

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 777**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2015 PCT/US2015/047435**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2016 WO16036598**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2015 E 15838548 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3188599**

54 Título: **Tratamiento médico a base de anamorelina**

30 Prioridad:

04.09.2014 US 201462045976 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.05.2020

73 Titular/es:

HELSINN HEALTHCARE SA (100.0%)

**Via Pian Scairolo 9
6912 Lugano- Pazzallo, CH**

72 Inventor/es:

**MANN, WILLIAM;
FRIEND, JOHN;
POLVINO, WILLIAM;
ALLEN, SUZAN;
LU, MING;
DUUS, ELIZABETH;
GIORGINO, RUBEN y
BARONI, ENRICO**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 761 777 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento médico a base de anamorelina

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Esta invención se refiere a tratamientos farmacéuticos usando anamorelina, y se refiere particularmente al tratamiento de afecciones y trastornos asociados con la caquexia por cáncer.

10 ANTECEDENTES

[0002] La caquexia por cáncer, a menudo denominado síndrome de anorexia-caquexia por cáncer (CACS), es una afección multifactorial con una alta prevalencia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM). La caquexia por cáncer se caracteriza por una disminución del peso corporal (principalmente masa corporal magra; LBM), y se asocia con una mayor morbilidad y supervivencia. Faltan tratamientos efectivos estándar, aunque la anamorelina ha demostrado ser prometedora como tratamiento en este campo. Anamorelina es un receptor de grelina novelo, agonista, selectivo con actividad anabólica y potenciadora del apetito.

[0003] Un estándar de la terapia fuera de la etiqueta para la caquexia por cáncer es el acetato de megestrol, que está aprobado para aumentar el apetito y evitar la pérdida de peso en pacientes con SIDA. Sin embargo, el megestrol solo ha demostrado aumentar el peso corporal y el agua en los pacientes, y no mejora la masa grasa o la masa corporal magra.

[0004] El acetato de megestrol tampoco se ha demostrado que mejora la calidad de vida en pacientes con caquexia por cáncer. Lesniak y col. realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos con acetato de megestrol e informó: "Based on a systematic review of trials with megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome, quality of life was measured using different scales in 14 studies, and in 13 of the 14 studies, there was no significant difference between patients receiving megestrol acetate and those taking placebo, dronabinol, eicosapentaenoic acid or glucocorticosteroids." Lesniak W1, **Bala** M, Jaeschke R, Krzakowski M., Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome--a systematic review and meta-analysis. Pol ArchMed Wewn. 2008 Nov; 118 (11): 636-44.

[0005] Otros fármacos también no han mejorado la calidad de la vida en pacientes con caquexia por cáncer. Del Fabbro informó un ensayo doble ciego controlado con placebo y el efecto de la melatonina sobre el apetito y otros síntomas en pacientes con cáncer avanzado y caquexia. No se observaron diferencias entre los grupos de melatonina y placebo después de 4 semanas con respecto al peso, composición corporal (incluida la masa libre de grasa), puntajes de síntomas y resultados de calidad de vida (medidos por FACIT-F y FAACT). Del Fabbro E1, Dev R, Hui D, Palmer L, Bruera E. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial.. J Clin Oncol. 2013 1 de abril; 31 (10): 1271-6.

[0006] Enobosarm ((2S)-3-(4-cianofenoxi)-N-[4-ciano-3-(trifluorometilo)fenilo]-2-hidroxi-2-metilpropanamida) (también conocido como Ostarine, GTX-024 y MK-2866) es un modulador de receptor de andrógenos selectivo en investigación (SARM) en desarrollo para afecciones como desgaste muscular y osteoporosis. Dobs y col. informa los datos de la fase 2 que incluyen algunos datos de calidad de vida medidos por FAACT/FACIT-F, pero solo compara las mediciones con la línea de base dentro de los brazos de tratamiento en lugar de evaluar el activo frente al placebo, lo que hace que sea difícil llegar a conclusiones. Dobs AS et al., Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. Dobs AS et al., www.thelancet.com/oncology Publicado en línea el 14 de marzo de 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70055-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70055-X).

[0007] García y Polvino realizaron un estudio de Fase I (centro único, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) en donde los sujetos sanos se dividieron en tres grupos de dosificación. García, JM, Polvino, WJ Effect on body weight and safety of RC-1291, a novel, orally available ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue: results of a phase I, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study in healthy volunteers, Oncologist, 2007; 12: 594-500. El primer grupo recibió placebo o 25 mg de anamorelina una vez al día, durante 5 días. El segundo grupo recibió anamorelina en 25 mg dos veces al día o 50 mg una vez al día durante 6 días, y luego pasó al otro régimen de dosificación durante 5 días; tres sujetos en este grupo recibieron placebo para las 11 dosis para mantener el doble cegamiento. El tercer grupo recibió placebo o anamorelina de 75 mg una vez al día durante 6 días. Los sujetos que recibieron anamorelina en dosis de 50 o 75 mg tuvieron un aumento de peso significativo relacionado con la dosis después de 6 días versus placebo, con los mayores aumentos observados con la dosis diaria. El aumento medio en el peso corporal desde el inicio después de 50 mg (una dosis diaria o régimen de dosis dividida) o 75 mg de anamorelina una vez al día fue significativo en relación con el placebo.

[0008] Un estudio de seguimiento por García y Polvino caracteriza los efectos de anamorelina sobre la hormona de crecimiento (GH) en sujetos sanos, así como sus efectos sobre la insulina como factor de crecimiento 1 (IGF-1), crecimiento similar a insulina proteína de unión al factor 3 (IGFBP-3), perfiles de hormonas séricas y metabolismo de

carbohidratos. García, JM, Polvino, WJ Pharmacodynamic hormonal effects of anamorelin, a novel oral ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue in healthy volunteers, Growth Horm IGF Res, 2009;19:267-73. Este estudio (centro único, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) utilizó los mismos grupos de dosis que el estudio anterior (es decir, un grupo recibió placebo o una dosis única de 25 mg de anamorelina una vez al día, el segundo grupo recibió placebo o 25 mg de anamorelina dos veces al día o 50 mg de anamorelina una vez al día durante 6 días, y luego cambió al otro régimen de dosificación durante 5 días, y el tercer grupo recibió placebo o 75 mg de anamorelina una vez al día). Todas las dosis de anamorelina aumentaron significativamente los niveles de GH e IGF-1, particularmente la dosis única de 50 mg y la dosis de 75 mg; la dosis dividida de 50 mg mostró un aumento de niveles GH e IGF-1, pero no en el mismo grado que la dosis única de 50 mg. Nuevamente, se observaron aumentos significativos en el peso corporal en los grupos que recibieron la dosis de 50 mg (dosis única o dividida) y la dosis de 75 mg. Los aumentos en el peso corporal se correlacionaron fuertemente con los aumentos en los niveles de IGF-1.

[0009] García et al realizaron un estudio piloto (estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado) del tratamiento con anamorelina en pacientes con varios tipos de cáncer y caquexia que tuvieron una pérdida de peso corporal involuntaria de más del 5% en los 6 meses anteriores, una esperanza de vida estimada de más de 3 meses y un estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2. Garcia, JM, Friend, J., Allen, S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study, Support Care Cancer, 2013;21:129-37. Se administró una dosis única de 50 mg de anamorelina o placebo una vez al día durante el transcurso del estudio, seguido de un período de lavado de 3 a 7 días, y luego se cambiaron los tratamientos. Las evaluaciones del estudio incluyeron el peso corporal, el apetito, la ingesta de alimentos, los niveles de la hormona del crecimiento (GH) y la evaluación de síntomas informada por el paciente (según lo medido por la Escala de Evaluación de Síntomas de Anderson (ASAS), la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas con Dominio de Fatiga Adicional (FACIT)-F, y el instrumento de recuperación de anorexia/caquexia Bristol-Myers, versión de 7 preguntas (BACRI-7)). Anamorelina aumentó significativamente el peso corporal en comparación con el placebo. Los niveles de GH, IGF-1 e IGFBP-3 también aumentaron significativamente con la anamorelina, particularmente en términos de las concentraciones séricas medias de las hormonas. La ingesta de alimentos aumentó pero no significativamente. El apetito informado por el paciente mejoró significativamente con la anamorelina medida por ASAS; según lo medido por BACRI-7, no hubo una diferencia significativa en el apetito entre los grupos de tratamiento, aunque significativamente más pacientes informaron un mayor disfrute al comer mientras recibían tratamiento con anamorelina. El tratamiento con anamorelina también aumentó significativamente las puntuaciones de FACIT-F.

[0010] García et al realizaron un ensayo de fase II (multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) que duró 12 semanas e incluyó a 81 pacientes con varios tipos de cáncer con caquexia (pérdida de peso corporal de más del 5% en los 6 meses anteriores), y una puntuación ECOG de 0-2. García, J., Boccia, RV, Graham, C., Kumor, K., Polvino, W. Un estudio de fase II aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego de la eficacia y seguridad de RC-1291 (RC) para tratamiento de la caquexia por cáncer, J Clin Oncol, 2007; 25: 18(S): 9133. Los pacientes recibieron 50 mg de anamorelina una vez al día o placebo durante el estudio de 12 semanas, y la calidad de vida (FACIT-F), el aumento de peso, IGF-1 e IGFBP-3 se midieron durante el transcurso del ensayo. La masa corporal total y magra aumentó significativamente en comparación con el placebo en las semanas 4 y 8; la magnitud del aumento fue estable entre las semanas 4 y 12 para la masa corporal total y magra. La masa grasa disminuyó más en pacientes tratados con placebo que en pacientes tratados con anamorelina, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. Véase el documento WO/2008/124183 de Mann y Polvino. Curiosamente, no se observó un aumento correspondiente en las medidas de peso de la báscula. Los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 se incrementaron significativamente en las semanas 4, 8 y 12. No se observaron efectos significativos sobre la calidad de vida medida por la prueba FACIT-F. Sin embargo, las puntuaciones ASAS mejoraron. Véase el documento WO/2008/124183 de Mann y Polvino.

[0011] Temel et al llevaron a cabo un estudio de fase II (multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, y controlados con placebo) con una duración de 12 semanas en 226 pacientes con cáncer avanzado de pulmón no microcítico (CPNM) y una puntuación ECOG 0-1 que fueron candidatos para el tratamiento con carboplatino/paclitaxel (con o sin bevacizumab). Temel JB, S; Jain, M y col. Efficacy and safety of anamorelin HCl in NSCLC patients: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study, Presented at the European Cancer Congress, 27 Sep - 1 Oct 2013, Amsterdam, Países Bajos; Resumen nº 1308. Los pacientes recibieron una dosis diaria de 50 o 100 mg de anamorelina o placebo correspondiente, y el aumento de peso y los niveles de IGFBP-3 se midieron durante el transcurso del estudio. El grupo que recibió 100 mg de anamorelina tuvo un aumento de peso promedio estadísticamente significativo desde el inicio hasta la semana 12. La terapia con anamorelina condujo a aumentos estadísticamente significativos en IGFBP-3 en comparación con el placebo. Anamorelina también mejoró las puntuaciones de los pacientes en el MD Anderson Symptom Inventory (MDASI), que mide la gravedad de los síntomas en el funcionamiento diario entre los pacientes con cáncer, aunque la mejora no fue significativa.

[0012] Un estudio de anamorelina en el CPNM, presentado en ASCO 2013 de calidad de atención, incluidos los resultados de preguntas individuales MDASI, incluyendo la respuesta sobre la fatiga. Este estudio fue solo en pacientes con NSCLC, no en pacientes con NSCLC que padecen caquexia. <http://meetinglibrary.asco.org/content/119980-140>.

5 [0013] Patente de Estados Unidos N° 6,303,620 describe el uso de nuevos compuestos, incluyendo anamorelina para: reducir la caquexia por cáncer; tratar la anorexia; regulación de la ingesta de alimentos; mejora de la fuerza muscular; tratar el síndrome de fatiga crónica o aguda y la resistencia a la insulina; tratar afecciones que requieren niveles elevados de GH en plasma; tratamiento de pacientes inmunosuprimidos; y tratar la miocardiopatía, la insuficiencia cardíaca, la función cardíaca deteriorada y el infarto de miocardio.

10 [0014] La patente de EE.UU. N° 7,994,329 describe el uso de agonistas de la hormona de crecimiento secretagogo de tipo receptor 1A (GHSR 1A) para su uso en medicamentos para la regulación de la ingesta de alimentos, el índice de masa corporal (IMC), y el tratamiento de la anorexia, diabetes de tipo II y emaciación asociada con diversas enfermedades y afecciones.

15 [0015] La patente de EE.UU. N° 8,394,833 describe el uso de anamorelina para reducir las náuseas, el tratamiento de la emesis y también de calidad de vida evaluada medida por los ASAS (valoración de la severidad del 1-10 de los siguientes síntomas: dolor, fatiga, náuseas, depresión, ansiedad, somnolencia, falta de aliento, apetito, sueño y sensación de bienestar) y el uso de los secretagogos de la hormona del crecimiento para aumentar el apetito y el peso corporal y niveles de IGF-1.

20 [0016] Pub de EE.UU. 2005/0261201 describe el uso de un secretagogo de hormona de crecimiento para reducir la proteína reactiva en un paciente que padece caquexia, anorexia, síndrome de fatiga crónica, diabetes y metástasis tumoral, así como inducir la secreción de GH e IGF-1, y su uso en el tratamiento de un paciente que ha tenido o está en riesgo de un evento vascular como un infarto de miocardio.

25 [0017] El documento WO/2013/158874 describe el uso de anamorelina HCl para el tratamiento de la caquexia relacionada con el cáncer y afecciones que requieren niveles elevados de GH en plasma, y el uso de secretagogos de la hormona del crecimiento para aumentar el apetito y el peso corporal.

30 [0018] Ninguna de estas publicaciones de patentes describe el uso de anamorelina a saciedad temprana golosina o la fatiga resultante de la caquexia, o para aumentar el tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer terminal. Tampoco revelan una mejora de la calidad de vida del paciente medida por el dominio de anorexia/caquexia de la evaluación funcional de la Evaluación de la Terapia de Anorexia/Caquexia (FAACT), que mide el bienestar físico y funcional, así como las preocupaciones específicas relacionadas con la anorexia y caquexia al hacer preguntas dirigidas al peso corporal/imagen, apetito, consumo de alimentos, vómitos, saciedad temprana y dolor de estómago.

35 SUMARIO DE LA INVENCION

[0019] Los inventores han desarrollado varios métodos para el tratamiento de trastornos y afecciones asociadas con caquexia del cáncer usando anamorelina.

40 [0020] Una primera realización principal se refiere a la capacidad inesperada de anamorelina para tratar la fatiga que a menudo se asocia con el cáncer y tratamientos contra el cáncer. En esta realización, la invención proporciona anamorelina para su uso en un método para tratar la fatiga resultante de la caquexia por cáncer en un paciente con cáncer humano, definiéndose dicha caquexia como un índice de masa corporal inferior a 20 kg/m², que comprende administrar a dicho paciente anamorelina diariamente por un período de tiempo terapéuticamente efectivo.

45 [0021] Una segunda realización principal se refiere al uso de anamorelina para mejorar la calidad específica de las medidas de la vida en pacientes con caquexia por cáncer. En esta realización, la invención proporciona anamorelina para su uso en un método para mejorar la calidad de vida medida por FAACT en el dominio de anorexia/caquexia en un paciente con cáncer humano, definiéndose dicha caquexia como un índice de masa corporal inferior a 20 kg/m², que comprende administrar anamorelina a dicho paciente diariamente durante un período de tiempo terapéuticamente efectivo.

50 [0022] Una tercera realización principal se refiere al uso de anamorelina para mejorar diferentes medidas de masa corporal. En esta realización, la invención proporciona anamorelina para su uso en un método para aumentar la masa corporal total, la masa corporal magra y la masa grasa en un paciente humano que padece caquexia por cáncer, definiéndose dicha caquexia como un índice de masa corporal inferior a 20 kg/m², que comprende administrar anamorelina a dicho paciente durante un período de tiempo terapéuticamente eficaz. El aumento en la masa grasa es particularmente beneficioso porque refleja un aumento en la energía almacenada en estos pacientes frecuentemente débiles y desnutridos.

