30% ниже, например, на от 10% до 25% ниже, например, на от 10% до 20% ниже, например, на 15% ниже, чем балл поведения при вербальном возбуждении пациента по шкале CMAI до стадии введения.

По доверенности



Период	Скрининг	Стадия 1					
Визит	Скрининг	Исходный уровень	Визит 2		Визит 3	Телеф. звонок	
День	-28	1	8		22	29	
Неделя	Неделя -4	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 5	Неделя 6

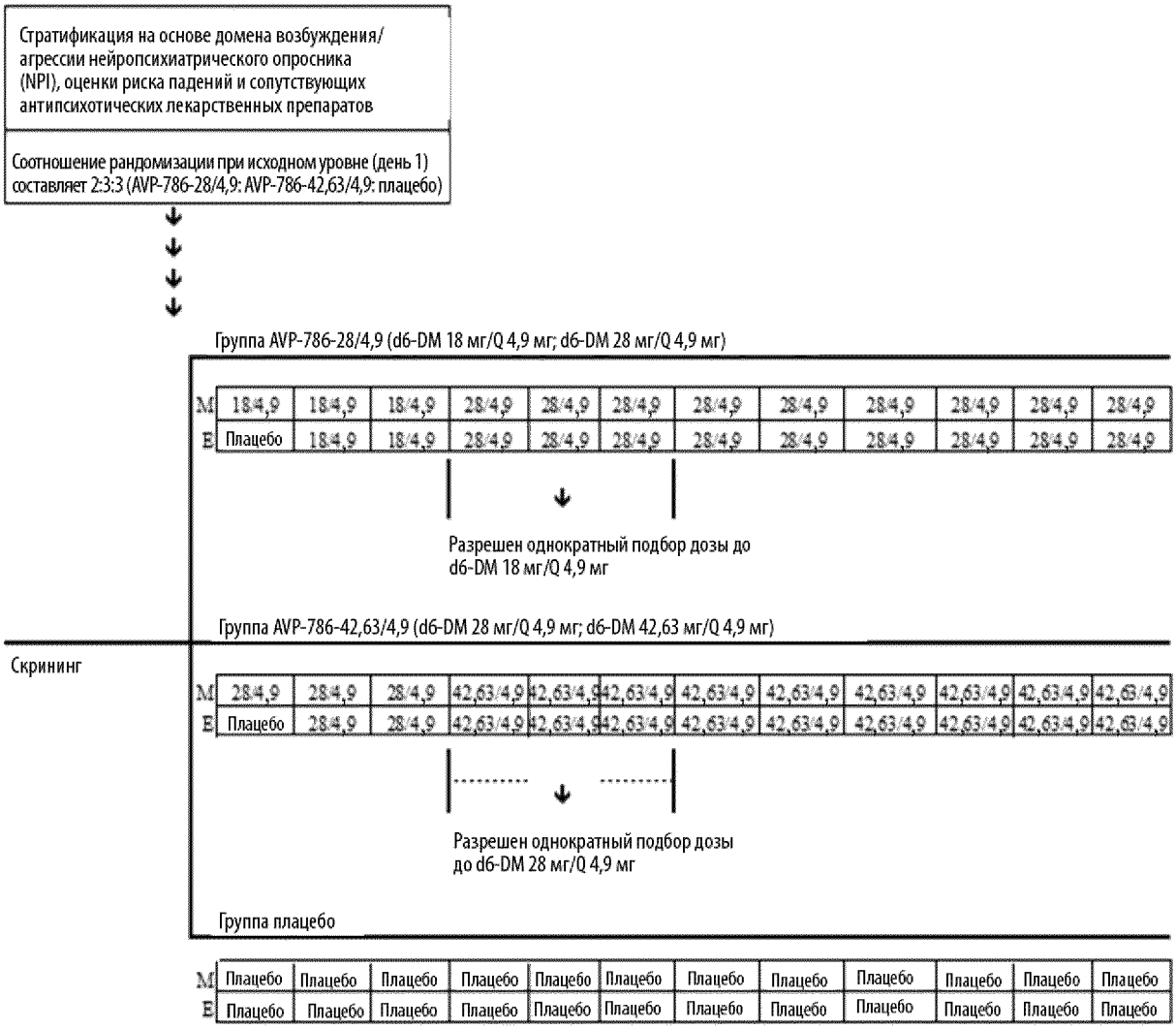
Стадия 2					
Визит 4*			Визит 5	Телеф. звонок	Визит 6
43			64	71	85
Неделя 7	Неделя 8	Неделя 9	Неделя 10	Неделя 11	Неделя 12

В = вечерняя доза; У = утренняя доза.

Исследуемый лекарственный препарат (активное вещество или плацебо) вводили в виде капсул, 1 утром и 1 вечером, с интервалом примерно 12 часов.

* Визит 4 (день 43), стратификация для группы плацебо основана на критериях ответа на лечение с последующей повторной рандомизацией (1:1:1).

Фиг. 1



Визит	Скрининг	Исходный уровень	Визит 2	Визит 2.1	Визит 3	Тел. звонок		Визит 4			Визит 5	Тел. звонок	Визит 6
День	-28	1	8		22	29		43			64	71	85
Неделя	Неделя -4	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 5	Неделя 6	Неделя 7	Неделя 8	Неделя 9	Неделя 10	Неделя 11	Неделя 12

Исследуемый лекарственный препарат (активное вещество или плацебо) будут вводить в виде капсул; 1 утром и 1 вечером, с интервалом примерно 12 часов.

У: утренняя доза (в мг d6-DM мг/Q)

В: вечерняя доза (в мг d6-DM мг/Q)

AVP-786 (дейтерированный [d6]-декстрометорфана гидробромид [d6-DM]/хинидина сульфат [Q])

Фиг. 2