60 [0023] En cualquiera de las realizaciones principales anteriores, la administración es preferiblemente oral. Además, la administración se realiza preferiblemente una vez al día. Las ventajas adicionales de la invención se exponen en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se realizarán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señaladas en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas únicamente y no son restrictivas de la invención, como se reivindica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**[0024]**

5 La Figura 1 es una representación gráfica del resultado primario de eficacia (masa corporal magra) en términos de la mediana del cambio desde el inicio en la población con intención de tratar ("ITT"), para pacientes que reciben anamorelina y placebo (PBO) en Romana 1. Los datos mostrados son solo valores observados (es decir, sin modelado o imputación de datos faltantes).

10 Las Figuras 2A-B son representaciones gráficas de los síntomas del paciente y las preocupaciones relacionadas con la caquexia, medida por el cambio en la anorexia FAACT/subpunta de caquexia y el puntaje SEA, específicamente la comparación del tratamiento del cambio desde el inicio en cada visita en la intención de tratar la población modificada ("MITT") en pacientes que reciben anamorelina y placebo en Romana 1. Los datos mostrados son de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

15 Las Figuras 3A-B son representaciones gráficas de los síntomas del paciente y las preocupaciones relacionadas con la fatiga, medida por el cambio en el puntaje de fatiga FACIT-F y la puntuación SEF, específicamente la comparación del tratamiento del cambio desde el inicio en cada visita en la población MITT en pacientes que reciben anamorelina y placebo en Romana 1. Los datos mostrados son de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

20 La Figura 4 es una representación gráfica del cambio desde el inicio con el tiempo en el peso corporal en la población MITT, incluyendo la significancia estadística de cualquier diferencia en los resultados de los pacientes tratados con placebo versus anamorelina. Los datos mostrados son de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

25 Las Figuras 5A-B son representaciones gráficas de los cambios en la Calidad de Vida relacionados con la salud desde el inicio en FAACT Total y TOI (Total Outcome Index) en la población MITT en Romana 1. Los datos mostrados son de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Las Figuras 6A-B son representaciones gráficas del cambio en la calidad de vida relacionada con la salud desde el inicio en FACIT Total y TOI (Total Result Index) en la población MITT en Romana 1. Los datos mostrados son de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

30 La Figura 7 es una representación gráfica del resultado primario de eficacia (masa corporal magra) en términos de la mediana del cambio desde el inicio en la población ITT, para pacientes que reciben anamorelina y placebo (PBO) en Romana 2. Los datos mostrados son valores observados únicamente (es decir, sin modelado o imputación de datos faltantes).

35 Las Figuras 8A-B son representaciones gráficas de los síntomas e inquietudes de los pacientes relacionados con la caquexia, medidos por el cambio en la anorexia FAACT/puntuación secundaria de la caquexia y la puntuación SEA, específicamente la comparación del tratamiento del cambio desde el inicio en cada visita en la población MITT en pacientes que reciben anamorelina y placebo en Romana 2. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

40 Las Figuras 9A-B son representaciones gráficas de los síntomas del paciente y las preocupaciones relacionadas con la fatiga, medida por el cambio en el puntaje de fatiga FACIT-F y el puntaje SEF, específicamente la comparación del tratamiento del cambio desde el inicio en cada visita en la población MITT en pacientes que reciben anamorelina y placebo en Romana 2. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

45 Las Figuras 10A-d son representaciones gráficas de los resultados para el dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F durante el período de estudio de 12 semanas en subgrupos específicos de pacientes con MITT en Romana 2. Los datos mostrados son de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

La Figura 11 es una representación gráfica del cambio desde el inicio en el peso corporal de la población MITT durante el transcurso del estudio, junto con la significación estadística del cambio (valores p).

50 Las Figuras 12A-B son gráficos de barras que representan el efecto de administrar 100 mg de anamorelina al día durante 12 semanas consecutivas versus placebo en dos ensayos controlados con placebo y cegados por separado en masa corporal total, masa corporal magra, masa grasa y masa ósea en pacientes con cáncer (cambio medio de línea de base), en Romana 1 (12A) y Romana 2 (12B).

Las Figuras 13A y 13B muestran el cambio desde el inicio con el tiempo en preguntas individuales de FAACT, siedad temprana, en Romana 1 y 2, respectivamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADADefinición y uso de términos

60 **[0025]** A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones. Las divulgaciones de estas publicaciones en su totalidad se incorporan aquí por referencia en esta solicitud con el fin de describir más completamente el estado de la técnica al que pertenece. Las referencias divulgadas también se incorporan individual y específicamente por referencia aquí para el material contenido en ellas que se discute en la oración en donde se basa la referencia.

65 **[0026]** Cuando las formas singulares "un", "una", "el" y "ella" o términos similares se utilizan en el presente documento,

se entenderá que incluyen los referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. Así, p. ej., la referencia a "un hidrocarburo" incluye mezclas de dos o más de tales hidrocarburos, y similares. La palabra "o" o términos similares como se usan en este documento significa cualquier miembro de una lista particular y también incluye cualquier combinación de miembros de esa lista.

[0027] Cuando se usa aquí, el término "aproximadamente" o "ca." compensará la variabilidad permitida en la industria farmacéutica e inherente a los productos farmacéuticos, como las diferencias en la resistencia del producto y la biodisponibilidad debido a las variaciones de fabricación y la degradación del producto inducida por el tiempo. El término permite cualquier variación que en la práctica de los productos farmacéuticos permitiría que el producto que se evalúa se considere farmacéuticamente equivalente o bioequivalente, o ambos, si el contexto lo requiere, a la concentración indicada de un producto reivindicado. Se entenderá que todos los valores numéricos expresados en este documento pueden ser precedidos por el término "acerca de".

[0028] En toda la descripción y reivindicaciones de esta memoria, la palabra "comprende" y variaciones de la palabra, tales como "que comprende" y "comprende", significa "incluyendo, pero no limitado a", y no está destinada a excluir, p. ej., otros aditivos, componentes, enteros o pasos.

[0029] Cuando un intervalo de valores puede ser usado para describir un régimen particular, se entenderá que el rango puede ser definido por la combinación de forma selectiva de una cualquiera del extremo inferior de las variables descritas en la memoria con una cualquiera del extremo superior de variables descritas en la especificación que es matemáticamente posible.

[0030] A lo largo de esta solicitud, cada vez que un estándar se da con referencia a una prueba o metodología actualmente aceptada y aplicada en la comunidad científica, se entenderá el estándar para ser evaluada con respecto a la prueba o la metodología como se informa en la literatura publicada el 1 de julio de 2014.

[0031] Los términos "tratar" y "tratamiento", cuando se usan aquí, se refieren a la gestión médica de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, condición patológica o trastorno. Este término incluye el tratamiento activo, es decir, el tratamiento dirigido específicamente a la mejora de una enfermedad, afección patológica o trastorno, y también incluye el tratamiento causal, es decir, el tratamiento dirigido a la eliminación de la causa de la enfermedad, afección patológica o trastorno. Además, este término incluye el tratamiento paliativo, es decir, el tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas en lugar de la curación de la enfermedad, afección o trastorno patológico; tratamiento preventivo, es decir, tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcial o completamente el desarrollo de la enfermedad, afección o trastorno patológico asociado; y tratamiento de apoyo, es decir, tratamiento empleado para complementar otra terapia específica dirigida hacia la mejora de la enfermedad, afección o trastorno patológico asociado.

[0032] Tal como se utiliza aquí, el término "significativamente" se refiere a un nivel de significación estadística. El nivel de estadística significativa puede ser, p. ej., de al menos $p < 0,05$, de al menos $p < 0,01$, de al menos $p < 0,005$, o de al menos $p < 0,001$. A menos que se especifique lo contrario, el nivel de significancia estadística cuando se recita es $p < 0,05$. Cuando un resultado o efecto medible se expresa o identifica en el presente documento, se entenderá que el resultado o efecto se evalúa preferiblemente en función de su significación estadística en relación con una línea de base. De manera similar, cuando se describe un tratamiento en el presente documento, se entenderá que el tratamiento muestra preferiblemente eficacia hasta un grado de significación estadística.

[0033] Como se usa en la presente memoria, "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. La cantidad o dosis terapéuticamente efectiva dependerá de la edad, el sexo y el peso del paciente, y la condición médica actual del paciente. El experto en la materia podrá determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores además de la presente descripción.

[0034] "Farmacéuticamente aceptable" significa útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra manera indeseable e incluye que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. "Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales que son farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada.

[0035] Cuando se da un peso de un ingrediente activo sin referencia a la base libre o de sal del ingrediente activo, se entenderá que el peso puede referirse al peso de la base libre del peso o la sal entera.

[0036] La "caquexia" se puede definir mediante una variedad de métodos en cualquiera de las realizaciones principales o sub-realizaciones de la presente invención. En particular, y de las siguientes definiciones se pueden usar:

- un síndrome clínico caracterizado por una o una combinación de anorexia, saciedad temprana, pérdida de peso, pérdida de masa muscular, anemia y edema, pero preferiblemente se define por 3, 4, 5 o todas estas condiciones.
- pérdida de peso corporal mayor o igual al 5% en los 6 meses anteriores y/o índice de masa corporal menor a 20 kg/m².

- pérdida de peso corporal superior al 2% en los 3 o 6 meses anteriores con un IMC <20
- pérdida de peso corporal > 2% en los 3 o 6 meses anteriores con un índice del músculo esquelético apendicular compatible con sarcopenia (hombres <7,26 kg/m²; mujeres <5,45 kg/m²)
- un síndrome multifactorial caracterizado por peso corporal severo, pérdida de grasa y músculo y aumento del catabolismo proteico debido a enfermedades subyacentes.

[0037] Saciedad temprana se refiere a la tendencia de un paciente a la experiencia de plenitud o saciedad temprana al consumir una comida.

[0038] La fatiga se define generalmente como una sensación de cansancio, agotamiento o falta de energía. La fatiga también se puede definir en términos de puntajes de los pacientes en varias evaluaciones o autoevaluaciones, incluidas preguntas diseñadas para clasificar los sentimientos de cansancio, agotamiento o falta de energía. Las evaluaciones específicas incluyen el FACIT-F, que contiene una evaluación funcional de 27 elementos de la terapia contra el cáncer - General (FACT-G) y una subescala de fatiga (también denominada en este documento como el "dominio de la fatiga") que consta de trece preguntas que se pueden calificar 0-4 y mida la percepción del paciente de la fatiga y las preocupaciones relacionadas con la anemia. Los cuestionarios FACIT-F y FACT-G se describen en: The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation by Webster, K, Cella, D, and Yost, K, Health and Quality of Life Outcomes, volumen 1, publicado en 2003; Manir, Indian J Palliat Care. 2012 mayo-ago; 18 (2): 109-116; y Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancerrelated fatigue (CRF) Ann Oncol. 2009;20:17-25.. Un aumento en la puntuación del paciente durante el curso de la terapia indica una mejora en la fatiga.

[0039] Como se informó por Manir et al., FACIT-F de puntuación es una calidad de herramienta de evaluación de la vida se utiliza para evaluar el tratamiento del cáncer fatiga relacionada. Cella DF. Manual of the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) scales.Version 4.Evanston, Ill: Evanston Northwestern Healthcare. 1997. Tiene una buena fiabilidad test-retest (r que varía de 0,82 a 0,92) y es sensible a los cambios a lo largo del tiempo. También se ha demostrado que tiene validez convergente y discriminatoria. Cella DF. Manual of the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) scales.Version 4.Evanston, Ill: Evanston Northwestern Healthcare. 1997; Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage. 1997;13:63-74. [PubMed: 9095563]; Cella DF, Bonomi AE, Leslie WT, Von Roenn J, Tchekmeydian NS. Quality of life and nutritional wellbeing, Measurements and relationship. Oncology. 1993;79(suppl):105-11.

[0040] El FACIT-F (versión 4) es un instrumento de autoinforme de 40 ítems. Incluye la evaluación funcional de la terapia del cáncer-general (FACT-G) con 27 ítems y una subescala de preocupación adicional (fatiga) con 13 ítems. Los elementos de FACT-G se dividen en cuatro elementos de subescala: (a) bienestar físico (PWB) (7 elementos), (b) bienestar social/familiar (SWB) (7 elementos), (c) bienestar emocional (EWB) (6 ítems) y (d) bienestar funcional (FWB) (7 ítems). Los puntajes FACIT-F usan un puntaje tipo Likert de 5 puntos que va desde "0" (para nada) hasta "4" (mucho).

[0041] Las puntuaciones se obtienen en cada uno de los dominios especiales y puntuación FACT-G (incluye puntuación de PWB, SWB, EWB, y FWB). El puntaje FACIT total se obtuvo al agregar un puntaje de preocupación adicional (Fatiga) con FACT-G. Los elementos declarados negativamente se invierten restando la respuesta de "4". Después de revertir los elementos adecuados, todos los elementos de la subescala se suman a un total, que es el puntaje de la subescala. Para todas las escalas FACIT y los índices de síntomas, cuanto mayor sea el puntaje, mejor será la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Para los elementos faltantes y sin respuesta, los puntajes de la subescala se prorratean según el manual de pautas de administración del puntaje FACIT-F. Esto generalmente se hace usando la fórmula a continuación:

Puntuación de subescala prorrateada = [suma de puntuaciones de ítem] x [N de ítems en subescala] ÷ [N de ítems contestados].

[0042] Cuando faltan datos, el puntaje de subescala prorrateado de esta manera es aceptable siempre que se responda a más del 50% de los ítems (p. ej., un mínimo de 4 de 7 ítems, 4 de 6 ítems, etc.). La puntuación total se calcula como la suma de las puntuaciones de la subescala no ponderada. La escala FACT se considera un indicador aceptable de la calidad de vida del paciente siempre que la tasa de respuesta global al ítem sea mayor al 80% (p. ej., al menos 22 de 27 ítems FACT-G completados).

[0043] La prevalencia de la fatiga en cada punto de medición se determina por la elección de un punto de corte de puntuación <34 en el FACIT-F (punto de preocupación adicional). Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF) Ann Oncol. 2009;20:17-25. [PubMed: 18678767].

[0044] Un subconjunto de cuatro preguntas de la subescala de fatiga, llamada Evaluación Simplificada de Fatiga (SEF), también se utiliza para determinar si el paciente sufre fatiga, nuevamente clasificado de 0 a 4, con preguntas específicamente dirigidas a estar demasiado cansado para comer, sentirse fatigado o débil por todas partes y verse obligado a pasar tiempo en la cama. Un aumento en la puntuación del paciente durante el curso de la terapia,

preferiblemente de al menos aproximadamente 1,0, 1,25, 1,50, 1,75 o 2,0 puntos desde el inicio, indica una mejora en la fatiga.

5 **[0045]** FACT-G incluye 4 dominios: bienestar físico (PWB, siete elementos), bienestar social/familiar (SWB, siete elementos), bienestar emocional (EWB, seis elementos) y bienestar funcional (FWB, siete ítems), que se pueden puntuar 0-4. Las preguntas de PWB están dirigidas a niveles de energía, náuseas, dolor, problemas con efectos secundarios y sentirse enfermo. Las preguntas de SWB están dirigidas al apoyo social y emocional de amigos, familiares y la pareja del paciente. Las preguntas de EWB están dirigidas a sentimientos de tristeza, desesperanza y nerviosismo y preocupaciones sobre la muerte y el empeoramiento de la condición. Las preguntas de FWB están dirigidas a la capacidad de trabajar y disfrutar la vida, la capacidad de dormir y la calidad de vida en general.

[0046] El aumento del tiempo de supervivencia se refiere al aumento de la longevidad de un paciente.

15 **[0047]** FAACT se refiere al cuestionario de evaluación funcional de la terapia de anorexia-caquexia (FAACT). El Cuestionario FAACT se describe en: Quality of Life and Nutrition in the Patient with Cancer by Small, W, Carrara, R., Danford,L, Logemann, J y Cella, D, publicado por el " Integrating Nutrition Into Your Cancer Program" de ACCC, páginas 13-14, publicado marzo/abril de 2002. FAACT en el dominio de anorexia/caquexia se refiere a la siguiente serie de doce preguntas que miden la percepción de los pacientes y las preocupaciones relacionadas con el apetito, el consumo de alimentos, el aumento/pérdida de peso, los vómitos y el dolor de estómago, que se pueden calificar de 0-4.

PREOCUPACIONES ADICIONALES	Para nada	Un poco	Algo	Bastante poco	Mucho
25 Tengo buen apetito	0	1	2	3	4
La cantidad que como es suficiente para satisfacer mis necesidades.	0	1	2	3	4
Estoy preocupado por mi peso	0	1	2	3	4
30 La mayoría de los alimentos tiene un sabor desagradable para mí	0	1	2	3	4
Me preocupa lo delgado que me veo	0	1	2	3	4
35 Mi interés en los alimentos disminuye tan pronto como intento comer	0	1	2	3	4
Tengo dificultades para comer alimentos ricos o "pesados"	0	1	2	3	4
40 Mi familia o amigos me presionan para que coma	0	1	2	3	4
He estado vomitando	0	1	2	3	4
Cuando como, parece que me lleno rápidamente	0	1	2	3	4
Tengo dolor en el área del estómago	0	1	2	3	4
Mi salud general está mejorando	0	1	2	3	4

45 **[0048]** Una puntuación de 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 o más en el dominio FAACT de anorexia/caquexia puede usarse para indicar que el paciente sufre de anorexia y/o caquexia; un aumento en la puntuación del paciente durante el curso de la terapia, preferiblemente de 2, 3, 4, 5 o más desde el inicio, indica una mejora en la caquexia. Un subconjunto de cuatro preguntas del FAACT, llamado evaluación simplificada para el apetito (SEA), también se usa para medir el apetito/comer, nuevamente clasificando las preguntas de 0 a 4, con preguntas específicamente dirigidas al apetito, la suficiencia del consumo de alimentos, la presión por otros para comer, y sentimientos de saciedad temprana, o llenarse rápidamente después de comenzar a comer. Un aumento en la puntuación del paciente durante el curso de la terapia de al menos aproximadamente 1,0, 1,25, 1,50, 1,75 o 2,0 puntos desde el inicio, indica una mejora en el apetito.

50 **[0049]** El puntaje total de FAACT se refiere al puntaje del paciente en el FACT-G agregado a su puntaje en la subescala de anorexia/caquexia de FAACT. Una puntuación total de FAACT de 21, 22, 23, 24, 25 o 26 o más indica que el paciente tiene caquexia; un aumento en la puntuación del paciente durante el curso de la terapia, preferiblemente de 3, 4, 5 o más desde el inicio, indica una mejora en la caquexia.

55 **[0050]** El índice de resultado de ensayo FAACT (TOI) se refiere a la puntuación del paciente en las subsecciones PWB y FWB del FACTG añadido a su puntuación en la subescala de anorexia/caquexia FAACT. Un FAACT TOI de más de 16, 18, 20, 22 o 24 indica que el paciente tiene caquexia; un aumento en la puntuación del paciente durante el curso de la terapia, preferiblemente de 3, 4, 5 o más desde el inicio, indica una mejora en la caquexia.

60 **[0051]** El puntaje total FACIT-F se refiere al puntaje del paciente en el FACT-G agregado a su puntaje en la Subescala de fatiga del FACIT-F. Un puntaje total FACIT-F de 16, 18, 20, 22 o 24 o más indica que el paciente tiene fatiga; un aumento en la puntuación del paciente durante el curso de la terapia, preferiblemente de 3, 4, 5 o más desde el inicio, indica una mejora en la fatiga.

[0052] FACIT-F TOI se refiere a la puntuación del paciente en las subsecciones PWB y FWB de la FACT-G añadida a su puntuación en la Subescala de fatiga de la FACIT-F. Un TOI FACIT-F de 16, 18, 20, 22 o 24 o más indica que el paciente tiene fatiga; un aumento en la puntuación del paciente durante el curso de la terapia, preferiblemente de 3, 4, 5 o más desde el inicio, indica una mejora en la fatiga.

[0053] El cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III incluye tanto el estadio IIIA como el IIIB según lo definido por el Instituto Nacional del Cáncer en los Institutos Nacionales de Salud. El NSCLC en estadio IV también está definido por el Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de Salud. Los criterios para la estadificación de NSCLC se pueden encontrar en National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-small cell lung cancer. Version 2.2013. Disponible en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Consultado el 24 de septiembre de 2013.

[0054] El estado de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) se refiere a escalas y criterios utilizados por médicos e investigadores para evaluar cómo progresa la enfermedad de un paciente, evaluar cómo la enfermedad afecta las capacidades de la vida diaria del paciente, y determinar el tratamiento y el pronóstico adecuados.

ECOG ESTATUS DE RENDIMIENTO*

Grado	ECOG
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todo el desempeño previo a la enfermedad sin restricciones
1	Restringido en actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, p. ej., trabajo de casa ligero, trabajo de oficina
2	Ambulatorio y capaz de autocuidado pero incapaz de realizar actividades laborales. Hasta más del 50% de las horas de vigilia
3	Capaz de autocuidado limitado, limitado a la cama o silla más del 50% de las horas de vigilia
4	Completamente deshabilitado. No puede llevar a cabo ningún cuidado personal. Totalmente confinado a la cama o silla
5	Muerto

* Oken, MM, Creech, RH, Tormey, DC, Horton, J., Davis, TE, McFadden, ET, Carbone, PP: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-555, 1982.

Discusión

[0055] Como se mencionó anteriormente, los inventores han desarrollado varios métodos para el tratamiento de trastornos y afecciones asociadas con la caquexia por cáncer usando anamorelina.

[0056] En una primera realización principal la invención proporciona anamorelina para su uso en un método de tratamiento de la fatiga resultante de la caquexia por cáncer en un paciente de cáncer humano, dicho caquexia se define como un índice de masa corporal de menos de 20 Kg/m², que comprende administrar a dicho paciente anamorelina diariamente durante un período de tiempo terapéuticamente efectivo. La fatiga puede derivar de varias fuentes, como depresión, anemia, sarcopenia, anorexia, desnutrición relacionada con el vómito, quimioxicidad, uso de opioides o trastornos del sueño, o cualquier combinación de las condiciones anteriores.

[0057] En una segunda realización principal la invención proporciona anamorelina para su uso en un método para mejorar la calidad de vida medida por FAACT en el dominio de anorexia/caquexia en un paciente de cáncer humano, dicha caquexia se define como un índice de masa corporal de menos de 20 Kg/m², que comprende administrar anamorelina a dicho paciente diariamente durante un período de tiempo terapéuticamente efectivo.

[0058] En una tercera realización principal la invención proporciona anamorelina para su uso en un método para aumentar corporal total en masa, la masa corporal magra y la masa grasa en un paciente humano que sufre la caquexia por cáncer, dicha caquexia se define como un índice de masa corporal de menos de 20 Kg/m², que comprende administrar anamorelina a dicho paciente diariamente durante un período de tiempo terapéuticamente efectivo. El método se practica preferiblemente en un paciente que ha perdido masa corporal total, masa corporal magra, así como masa grasa en los últimos tres o seis meses. El paciente podría haber perdido más de 1, 2, 3, 4 o incluso el 5% de la masa corporal total, la masa corporal magra y la masa grasa, en cualquier combinación de porcentajes, pero lo más preferiblemente ha perdido más del 2% de la masa corporal total, masa corporal magra y masa grasa durante los seis meses anteriores.

[0059] En cualquiera de las realizaciones principales anteriores, la administración es preferiblemente oral, y el fármaco está preferiblemente administrado una vez al día.

[0060] En cualquiera de las realizaciones principales anteriores, el paciente ha sufrido varias sub-realizaciones en los anteriores tres, seis meses o doce meses:

- anorexia, saciedad temprana, pérdida de peso, desgaste muscular, anemia, o edema, o 3, 4 5 o todas estas condiciones;
- pérdida de peso corporal mayor o igual al 5% y/o índice de masa corporal menor de 20 kg/m²;
- pérdida de peso corporal superior al 2, 3, 4 o 5% con un IMC <20;
- mayor del 2, 3, 4 o 5% de peso corporal, pérdida de grasa y músculo con un IMC <20;
- pérdida de peso corporal superior al 2, 3, 4 o 5% con un índice de músculo esquelético apendicular compatible con sarcopenia (hombres <7,26 kg/m²; mujeres <5,45 kg/m²);
- mayor de 2, 3, 4 o 5% de peso corporal, pérdida de grasa y músculo y aumento del catabolismo proteico;
- una reducción de 3, 4 o 5 puntos en FAACT, FACIT-F, FACT-G, SEF, FAACT en el dominio de anorexia/caquexia, FAACT TOI, FACIT-F TOI o FACT-G TOI.

[0061] Cualquiera de las realizaciones principales anteriores se puede realizar en cualquier tipo de cáncer, pero cada uno de los métodos se practica preferiblemente en un cáncer del tipo que generalmente se asocia con la caquexia por cáncer. Los ejemplos no limitantes de cánceres relevantes incluyen, p. ej., cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple, carcinoma de células de transición, cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)), cáncer renal, cáncer de tiroides y otros cánceres que causan hiperparatiroidismo, adenocarcinoma, leucemia (p. ej., leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda), linfoma (p. ej., linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer intestinal, cáncer colorrectal, cáncer rectal, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer del conducto biliar, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ovario, cáncer de endometrio uterino, cáncer vaginal, cáncer de cuello uterino, cáncer de la vejiga, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, melanoma maligno, cáncer de células escamosas, cáncer de hueso, incluidos ambos cánceres óseos primarios (p. ej., osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, adamantinoma, tumor de células gigantes y cordoma) y cánceres óseos secundarios (metastásicos), sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células basales, angiosarcoma, hemangiosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, sarcoma osteogénico, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, cáncer testicular, cáncer uterino, cáncer gastrointestinal, mesotelioma, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, macroglobulinemia de Waldenstrom, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, carcinoma epitelial, glioma, glioblastoma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, retinoblastoma, carcinoma medular, timoma, sarcoma, etc. En una realización preferida, el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), más preferiblemente NSCLC en estadio III o IV no resecable.

[0062] El paciente puede o no estar recibiendo quimioterapia en cualquiera de las realizaciones principales anteriores. Ejemplos no limitantes de agentes de quimioterapia incluyen antimetabolitos tales como análogos de pirimidina (p. ej., 5-fluorouracilo [5-FU], floxuridina, capecitabina, gemcitabina y citarabina) y análogos de purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clordesoxiadenosina (cladribina)); agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales como alcaloides de la vinca (p. ej., vinblastina, vincristina y vinorelbina), disruptores de microtúbulos como los taxanos (p. ej., paclitaxel, docetaxel), vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y ombligó, epidipoidefitoide, epidipoidefito, epidipoidefitoide, tenipósido), agentes deteriorantes del ADN (p. ej., actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, busulfán, camptotecina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, nedaplatino, ciclofosfamida, citoxan, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, aclarubicina, purarubicin, hexametilnelaminaoxaliplatino, ifosfamida, melfalano, merchlorheptamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, nimustina, ranimustina, estramustina, plicamicina, procarbazona, taxol, taxótero, teniposida, trietilenotiofosforamida and etopósido (VP16)); antibióticos (p. ej., dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), idarubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), pleomicina, peplomicina, mitomicinas (p. ej., mitomicina C), actina, D, actina, p. zinostatinstimalamer); enzimas (p. ej., L-asparaginasa); neocarzinostatina; agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, imidazol carboxamida, melfalano, clorambucilo, mostaza nitrogenada-clorhidrato de N-óxido, ifosfamida), etileniminas y metilmelaminas (p. ej. hexametilmelamina, tiotepa, carboquona, trietilenotiofosforamida), alquilsulfonatos (p. ej., busulfán, tosilito de isoprosulfán), nitrosoureas (p. ej., carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), tracenos-dacarbazina (DTIC); compuestos de tipo epóxido (p. ej., mitobronitol); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (p. ej., metotrexato); complejos de coordinación de platino (p. ej., cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), procarbazona, hidroxourea, mitotano, aminoglutetimidina; hormonas, análogos hormonales (p. ej., estrógenos, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de la aromatasa (p. ej., letrozol, anastrozol); anticoagulantes (p. ej., heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (p. ej., activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; agentes antimigratorios; agentes antiseoretos (p. ej., breveldina); inmunosupresores (p. ej., ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetilo); compuestos antiangiogénicos (p. ej., TNF-470, genisteína, bevacizumab) e inhibidores del factor de crecimiento (p. ej., inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)); bloqueadores del receptor de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido; anticuerpos (p. ej.,

trastuzumab); inhibidores del ciclo celular e inductores de diferenciación (p. ej., tretinoína); inhibidores de mTOR, inhibidores de topoisomerasa (p. ej., doxorubicina (adriamicina), amsacrina, camptotecina, daunorubicina, dactinomicina, eniposida, epirubicina, etopósido, idarubicina, mitoxantrona, topotecán, irinotecán); inhibidores de la quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento; inductores de disfunción mitocondrial; disruptores de cromatina; sobuzoxano; tretinoína; pentostatina; flutamida; porfímero de sodio; fadrozol; procarbazona; aceglatona y mitoxantrona.

[0063] En cualquiera de las realizaciones principales anteriores, la cantidad terapéuticamente eficaz de anamorelina puede variar en un rango de dosis adecuadas dependiendo de la salud del sujeto, la respuesta deseada, la forma de dosificación y la vía de administración. En una sub-realización preferida, la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día de anamorelina, preferiblemente de 25 a 300 mg/día, más preferiblemente de 50 a 150 mg/día. En una realización aún más preferida, la dosis se administra como una administración única una vez al día, preferiblemente antes de la primera comida del día.

[0064] En cualquiera de las realizaciones principales anteriores, la cantidad terapéuticamente eficaz de anamorelina es preferiblemente eficaz para aumentar la masa magra del cuerpo en dicho paciente, o para aumentar la masa corporal total y la masa corporal magra del paciente, o para aumentar el total del cuerpo peso, masa corporal magra y masa grasa del paciente.

[0065] Un aspecto particularmente sorprendente de cualquiera de las realizaciones principales anteriores es la sostenibilidad del efecto observado en pacientes con cáncer, lo que se refleja en el período terapéuticamente eficaz de administración. Esta sostenibilidad se puede observar en pacientes que tienen cualquier puntuación ECOG, incluida una puntuación ECOG mayor que aproximadamente 2,0, 2,5, 3, 3,5 o 4. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el período de tiempo terapéuticamente efectivo es preferiblemente de doce semanas. En realizaciones alternativas, el período terapéuticamente efectivo es de 3, 6, 9, 12, 13, 15, 18, 21 o 24 semanas, o cualquier intervalo definido por estos puntos finales, como 13 a 24 semanas. Cuando se da un período de tiempo particular, se entenderá que anamorelina puede administrarse durante un período de tiempo mayor, siempre que se observe la respuesta requerida durante el período dado. Se entenderá además que la respuesta al tratamiento se puede observar más allá del período prescrito. Es decir, la administración durante 12 semanas incluye la administración durante al menos 12 semanas, y el tratamiento durante 12 semanas significa el tratamiento durante al menos 12 semanas.

[0066] El efecto del tratamiento en cualquiera de las realizaciones principales anteriores puede ser correlacionada o no correlacionada con los niveles de IGF-1 y/o los niveles de IGFBP-3. En una realización para cualquiera de los usos médicos anteriores, el efecto del tratamiento no está correlacionado con aumentos en los niveles de IGF-1. En otra realización, el efecto del tratamiento no está correlacionado con aumentos en los niveles de IGFBP-3.

[0067] Cualquiera de las realizaciones principales anteriores se puede practicar en base al estado ECOG del paciente. Así, p. ej., cualquiera de las realizaciones se puede practicar en un paciente que tiene un estado de rendimiento en la escala ECOG de 2, 2,5, 3, 4 o superior, es decir, de 2 a 4, o 2, 3 o 4.

[0068] Cualquiera de las realizaciones principales anteriores también se puede practicar en función de la edad. Así, p. ej., cualquiera de los métodos anteriores se puede practicar en un individuo mayor de 50, 55, 60, 65 o 70 años de edad. En una realización particular, la invención se practica en una población de pacientes que van de 50 a 90, que en una realización padecen cáncer de pulmón.

[0069] Cualquiera de las realizaciones principales anteriores se puede dividir adicionalmente en base al estado de IMC. Así, p. ej., cualquiera de los métodos anteriores no puede ser practicado en un individuo que tiene un IMC de menos de 20, 19, 18,5 o incluso 18.

[0070] Cualquiera de las realizaciones anteriores también puede estar limitada en base a otros parámetros. Por lo tanto, en cualquiera de las realizaciones principales anteriores, el cáncer se puede definir mediante una histología tumoral escamosa. En cualquiera de las realizaciones principales anteriores, el cáncer del paciente puede o no haberse metastacizado. En cualquiera de las realizaciones principales anteriores, el paciente puede o no recibir quimioterapia y/o radioterapia. En cualquiera de las realizaciones principales anteriores, el paciente puede o no recibir opioides.

Formas/rutas de administración de la dosificación

[0071] Las composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar a un sujeto proporcionado además comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o aducto del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente excipientes aceptables.

[0072] Un excipiente "farmacéuticamente aceptable" es uno que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, el material se puede administrar a un sujeto sin causar ningún efecto biológico indeseable o interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica en donde está contenido. El portador puede seleccionarse para minimizar cualquier degradación del ingrediente activo y para minimizar

cualquier efecto secundario adverso en el sujeto, como sería bien sabido por un experto en la materia. El portador puede ser sólido, líquido o ambos.

[0073] Los compuestos descritos pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento o la prevención destinados. Los compuestos activos y las composiciones, p. ej., pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral, ocular, inhalatoria o tópica. En particular, la administración puede ser epicutánea, inhalatoria, enema, conjuntival, gotas para los ojos, gotas para los oídos, alveolar, nasal, intranasal, vaginal, intravaginal, transvaginal, ocular, intraocular, transocular, enteral, oral, intraoral, transoral, intestinal, rectal, intrarrectal, transrectal, inyección, infusión, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intracardiaca, subcutánea, intraósea, intradérmica, intratecal, intraperitoneal, intravesical, intracavernosa, intramedular, intraocular, intracraneal, transdérmica, transmucosal, transnasal, por inhalación, intracisternal, epidural, peridural, intravítrea, etc.

EJEMPLOS

[0074] se realizaron los siguientes dos estudios para evaluar el efecto de anamorelina en LBM en pacientes con NSCLC, así como para determinar sus efectos sobre el peso corporal, las preocupaciones del paciente con respecto a la caquexia y la fatiga y supervivencia general. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (p. ej., cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación completa y una descripción de cómo se realizan y evalúan los métodos reivindicados en el presente documento, y están destinados a ser puramente ejemplares de la invención y no están destinados a limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención.

Ejemplo 1 Anamorelina HCl en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas - Caquexia (NSCLC-C): un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de fase III para evaluar la seguridad y eficacia de Anamorelina HCl en pacientes con NSCLC-C (Romana 1)

[0075] Las características clave del estudio Romana 1 son como sigue:

- DISEÑO: aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, estudio de fase 3 para evaluar la seguridad y eficacia de HCl anamorelina (anamorelina) en pacientes con NSCLC-Cachexia (59 sitios; 15 países)
- PUNTO FINAL PRIMARIO: Masa corporal magra (LBM) por DXA
- PUNTOS FINALES SECUNDARIOS:
 - Clave: supervivencia global agrupada, subdominio de anorexia/cachexia, subdominio de fatiga, evaluación simplificada del apetito (SEA) y evaluación simplificada de la fatiga (SEF)
 - Otros: peso corporal, supervivencia general específica del estudio, índice de resultado del ensayo FAACT/FACIT-F (TOI) y puntajes totales, análisis adicionales de LBM
- PUNTOS FINALES EXPLORATORIOS: Escala de evaluación del hambre (HAS), Karnofsky (KPS), análisis de respondedor; farmacocinética de la población (PK) en 90 pacientes
- POBLACIÓN DE ESTUDIO: NSCLC avanzado (Etapa III o IV irsecable) y caquexia ($\geq 5\%$ de peso corporal en 6 meses o IMC de detección $< 20 \text{ kg/m}^2$)
- TAMAÑO DE LA MUESTRA: 484 pacientes; relación de aleatorización 2: 1 (anamorelina: placebo)
- DOSIFICACIÓN: placebo o 100 mg de anamorelina durante 12 semanas
- EVALUACIONES DE SEGURIDAD: Eventos adversos (EA), laboratorios, signos vitales, ECG.

[0076] La Figura 1 es una representación gráfica de los resultados del estudio primario de eficacia (masa corporal magra), particularmente el cambio medio desde el inicio en la población ITT. El panel A muestra los cambios en LBM en pacientes que reciben placebo (PBO) versus anamorelina durante el período de estudio de 12 semanas. Los pacientes que recibieron anamorelina mostraron mayores incrementos en LBM en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Tabla 1. Análisis del cambio desde el inicio durante más de 12 semanas en masa corporal magra - Población ITT.

		Masa corporal magra	
		Placebo (n= 161)	100 mg de anamorelina (n= 323)
5	N*	158	316
	Mediana	-0,44	1,10
	CI 95%	(-0,88, 0,20)	(0,76, 1,42)
	Mediana	1,54	
10	Valor P **	<0,0001	
15	* El tamaño de la muestra tiene en cuenta a aquellos que fueron excluidos debido a la falta de valores de referencia y/o fechas de fallecimiento faltantes.		
	** El valor P se obtiene de la prueba de suma de rango de Wilcoxon, teniendo en cuenta los valores faltantes posteriores a la línea de base (es decir, la imputación), por lo que los rangos más bajos representan peores resultados. El orden de clasificación está determinado por el cambio promedio desde el inicio en LBM en la semana 6 y la semana 12 con valores imputados, y también por la fecha de supervivencia.		

[0077] Como se muestra en la Tabla 1 anterior, para LBM, hubo efectos estadísticamente significativos (basados en los valores de p sin ajustar) favoreciendo anamorelina. Esto es cierto entre todos los subgrupos, excepto para mayores de 65 años, IMC <18,5, ECOG 2 y mujeres, lo que puede deberse al pequeño tamaño de la muestra en estos subgrupos.

[0078] Los puntos finales secundarios clave se midieron en la población MITT, con un breve resumen de los resultados de la siguiente manera. Estos resultados se explican y demuestran en las siguientes figuras y tablas.

[0079] En términos de calidad relacionada con la salud de las mediciones de la vida (HR-QoL), los resultados del dominio anorexia/caquexia de la evaluación FAACT mostraron que la anamorelina proporciona mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas en las preocupaciones del paciente relacionadas con estos temas. Los pacientes en el grupo de anamorelina también tuvieron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas con respecto a la evaluación de SEA, que se enfoca en sentimientos de saciedad temprana, apetito, consumo de alimentos y presión por parte de otros para comer. Las evaluaciones de HR-QoL relacionadas con fatiga, apatía y debilidad, medidas por el dominio de fatiga de FACIT-F, mostraron mejoras estadísticamente significativas en las semanas 9 y 12. Algunos subgrupos mostraron una tendencia de mejora en la evaluación de FACIT-F con el tratamiento con anamorelina. Hubo una tendencia general de mejora en la evaluación SEF, que se centra en los sentimientos de fatiga y debilidad general. Los pacientes en algunos subgrupos también tuvieron tendencias de mejora con respecto a la evaluación SEF.

[0080] Las Figuras 2A-B son representaciones gráficas de los síntomas del paciente y preocupaciones relacionadas con la caquexia tal como se mide por subpuntuación FAACT anorexia/caquexia y puntuación de EAE, específicamente la comparación de tratamientos del cambio desde la línea base en cada visita en la población MITT. El panel A muestra los resultados para el dominio de anorexia/caquexia de FAACT en la población MITT durante el período de estudio de 12 semanas, incluida la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de los pacientes tratados con placebo frente a anamorelina (valores p). Los pacientes en el grupo de anamorelina mostraron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas en la calidad de vida relacionadas con las preocupaciones sobre la caquexia. El panel B muestra los resultados de la puntuación SEA de FAACT en la población MITT durante el período de estudio de 12 semanas, incluida la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de pacientes tratados con placebo versus anamorelina (valores p). Los pacientes en el grupo de anamorelina mostraron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas en las preocupaciones sobre la calidad de vida medidas por el SEA, como las mejoras en el apetito general y el consumo de cantidades suficientes de alimentos, y la disminución de la saciedad temprana y la presión de otros para comer. Los resultados también se presentan a continuación en la Tabla 2. Los datos mostrados son de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Tabla 2. Análisis del cambio en los síntomas y preocupaciones de los pacientes relacionados con la anorexia/caquexia desde el inicio durante más de 12 semanas - Población MITT.

	Dominio de anorexia/caquexia		Puntuación SEA	
	Placebo (n= 141)	100 mg de anamorelina (n= 284)	Placebo (n= 141)	100 mg de anamorelina (n= 284)
N	141	282	140	281
Media LS (SE)	1,92 (0,805)	4,12 (0,752)	0,92 (0,339)	1,57 (0,317)
Diferencia de tratamiento (anamorelina versus placebo)				
Media LS (SE)	2,21 (0,617)		0,65 (0,262)	
CI 95%	(0,99, 3,42)		(0,14, 1,16)	
Valor p	0,0004		0,0134	
* Tenga en cuenta que se estima que la diferencia de importancia es de ~ 3 puntos para el dominio de anorexia/caquexia y ~ 1 punto para la puntuación SEA, y ambos recibieron tratamiento con anamorelina.				

[0081] Las Figuras 3A-B son representaciones gráficas de los síntomas del paciente y preocupaciones relacionadas con la fatiga tal como se mide por subpuntuación de fatiga FACIT-F y puntuación SEF, específicamente el tratamiento comparación del cambio desde el inicio en cada visita en la población MITT. El panel A representa los resultados para la evaluación del dominio de fatiga de FACIT-F durante el período de estudio de 12 semanas en pacientes con MITT, incluida la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de pacientes tratados con placebo versus anamorelina. Como se puede ver en este panel, las mejoras estadísticamente significativas en la evaluación estuvieron presentes en las semanas 9 y 12 en pacientes con anamorelina versus aquellos con placebo. Los subgrupos de interés que recibieron anamorelina mostraron tendencias de mejora en sus niveles de fatiga. El panel B representa los resultados para la puntuación SEF de la evaluación FACIT-F durante el período de estudio de 12 semanas en pacientes con MITT, incluida la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de los pacientes tratados con placebo frente a anamorelina. Aquí, hubo una pequeña tendencia general de mejora entre los pacientes con anamorelina en términos de menor fatiga, menores sentimientos generales de debilidad y menores cantidades de tiempo en la cama; Los subgrupos mostraron estas tendencias de mejora también. Los resultados también se presentan en la Tabla 3 a continuación, y los hallazgos específicos para los subgrupos también se presentan a continuación. Los datos mostrados en las Figuras 3A-B son de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Tabla 3. Síntomas y preocupaciones de los pacientes relacionadas con la fatiga: análisis del cambio desde el inicio durante más de 12 semanas en la población MITT.

	Dominio de fatiga		Puntuación SEF	
	Placebo (n= 141)	100 mg de anamorelina (n= 284)	Placebo (n= 141)	100 mg de anamorelina (n= 284)
N	141	282	139	280
Media LS (SE)	-1,91 (0,933)	0,26 (0,886)	-0,23 (0,325)	0,11 (0,309)
Diferencia de tratamiento (anamorelina versus placebo)				
Media LS (SE)	1,45 (0,752)		0,33 (0,265)	
CI 95%	(-0,02, 2,93)		(-0,19, 0,85)	
Valor p	0,0537		0,2098	

[0082] Los análisis de subgrupos de los datos anteriores con respecto al cambio desde el inicio en el dominio de fatiga de FACIT-F en la población de MITT muestran una tendencia de mejora en los subgrupos. Las tendencias específicas incluyeron los siguientes subgrupos. En un subgrupo de pacientes de 65 años o menos con uso concomitante de opioides y ECOG 2 (en las semanas 9 y 12), y un IMC ≤ 18,5 mejora en la semana 3, 6 y en la semana 9, 12 pacientes mostraron una mejora estadísticamente significativa.

[0083] Además, se observaron también las siguientes tendencias de subgrupos: 1) entre los pacientes con uso de opioides no-concomitante, se observó una tendencia general de mejora más pequeña; 2) entre los pacientes con ECOG 0-1, se observó un aumento de la brecha entre el placebo y la anamorelina hasta la semana 3, 6, 9 a 12; 3) entre los pacientes con IMC > 18,5, hubo una tendencia de mejoría menor de la semana 3 a la 12; y 4) se observó una tendencia general de mejoría en los varones de la semana 3 a 6 (la mejoría fue estadísticamente significativa en la semana 9, con un cambio límite en la semana 12).

[0084] Los análisis de subgrupos de los datos anteriores con respecto al cambio desde el inicio en la Evaluación Simplificada de Fatiga (SEF) en la población MITT muestran una pequeña tendencia general de mejora en los subgrupos en términos de fatiga y debilidad general. Se observaron las siguientes tendencias de subgrupos: 1) el uso

concomitante de opioides mostró una pequeña tendencia de mejora; y 2) los pacientes con IMC $\leq 18,5$ mostraron una tendencia de mejoría durante 12 semanas (estadísticamente significativa en las semanas 3 y 6).

[0085] Otros criterios de valoración secundarios medidos en la población MITT, junto con los resultados, fueron los siguientes:

Peso corporal: Mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas se observaron en los pacientes de anamorelina frente a los que recibieron placebo.

Otros análisis de LBM: se midió el cambio porcentual con respecto al valor basal en LBM, con LBM que mostró una mejora constante durante el estudio de 12 semanas.

Otros análisis de FAACT/FACIT-F: TOACT de FAACT y la puntuación total mostraron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas para TOI, con un beneficio de tendencia para la puntuación total entre los pacientes con anamorelina. Esto indica que el tratamiento con anamorelina mejora las preocupaciones del paciente sobre el apetito, el consumo de alimentos, la saciedad temprana y el dolor o los vómitos. El TOI FACIT-F y la puntuación total también mostraron un beneficio de tendencia entre los pacientes con anamorelina. Tal mejora indica que el tratamiento con anamorelina mejora las preocupaciones del paciente con respecto a la fatiga y la debilidad. Supervivencia general: supervivencia general específica del estudio: datos pendientes.

[0086] La Figura 4 es una representación gráfica del cambio desde el valor basal a lo largo del tiempo en el peso corporal en la población de MITT, que incluye la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de pacientes tratados con placebo frente a anamorelina. En el transcurso del estudio, los pacientes tratados con anamorelina mostraron un mayor aumento estadísticamente significativo en el peso corporal en comparación con los pacientes en el grupo placebo; los resultados también se presentan en la Tabla 4 a continuación. Los datos mostrados son de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Tabla 4. Análisis de cambios en el peso corporal durante 12 semanas - Población MITT.

Cambio general desde la línea de base	Placebo (n= 141)	100 mg de anamorelina (n= 284)
N	141	283
Media LS (SE)	0,14 (0,363)	2,20 (0,332)
Diferencia de tratamiento (anamorelina versus placebo)		
Media LS (SE)		2,07 (0,325)
CI 95%		(1,43, 2,70)
Valor p		<0,0001

[0087] Las Figuras 5A-B son representaciones gráficas de cambios de calidad de vida relacionadas con la salud desde el inicio en FAACT Total y TOI (índice de resultado total) en la población MITT. El panel A representa los resultados de la evaluación FAACT Total durante el período de estudio de 12 semanas en pacientes con MITT, incluida la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de pacientes tratados con placebo versus anamorelina (valores p). La diferencia global de tratamiento para el FACCT Total fue de $2,67 \pm 1,459$; $p = 0,0673$. El panel B representa los resultados de la evaluación FAACT TOI durante el período de estudio de 12 semanas en pacientes con MITT, incluida la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de los pacientes tratados con placebo versus anamorelina (valores p). La diferencia de tratamiento general para la evaluación de FAACT TOI fue de $2,86 \pm 1,161$; $p = 0,0140$. Como se mencionó anteriormente, FAACT TOI mostró mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas, y hubo un beneficio de tendencia para el puntaje total entre los pacientes de anamorelina, lo que indica que el tratamiento con anamorelina mejora las preocupaciones del paciente sobre el apetito, el consumo de alimentos, la saciedad temprana y el dolor o vómitos. Los datos mostrados son de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

[0088] Las Figuras 6A-B son representaciones gráficas de cambios de calidad de vida relacionadas con la salud desde la línea base en FACIT Total y TOI (índice de resultado total) en la población MITT. El panel A representa los resultados de la evaluación FACIT Total durante el período de estudio de 12 semanas en pacientes con MITT, incluida la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de los pacientes tratados con placebo versus anamorelina (valores p). La diferencia global de tratamiento para el FACIT Total fue $2,07 \pm 1,651$; $p = 0,2100$. El panel B representa los resultados de la evaluación FACIT TOI durante el período de estudio de 12 semanas en pacientes con MITT, incluida la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de los pacientes tratados con placebo versus anamorelina (valores p). La diferencia global de tratamiento para la evaluación FACIT TOI fue $1,90 \pm 1,358$; $p = 0,1615$. Como se mencionó anteriormente, el FACIT-F Total y el TOI mostraron un beneficio de tendencia entre los pacientes con anamorelina. Tal mejora indica que el tratamiento con anamorelina mejora las preocupaciones del paciente con respecto a la fatiga y la debilidad. Los datos mostrados son de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

[0089] El estudio de Romana 1 arrojó las siguientes conclusiones generales respecto a la eficacia del tratamiento de anamorelina. La demografía basal fue equilibrada (n= 484). En general, la edad mediana = 62 años, hombre (76%),

ECOG = 2 (18,6%), metastásico (76,4%) y pérdida de peso previa > 10% (39,5%). Durante 12 semanas, la anamorelina aumentó significativamente la LBM con respecto al placebo (cambio medio de la línea de base de 1,10 kg [CI 95% 0,76, 1,42] vs. -0,44 kg [CI 95% -0,88, 0,20]; p <0,0001). Se encontró que los incrementos en la masa corporal magra (LBM) eran estadísticamente significativos (p <0,0001).

[0090] En términos de eficacia secundaria, el peso corporal fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron anamorelina frente a los tratados con placebo ($2,20 \pm 0,3$ vs. $0,14 \pm 0,4$ kg; p <0,0001). El índice de resultado del ensayo de evaluación FAACT (TOI), el dominio de anorexia/caquexia y las puntuaciones de la evaluación simplificada del apetito (SEA), que midieron los cambios en el apetito, la saciedad temprana y el consumo de alimentos, aumentaron significativamente y superaron los umbrales de diferencia mínimamente importantes, mientras que las puntuaciones totales mostraron beneficios de tendencia para los pacientes que recibieron anamorelina versus aquellos en el grupo placebo. El dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F fue estadísticamente significativo en las semanas 9 y 12; la evaluación simplificada de la fatiga (SEF), el TOI y las puntuaciones totales no fueron estadísticamente diferentes del placebo, pero se observaron tendencias generales de mejoría con anamorelina. Específicamente, los síntomas e inquietudes de los pacientes con respecto a la fatiga y la debilidad parecieron estabilizarse en el brazo de anamorelina y empeoraron en el brazo de placebo con el tiempo, logrando diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de FACITF en la semana 9 ($0,33 \pm 0,9$ vs. $-1,50 \pm 1,0$; p = 0,0331) y la semana 12 ($0,48 \pm 1,0$ vs. $-2,10 \pm 1,0$; p = 0,0244). Durante todo el periodo de tratamiento de 12 semanas, la diferencia entre los tratamientos no alcanzó significación estadística ($1,45 \pm 0,8$; p = 0,0537); La tendencia favoreció a la anamorelina. Los puntajes de FAACT mejoraron significativamente durante 12 semanas en los brazos de anamorelina frente a placebo (puntajes de FAACT de $4,12 \pm 0,8$ vs. $1,92 \pm 0,8$; p = 0,0004).

[0091] Las tendencias de mejora en subgrupos específicos de pacientes incluyen: 1) edad menor de 65 años; 2) uso concomitante de opioides; 3) ECOG 2 en la semana 9, 12; y 4) IMC <18,5.

[0092] En general, el estudio muestra que el tratamiento de anamorelina durante 12 semanas fue bien tolerado, y que la terapia de anamorelina aumentó LBM y el peso corporal mientras que se reducen síntomas/preocupaciones de CACS en pacientes NSCLC avanzados con caquexia. Estos aumentos fueron altamente estadísticamente significativos y parecieron continuar aumentando con una exposición más prolongada. La anamorelina también estabilizó los síntomas/preocupaciones del paciente relacionados con la fatiga durante las 12 semanas de tratamiento, además de una diferencia de tratamiento estadísticamente significativa en los síntomas/preocupaciones de la fatiga en las semanas 9 y 12.

EJEMPLO 2 ANAMORELINA HCL EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS-CACHEXIA (NSCLCC): UN ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACA, MULTICENTRO, FASE III PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE ANAMORELINA HCL EN PACIENTES CON NSCLC-C (ROMANA2)

[0093] Las características clave del estudio Romana 2 son de la siguiente manera:

- DISEÑO: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicentro, fase 3 para evaluar la seguridad y la eficacia de anamorelina HCl (anamorelina) en pacientes con NSCLC-Cachexia (59 sitios; 15 países)
- PUNTO PRINCIPAL: Masa corporal magra (LBM) por DXA
- PUNTOS FINALES SECUNDARIOS:
 - Clave: supervivencia global combinada, subdominio de anorexia/caquexia, subdominio de fatiga, evaluación simplificada de apetito (SEA) y evaluación simplificada de fatiga (SEF)
 - Otros: Cuerpo peso, supervivencia general específica del estudio, índice de resultado del ensayo FAACT/FACIT-F (TOI) y puntajes totales, análisis LBM adicionales
- PUNTOS FINALES EXPLORATORIOS: Escala de evaluación del hambre (HAS), Karnofsky (KPS), análisis de respuesta; farmacocinética de la población (PK) en 90 pacientes
- POBLACIÓN DE ESTUDIO: NSCLC avanzado (Etapa III o IV no resecable) y caquexia ($\geq 5\%$ de peso corporal en 6 meses o IMC de detección <20 kg/m²)
- TAMAÑO DE LA MUESTRA: 495 pacientes; relación de aleatorización 2:1 (anamorelina: placebo)
- DOSIFICACIÓN: placebo o 100 mg de anamorelina durante 12 semanas
- EVALUACIONES DE SEGURIDAD: Eventos adversos (EA), laboratorios, signos vitales, ECG

[0094] La Figura 7 es una representación gráfica de los resultados de un estudio primario de eficacia (masa corporal magra), particularmente el cambio medio desde el inicio en la población de ITT con respecto a estos puntos finales. La figura muestra los cambios en LBM en pacientes que reciben placebo (PBO) frente a anamorelina durante el periodo de estudio de 12 semanas. Los pacientes que recibieron anamorelina mostraron mayores incrementos en LBM en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Estos resultados también se representan en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5. Análisis del cambio desde el inicio durante más de 12 semanas en la masa corporal magra - Población ITT.

		Masa corporal magra	
		Placebo (n= 165)	100 mg de anamorelina (n= 330)
5	N*	157	321
	Mediana	-0,96	0,75
	IC 95%	-1,27, -0,46	0,51, 1,00
10	Diferencia de tratamiento (anamorelina versus placebo)		
	Mediana	1,71	
	Valor P **	<0,0001	
15	* El tamaño de la muestra tiene en cuenta a aquellos que fueron excluidos debido a la falta de valores de referencia y/o fechas de fallecimiento faltantes.		
20	** El valor P se obtiene de la prueba de suma de rango de Wilcoxon, teniendo en cuenta los valores faltantes posteriores a la línea de base (es decir, la imputación), por lo que los rangos más bajos representan peores resultados. El orden de clasificación está determinado por el cambio promedio desde el inicio en LBM en la semana 6 y la semana 12 con valores imputados, y también por la fecha de supervivencia.		

[0095] Como se muestra en la Figura 7 y la Tabla 5 anterior, los pacientes anamorelina mostró una mejora estadísticamente muy significativa en la masa corporal magra (LBM). Esto fue cierto para todos los subgrupos, excepto aquellos pacientes con un IMC ≤ 18,5 (que puede deberse a un tamaño de muestra muy pequeño de este subgrupo).

[0096] Los puntos finales secundarios clave se midieron en la población MITT, con un resumen breve de los resultados como sigue. Estos resultados se detallan en las siguientes figuras y tablas.

[0097] En términos de calidad relacionada con la salud de las mediciones de la vida (HR-QoL), los resultados del dominio anorexia/caquexia de la evaluación FAACT mostraron anamorelina proporciona mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas en las preocupaciones del paciente relacionadas con estos temas. Los pacientes en el grupo de anamorelina también tuvieron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas con respecto a la evaluación de SEA, que se enfoca en sentimientos de saciedad temprana, apetito, consumo de alimentos y presión por parte de otros para comer. Las evaluaciones de HR-QoL relacionadas con fatiga, apatía y debilidad, medidas por el dominio de fatiga de FACIT-F, mostraron tendencias de mejoría en subgrupos específicos que recibieron tratamiento con anamorelina, como los de 65 años o menos, pacientes con uso concomitante de opioides, pacientes con un ECOG de 2, y pacientes con un IMC ≤ 18,5. Los pacientes en algunos subgrupos, específicamente los pacientes con uso concomitante de opioides y los pacientes con un IMC ≤ 18,5, también tuvieron tendencias de mejora con respecto a la evaluación SEF, que se enfoca en sentimientos de fatiga y debilidad general.

[0098] Las Figuras 8A-B son representaciones gráficas de los síntomas del paciente y preocupaciones relacionadas con la caquexia tal como se mide por subpuntuación de anorexia/caquexia FAACT y puntuación de EAE, específicamente la comparación de tratamientos del cambio desde la línea base en cada visita en la población MITT, incluyendo la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de pacientes tratados con placebo versus anamorelina (valores p). El panel A muestra los resultados para el dominio de anorexia/caquexia de FAACT en la población MITT durante el período de estudio de 12 semanas, incluida la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de los pacientes tratados con placebo frente a anamorelina (valores p). Los pacientes en el grupo de anamorelina mostraron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas en la calidad de vida relacionadas con las preocupaciones sobre la caquexia. El panel B muestra los resultados de la puntuación SEA de FAACT en la población MITT durante el período de estudio de 12 semanas, incluida la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de pacientes tratados con placebo versus anamorelina (valores p). Los pacientes en el grupo de anamorelina mostraron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas en las preocupaciones sobre la calidad de vida medidas por el SEA, como las mejoras en el apetito general y el consumo de cantidades suficientes de alimentos, y la disminución de la saciedad temprana y la presión de otros para comer. Los resultados también se presentan a continuación en la Tabla 6. Los datos mostrados son de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Tabla 6. Análisis del cambio desde el inicio en las puntuaciones de HR-QoL durante 12 semanas - Población MITT.

		Dominio de anorexia/caquexia	Puntuación SEA		
		Placebo (n= 136)	100 mg de anamorelina (n= 268)	Placebo (n= 136)	100 mg de anamorelina (n= 268)
60	N	133	266	133	266
65	Media LS (SE)	1,34 (1,032)	3,48 (0,944)	0,41 (0,435)	1,08 (0,400)

(Continuación)

Media LS (SE)	2,14 (0,676)	0,66 (0,283)
IC 95%	(0,81, 3,47)	(0,11, 1,22)
Valor p	0,0016	0,0192
* Tenga en cuenta que la diferencia mínimamente importante (MID) es ~ 3 puntos para el dominio de anorexia/caquexia y ~ 1 punto para la puntuación SEA, y ambos recibieron tratamiento con anamorelina para cada uno.		

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

[0099] Las Figuras 9A-B son representaciones gráficas de los síntomas del paciente y preocupaciones relacionadas con la fatiga tal como se mide por subpuntuación de fatiga FACIT-F y la puntuación SEF, específicamente la comparación de tratamiento del cambio desde el inicio en cada visita en la población MITT, incluida la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de pacientes tratados con placebo versus anamorelina (valores p). El panel A representa los resultados para la evaluación del dominio de fatiga de FACIT-F durante el período de estudio de 12 semanas en pacientes con MITT, incluida la significancia estadística de cualquier diferencia en los resultados de pacientes tratados con placebo versus anamorelina. Como se puede ver en este panel, las mejoras estadísticamente significativas en la evaluación estuvieron presentes en pacientes con anamorelina versus aquellos con placebo. Los subgrupos de interés que recibieron anamorelina mostraron tendencias de mejora en sus niveles de fatiga; Los detalles adicionales sobre estos subgrupos aparecen a continuación y en las Figuras 10A-D (descritas más adelante). El panel B representa los resultados para la puntuación SEF de la evaluación FACIT-F durante el período de estudio de 12 semanas en pacientes con MITT, incluida la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de los pacientes tratados con placebo frente a anamorelina. Aquí, hubo una pequeña tendencia general de mejora entre los pacientes con anamorelina en términos de menor fatiga, menores sentimientos generales de debilidad y menores cantidades de tiempo en la cama; los subgrupos mostraron estas tendencias de mejora también. Se observaron mejoras específicas en subgrupos de pacientes con uso concomitante de opioides y pacientes con un IMC ≤ 18,5. Los datos mostrados en las Figuras 10A-D son de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

[0100] Las Figuras 10A-D son representaciones gráficas de los resultados para el dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F durante el período de estudio de 12 semanas en subgrupos específicos de pacientes con MITT. Cada uno de estos subgrupos mostró una mejoría en la evaluación entre los pacientes con anamorelina en relación con aquellos pacientes en el grupo de placebo. El panel A muestra la mejora en la puntuación de fatiga FACIT-F durante el período de estudio en pacientes menores de 65 años; si bien hubo una disminución en el puntaje de fatiga después de la semana 3, aquellos pacientes en el subgrupo de tratamiento no experimentaron una disminución tan severa en el puntaje como aquellos en el grupo placebo, lo que indica una mejor evaluación de la fatiga (es decir, menos fatiga y/o debilidad) debido al tratamiento con anamorelina. El panel B muestra los resultados de la puntuación de fatiga FACIT-F en pacientes que tomaban opioides concomitantemente; una vez más, aunque hubo una disminución en el puntaje después de la semana 3, los pacientes que tomaron anamorelina no experimentaron una disminución tan severa en el puntaje como aquellos en el grupo placebo, lo que nuevamente indica que el tratamiento con anamorelina da como resultado una mejor evaluación de la fatiga (es decir, menos fatiga y/o debilidad) en este subgrupo. El panel C representa los resultados de la puntuación de pacientes con un ECOG de 2. En este subgrupo, el tratamiento con anamorelina proporcionó una tendencia general de mejora en la puntuación FACIT-F, lo que indica que estos pacientes tenían menos fatiga y/o debilidad en relación con los del grupo placebo. El panel D muestra el puntaje de fatiga FACIT-F en pacientes con un IMC menor o igual a 18,5. Los pacientes en este subgrupo que estaban en el grupo de anamorelina mantuvieron una puntuación constante después de la semana 3, mientras que los del grupo de placebo tuvieron una disminución constante en la puntuación durante estas semanas, lo que sugiere que los pacientes en el grupo de anamorelina tenían menos fatiga y/o debilidad en relación con aquellos en el grupo placebo.

[0101] Principales criterios de valoración secundarios en la población MITT, junto con una declaración breve de los resultados de los criterios de valoración, se resumen a continuación. La Figura 11 y la Tabla 9 a continuación proporcionan datos adicionales sobre los cambios de peso corporal en esta población.

[0102] Mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas se observaron en el peso corporal en pacientes de anamorelina en relación con los que recibieron placebo en la población MITT. Además, se observó una mejora constante en LBM de pacientes con anamorelina. Finalmente, los pacientes en el grupo de anamorelina mostraron un beneficio de tendencia en las preocupaciones por la caquexia de acuerdo con los cambios en el TOACT FAACT y la puntuación total. No se observó ningún beneficio de anamorelina en FACIT-F TOI y la puntuación total.

[0103] La Figura 11 es una representación gráfica del cambio desde el valor basal en el peso corporal de la población MITT durante el transcurso del estudio, que incluye la significación estadística de cualquier diferencia en los resultados de pacientes tratados con placebo frente a anamorelina (valores p). Los pacientes en el grupo de anamorelina experimentaron un aumento estadísticamente significativo en el peso corporal durante el estudio de 12 semanas, y la mayoría del aumento de peso se produjo en la semana 3. El aumento de peso se mantuvo en el grupo de anamorelina. Los pacientes en el grupo placebo tuvieron una tendencia general decreciente de aumento de peso.

Tabla 7. Análisis de cambio en el peso corporal durante 12 semanas - Población MITT.

En general	Placebo (n= 136)	100 mg de anamorelina (n= 268)
Cambio desde la línea de base		
norte	135	267
Media LS (SE)	-0,57 (0,438)	0,95 (0,386)
Diferencia de tratamiento (anamorelina versus placebo)		
Media LS (SE)		1,53 (0,327)
IC 95%		(0,89, 2,17)
Valor p		<0,0001
* Nota: el peso corporal puede continuar aumentando con el tratamiento continuo durante las últimas 12 semanas (es decir, los valores medios observados para el cambio desde el inicio hasta la semana 3, 6, 9 y 12 para anamorelina fueron 1,11 kg, 1,37 kg, 1,76 kg y 1,91 kg, respectivamente).		

[0104] En general, el estudio Romana 2 encontró que el criterio de valoración principal de eficacia de LBM mostró un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,0001$) en pacientes en el grupo de anamorelina en relación con los pacientes que reciben placebo.

[0105] Las evaluaciones de calidad de vida relacionadas con la salud mostraron que el tratamiento con anamorelina dio como resultado una mejor calidad de vida. El dominio de anorexia/caquexia de la evaluación FAACT y los puntajes de la evaluación simplificada del apetito (SEA), que midieron los cambios en el apetito, la saciedad temprana y el consumo de alimentos, aumentaron significativamente y superaron los umbrales de diferencia mínimamente importantes, mientras que FAACT TOI y los puntajes totales mostraron beneficios de tendencia para pacientes que reciben anamorelina versus aquellos en el grupo placebo. Además, los pacientes en el grupo de tratamiento con anamorelina demostraron mejoras relacionadas con la anorexia-caquexia (según la evaluación de FAACT) y apetitos mejorados (según la evaluación de SEA) que fueron estadísticamente significativos y médicamente significativos. El dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F y la evaluación simplificada de la fatiga (SEF), TOI y las puntuaciones totales no fueron estadísticamente diferentes del placebo, pero se observaron tendencias generales de mejoría en algunos subgrupos con tratamiento con anamorelina. Específicamente, se observaron mejoras en la fatiga en pacientes de 65 años o menos, pacientes con uso concomitante de opioides, pacientes con ECOG de 2 y pacientes con un IMC $\leq 18,5$.

[0106] De acuerdo con los cambios absolutos desde el inicio en la LBM descritos anteriormente, las medidas del porcentaje de cambio en la LBM también muestran aumentos consistentes en pacientes con anamorelina y disminuciones en pacientes con placebo.

[0107] Las Figuras 13a y 13b muestran el cambio desde la línea de base con el tiempo en preguntas individuales de FAACT, saciedad temprana, en Romana 1 y 2, respectivamente. Los síntomas de saciedad y apetito tempranos mostraron una mejora en el brazo de anamorelina en Romana 2. Romana 2 también demostró una mejora en las preocupaciones relacionadas con el peso y la imagen corporal.

[0108] En general, el estudio de Romana 2 muestra que el tratamiento de anamorelina durante 12 semanas fue bien tolerado, y que la terapia anamorelina aumentó LBM y el peso corporal mientras que se reducen síntomas/preocupaciones CACS en pacientes de NSCLC avanzado con caquexia. Estos aumentos fueron altamente estadísticamente significativos y parecieron continuar aumentando con una exposición más prolongada. Algunos subgrupos experimentaron mejoras en las evaluaciones de fatiga.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Anamorelina para usar en un método de tratamiento de la fatiga resultante de la caquexia por cáncer en un paciente con cáncer humano, dicha caquexia se define como un índice de masa corporal inferior a 20 Kg/m², en donde dicho método comprende administrar anamorelina a dicho paciente en un diariamente por un período de tiempo terapéuticamente efectivo.
- 10 **2.** Anamorelina para usar en un método para mejorar la calidad de vida medida por FAACT en el dominio de anorexia/caquexia en un paciente con cáncer humano, dicha caquexia se define como un índice de masa corporal inferior a 20 Kg/m², en donde dicho método comprende administrar anamorelina a dicho paciente diariamente durante un período de tiempo terapéuticamente efectivo.
- 15 **3.** Anamorelina para su uso en un método para aumentar la masa corporal total, la masa corporal magra y la masa grasa en un paciente humano que padece caquexia por cáncer, dicha caquexia se define como un índice de masa corporal inferior a 20 Kg/m², en donde dicho método comprende administrar anamorelina a dicho paciente diariamente durante un período de tiempo terapéuticamente efectivo.
- 20 **4.** Anamorelina para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde dicha fatiga es causada por depresión, anemia, sarcopenia, anorexia, desnutrición relacionada con vómitos, quimiotoxicidad, uso de opioides y/o trastornos del sueño.
- 5.** Anamorelina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente con cáncer humano padece cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable en estadio III o IV.
- 25 **6.** Anamorelina para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde dicha anamorelina es 100 mg de anamorelina HCl en base al peso de la sal.
- 30 **7.** Anamorelina para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde dicha anamorelina es 100 mg de anamorelina HCl basada en el peso de la sal administrada por vía oral una vez al día al menos una hora antes de la primera comida.
- 8.** Anamorelina para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde dicho período de tiempo terapéuticamente efectivo es doce semanas.
- 35 **9.** Anamorelina para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde dicho período de tiempo terapéuticamente efectivo es de 13 a 24 semanas.
- 40 **10.** Anamorelina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente tiene un estado de rendimiento en la escala ECOG de 2 o superior.
- 11.** Anamorelina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde dicho paciente tiene una histología de tumor escamoso.
- 45 **12.** Anamorelina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde dicho cáncer ha hecho metástasis.
- 13.** Anamorelina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde dicho paciente no recibe quimioterapia o radioterapia.
- 50 **14.** Anamorelina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde dicho paciente está recibiendo quimioterapia o radioterapia.
- 15.** Anamorelina para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde dicho paciente está recibiendo opioides y/o antieméticos.

55

60

65

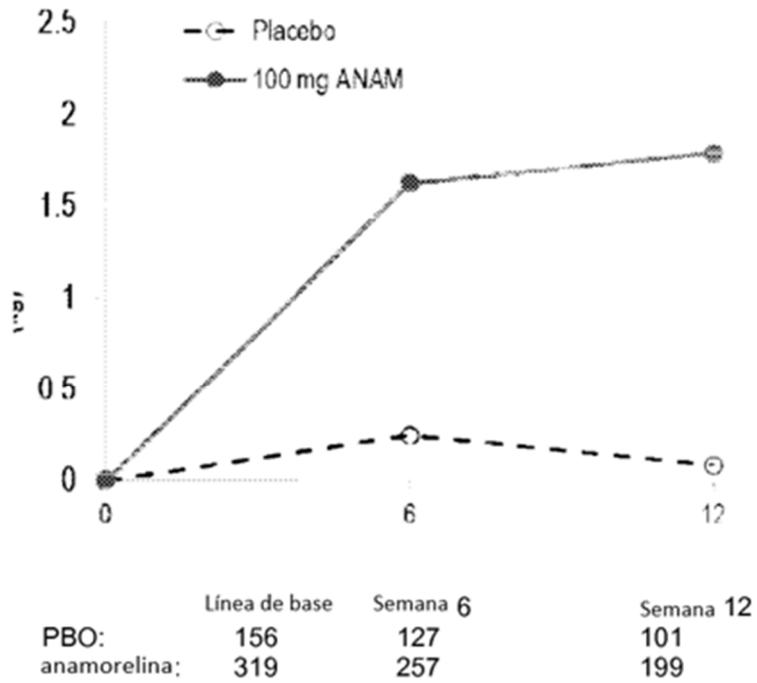
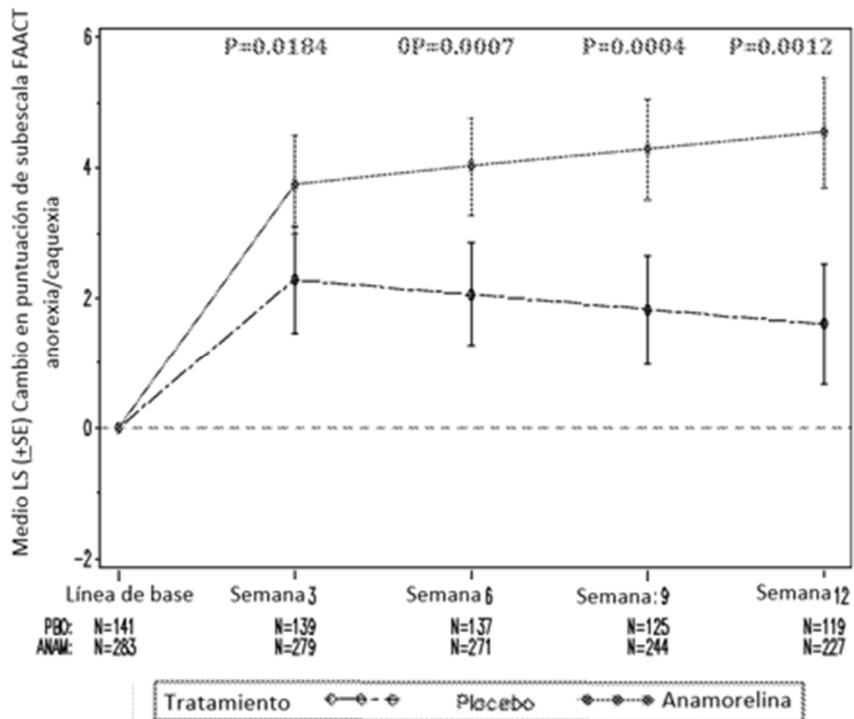
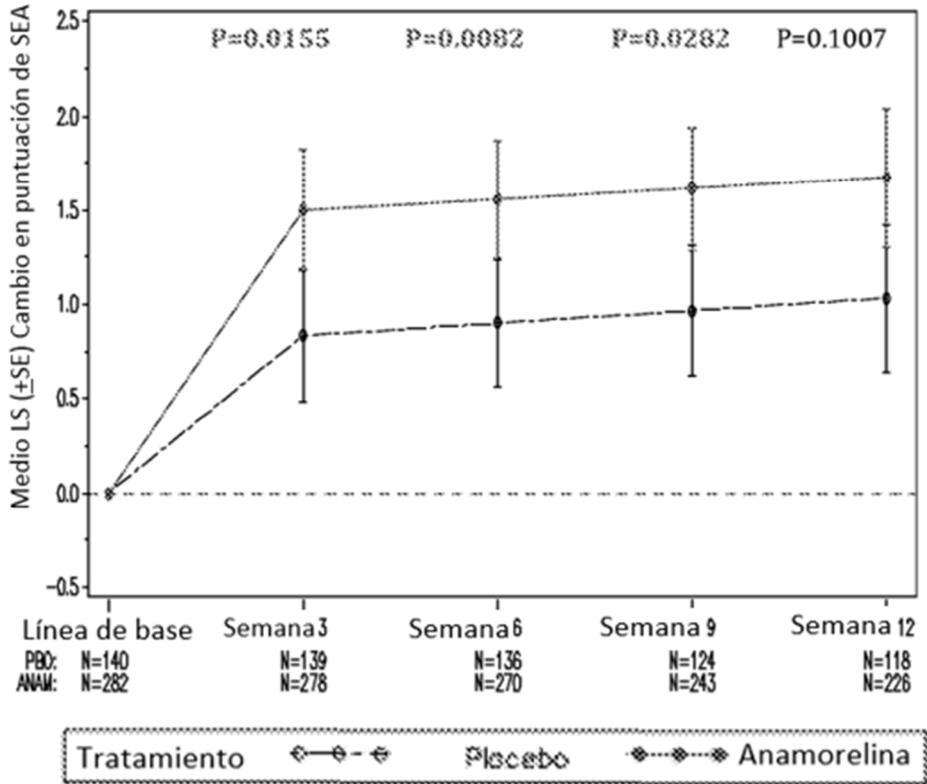


FIGURA 2A





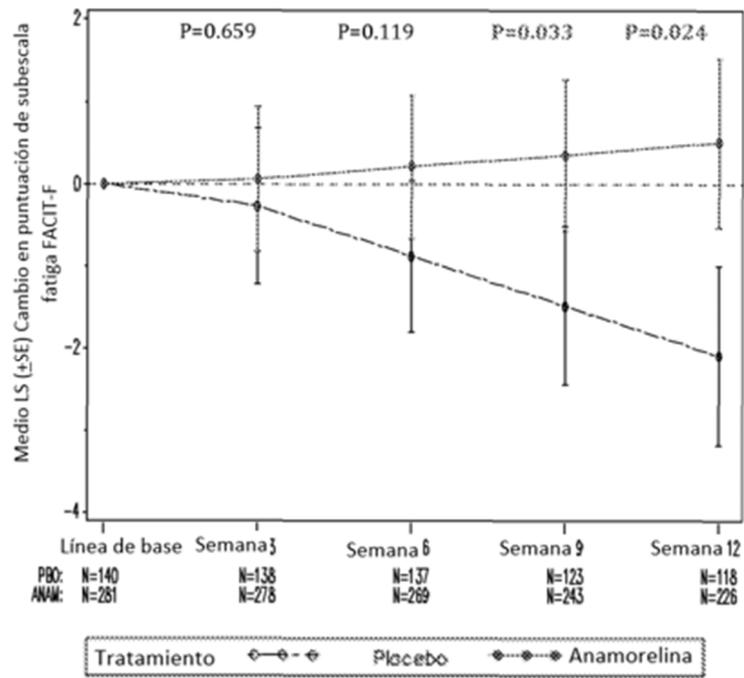


FIGURA 3B

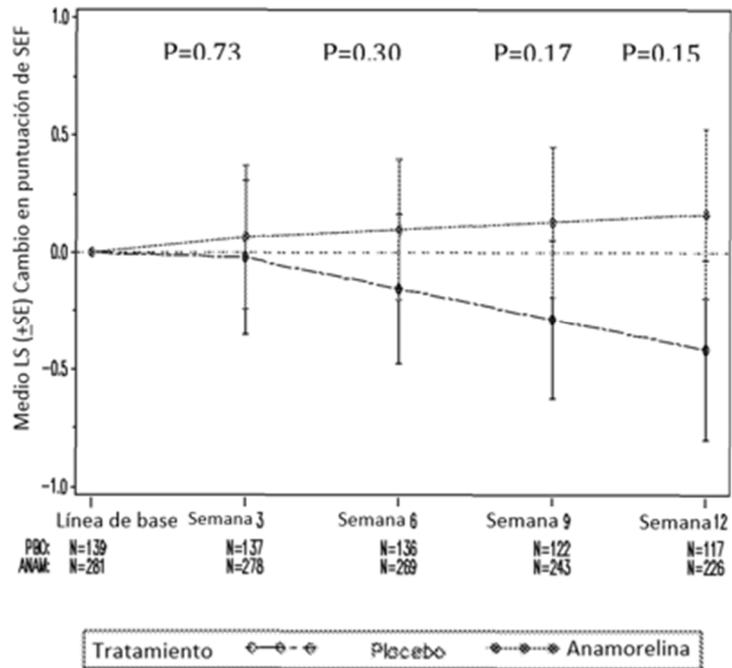


FIGURA 4

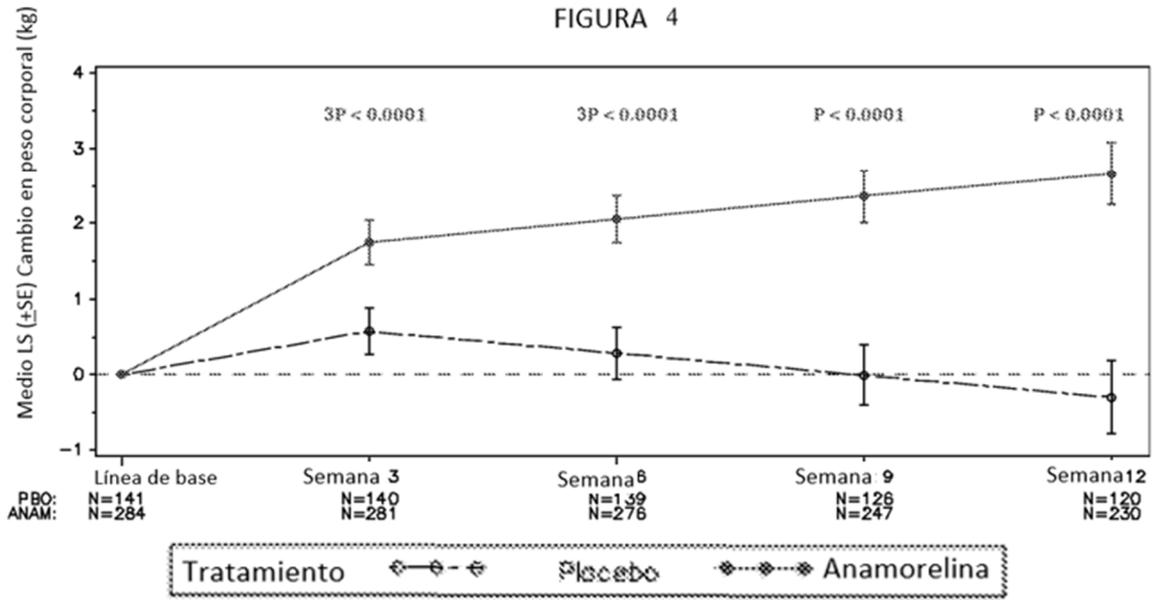


FIGURA 5A

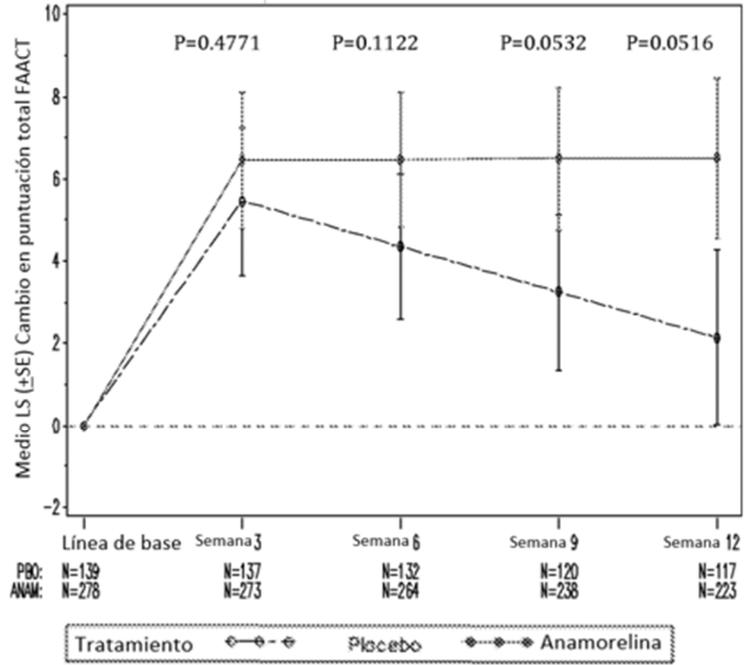


FIGURA 5B

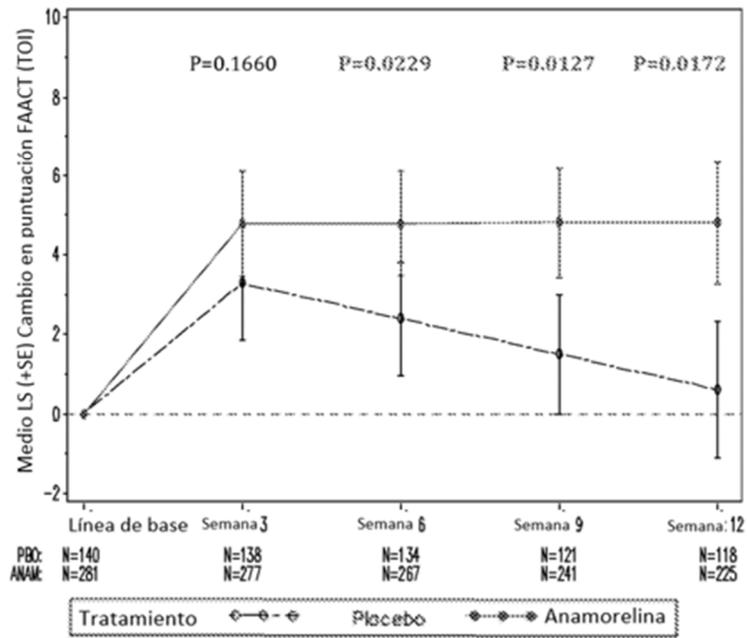


FIGURA 6A

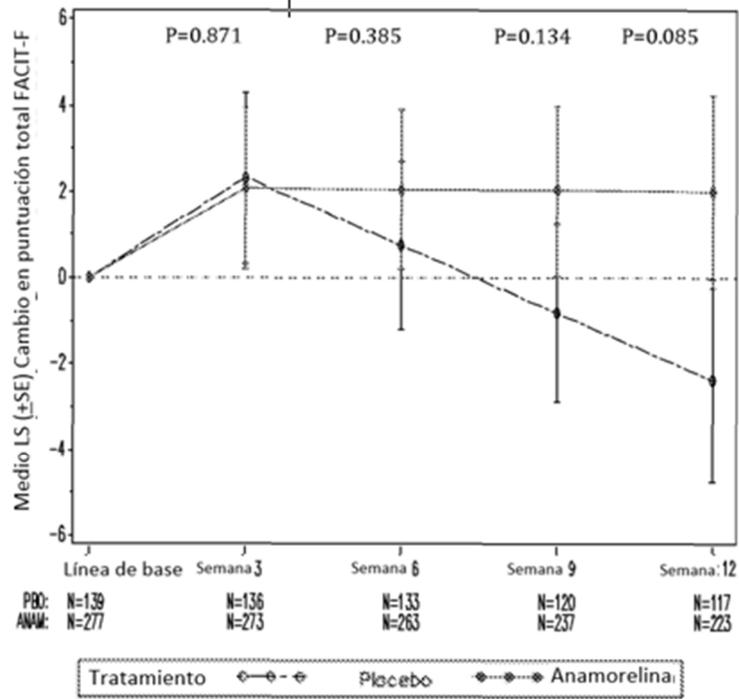


FIGURA 6B

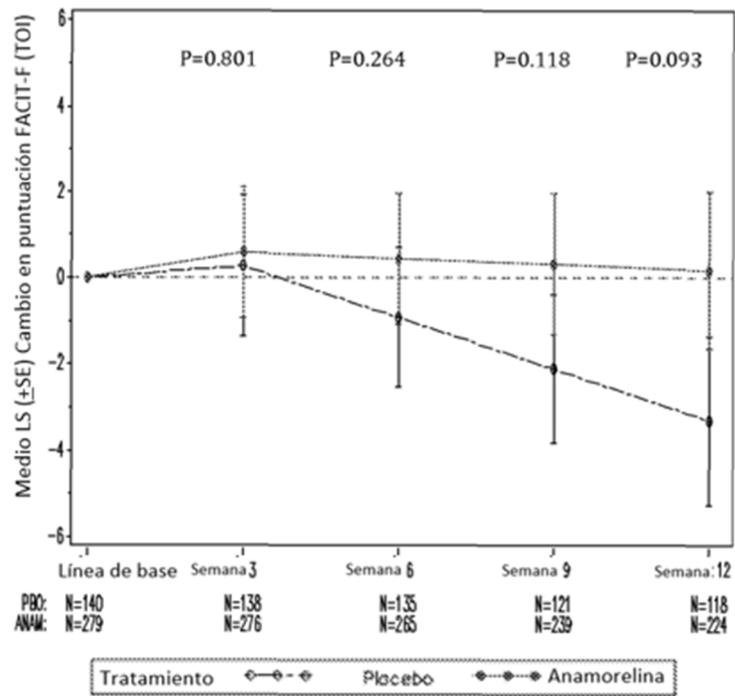
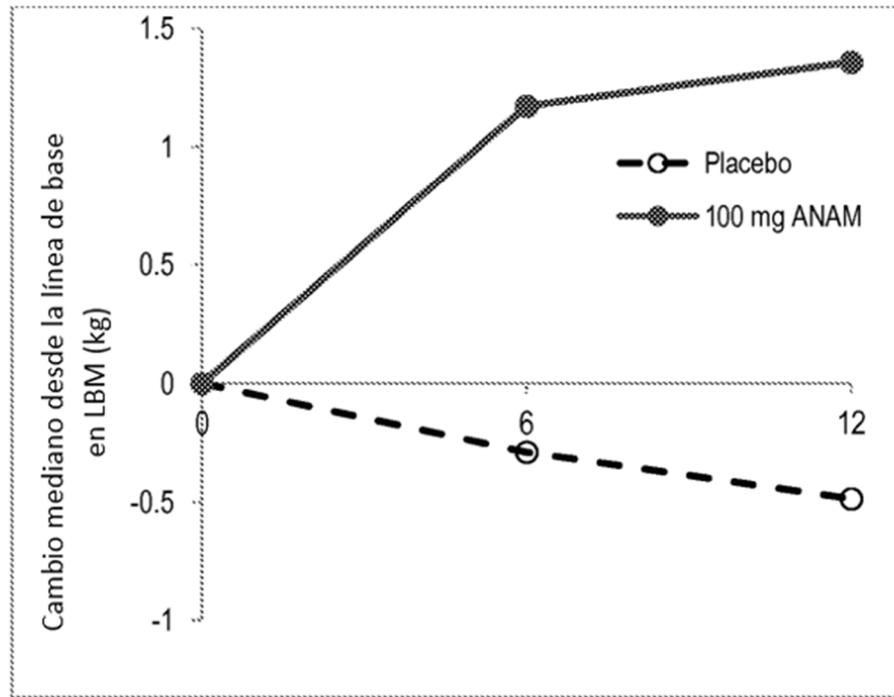


FIGURA . 7



	Línea de base	Semana 6	Semana 12
PBO:	156	117	96
anamorelina:	320	229	202

FIGURA 8A

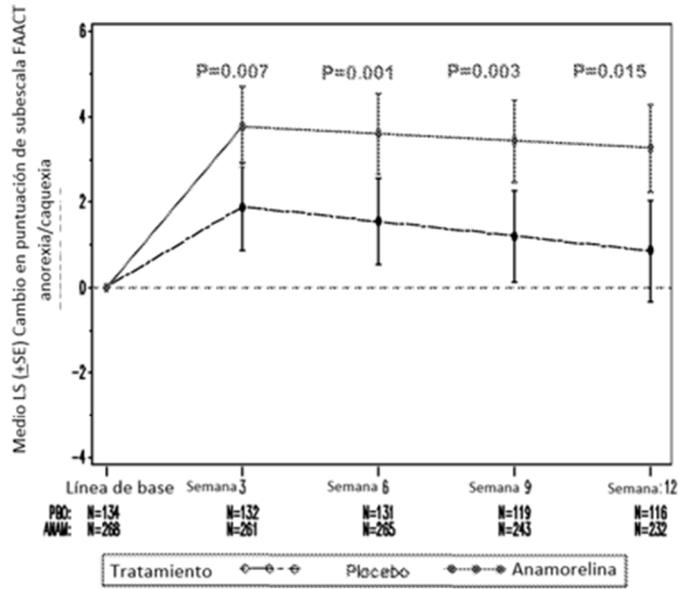


FIGURA 8B

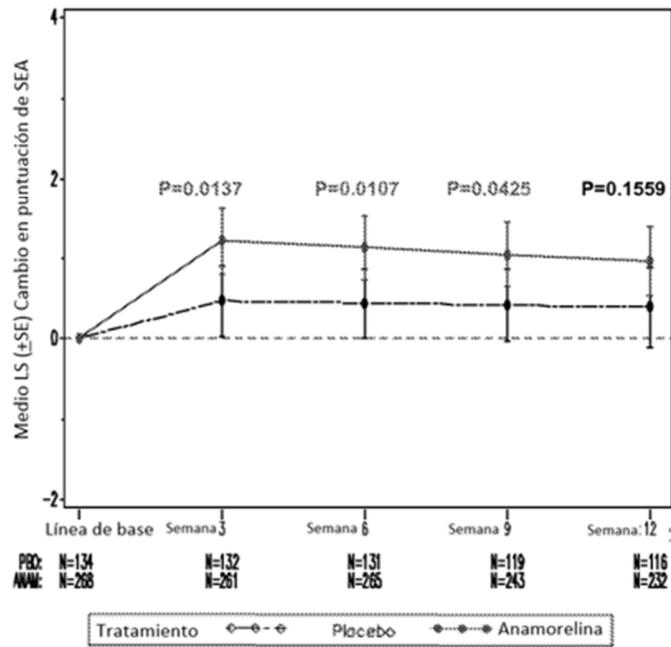


FIGURA 9A

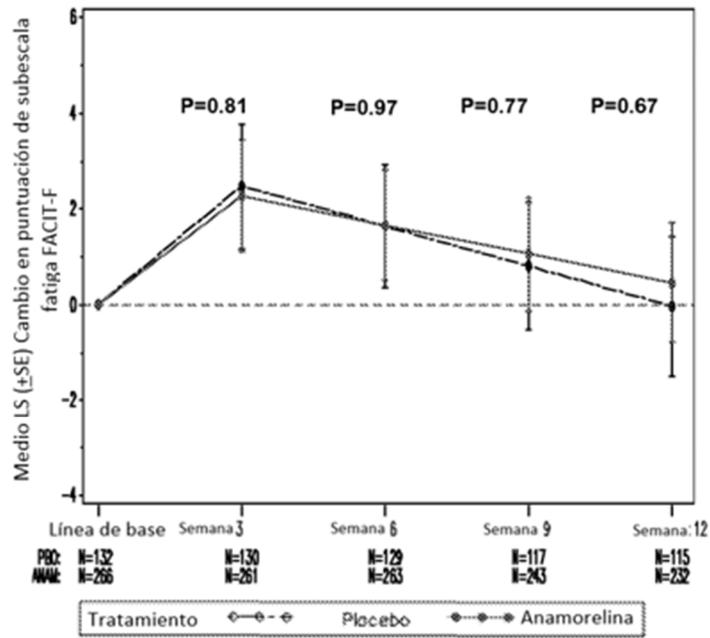
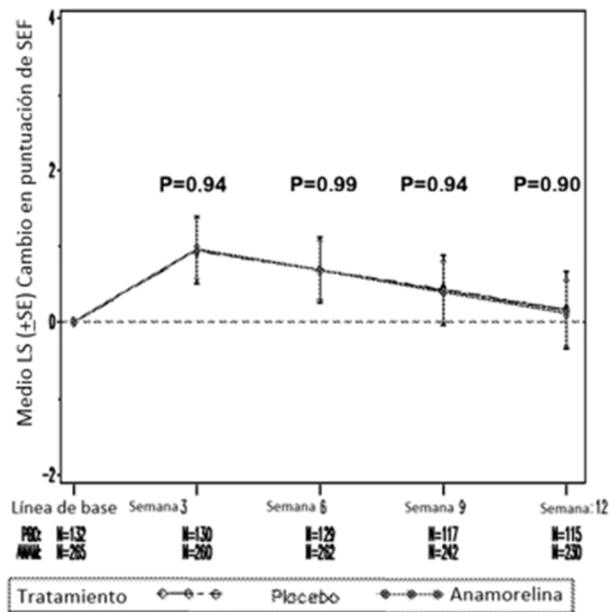


FIGURA 9B



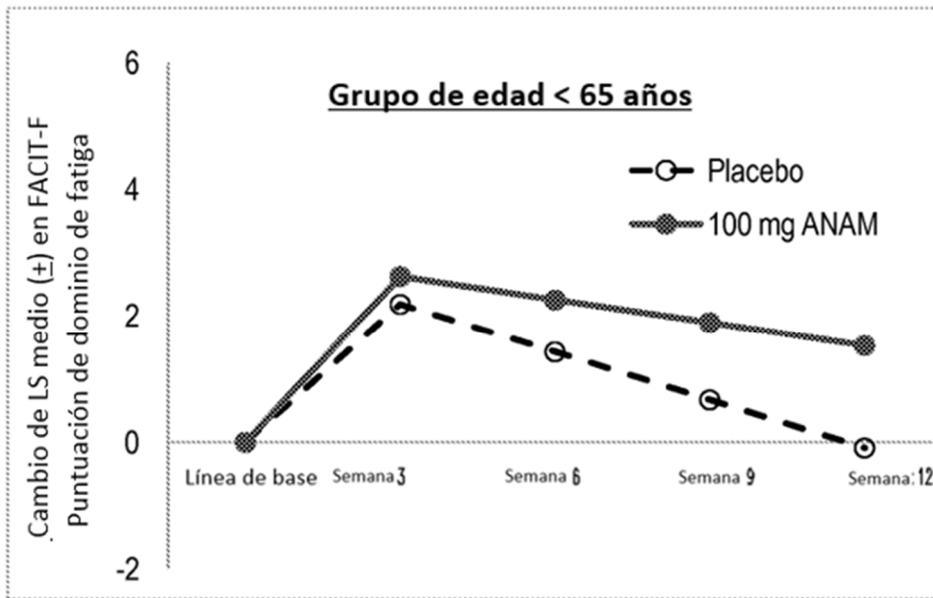
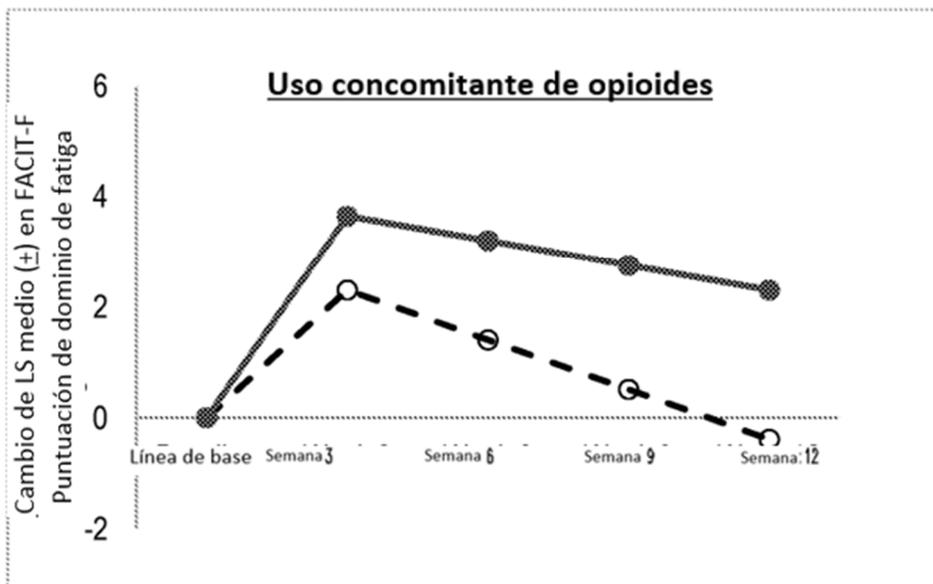


FIGURA 10B



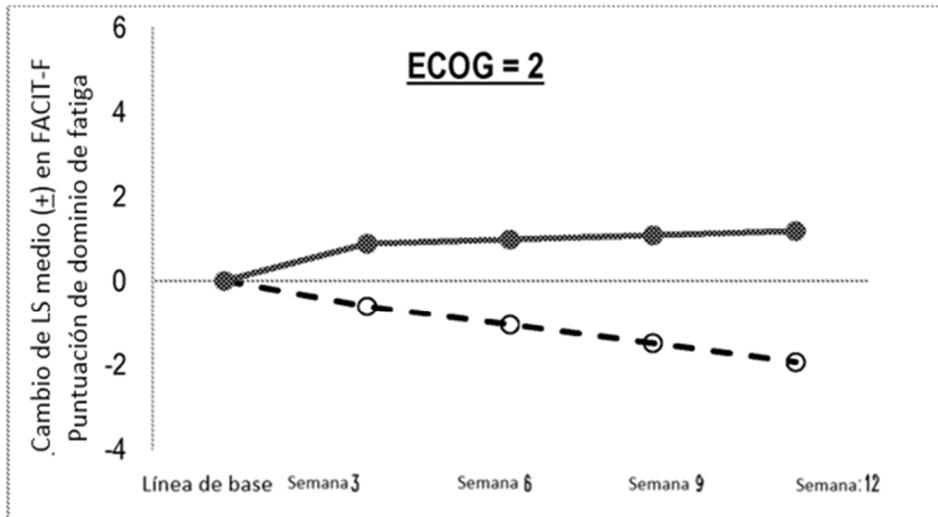


FIGURA 10D

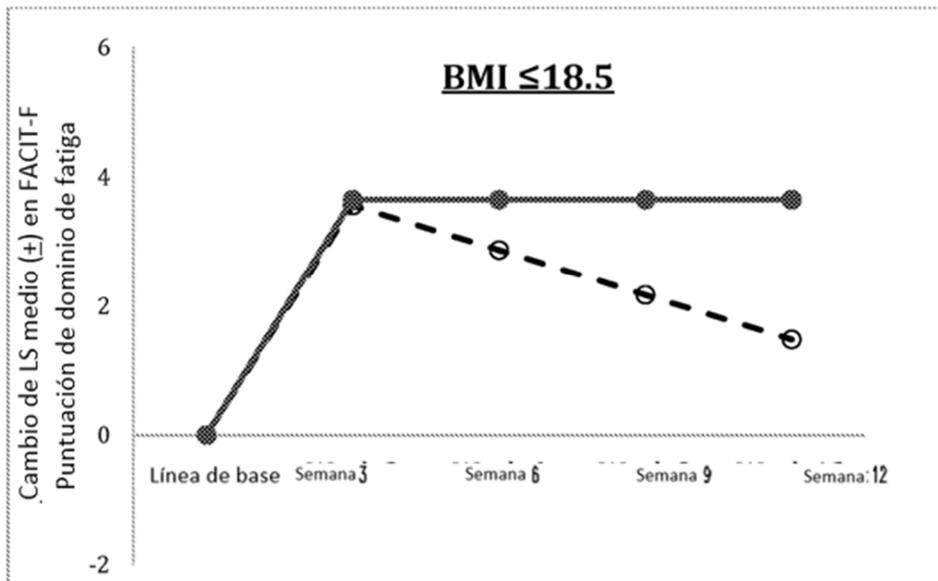


FIGURA 11

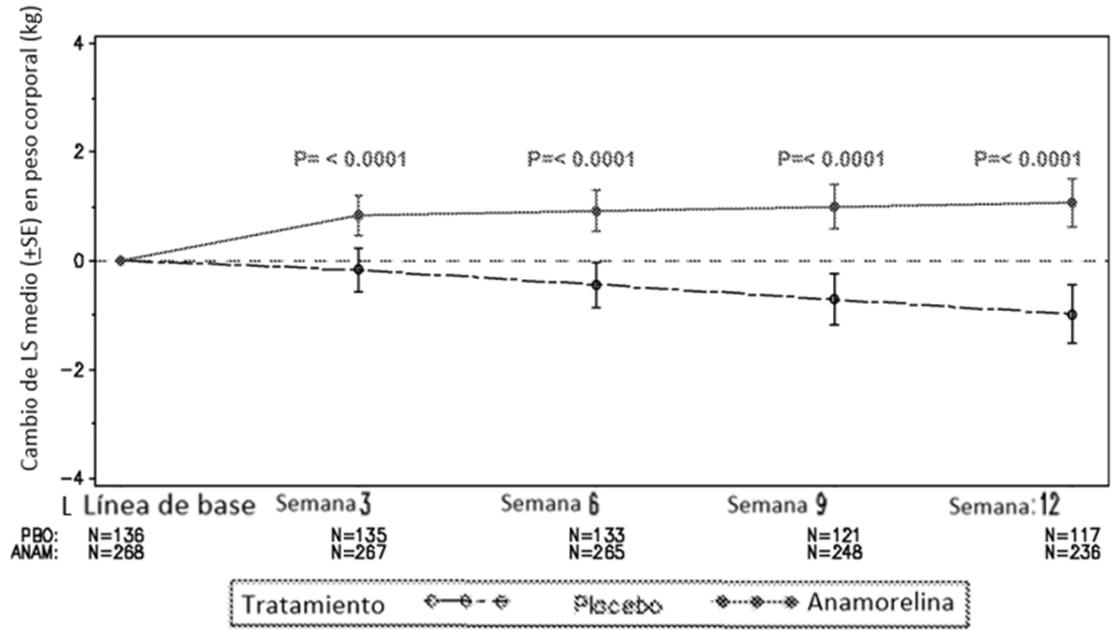
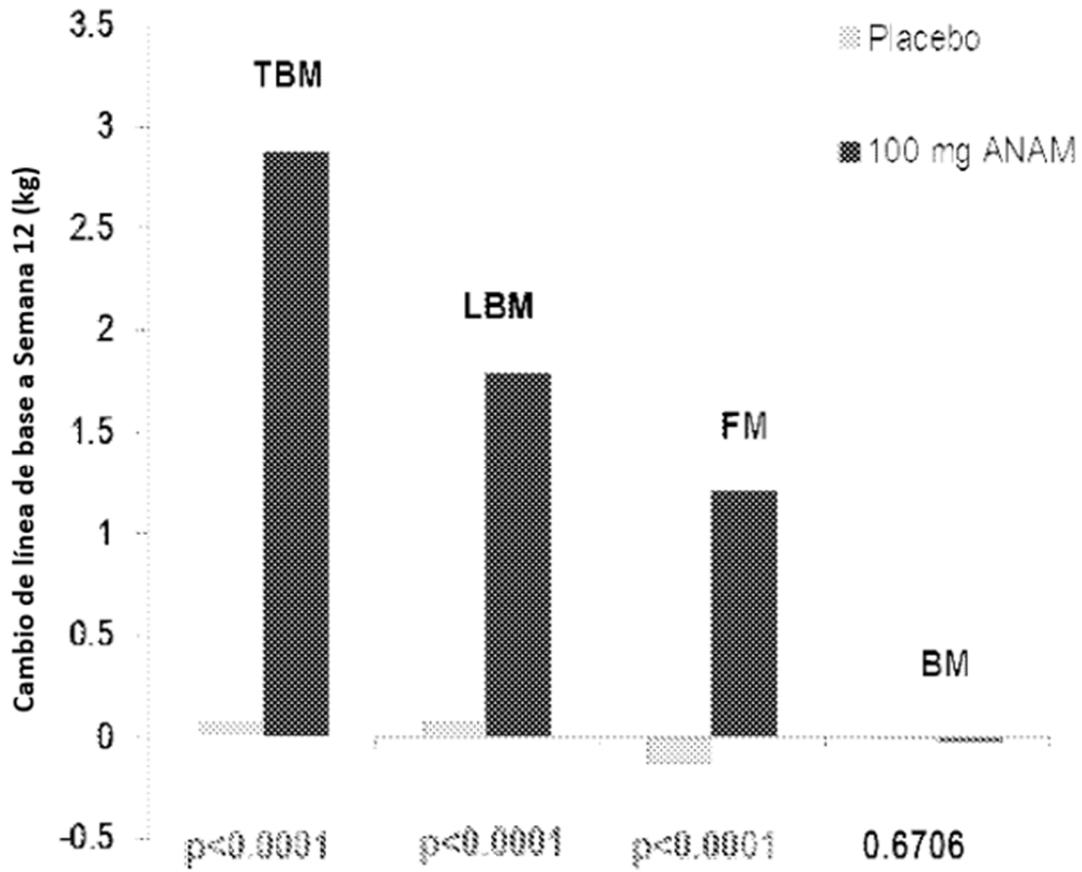
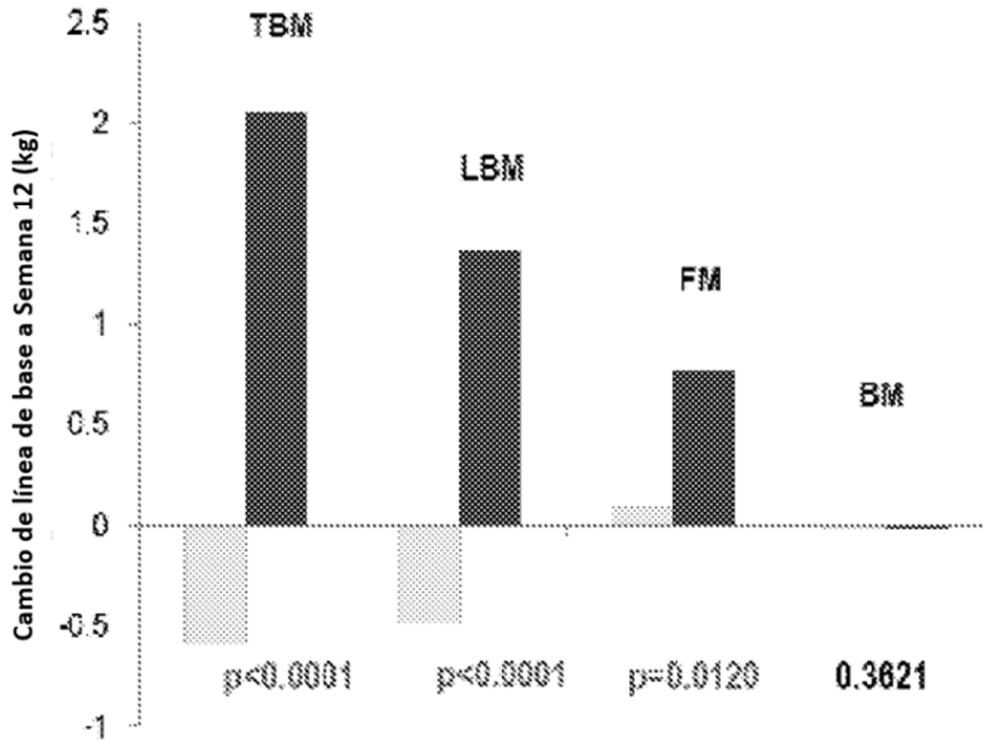


FIGURA 12A



TBM=Total masa corporal; LBM=Masa corporal magra; FM=Masa grasa; BM=Masa ósea

FIGURA 12B



TBM=Total masa corporal; LBM=Masa corporal magra; FM=Masa grasa; BM=Masa ósea

FIGURA 13A

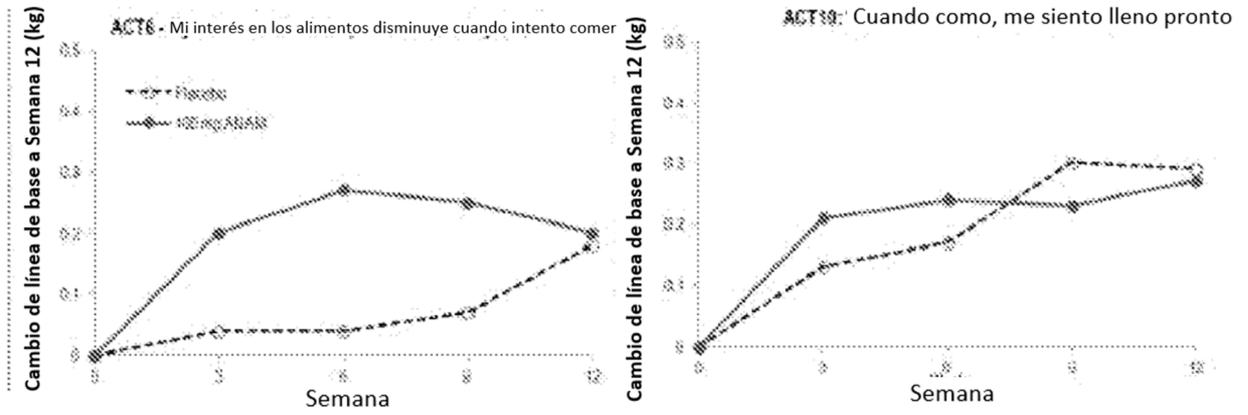


FIGURA 13B

