

MEMORIA DESCRIPTIVA

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con tratamientos farmacéuticos en base al uso de anamorelina y, específicamente, se relaciona con el tratamiento de afecciones y trastornos asociados a la caquexia causada por el cáncer.

ANTECEDENTES

La caquexia causada por el cáncer, a menudo llamada síndrome de anorexia-caquexia causado por el cáncer (CACS), es una afección multifactorial con una alta incidencia en personas que sufren de cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC). La caquexia causada por el cáncer se caracteriza por la disminución del peso corporal (principalmente, de masa corporal magra (LBM)) y se relaciona con mayores índices de morbilidad y menores índices de supervivencia. Los tratamientos convencionales que resultan eficaces son escasos; sin embargo, la anamorelina ha demostrado ser un promisorio tratamiento en este campo. La anamorelina es un novedoso agonista del receptor selectivo de grelina, que presenta una actividad anabólica y que mejora el apetito.

Uno de los tratamientos convencionales no autorizados para la caquexia causada por el cáncer consiste en la administración de acetato de megestrol, cuyo uso está aprobado para aumentar el apetito e impedir la baja de peso en pacientes con SIDA. Sin embargo, lo único que se ha podido demostrar es que el megestrol

aumenta el peso corporal y el agua en pacientes; no aumenta la masa adiposa ni la masa corporal magra.

Tampoco se ha demostrado que el acetato de megestrol mejore la calidad de vida de los pacientes que sufren de caquexia causada por el cáncer. Lesniak et al. realizaron una revisión sistemática de los ensayos clínicos con acetato de megestrol; estas fueron sus conclusiones: "Basándose en una revisión sistemática de los ensayos con acetato de megesterol en pacientes con cáncer que sufren de síndrome de anorexia-caquexia, se calculó el índice de calidad de vida con diferentes escalas en 14 estudios, y en 13 de los 14, la diferencia entre los pacientes que recibieron acetato de megesterol y los que tomaron placebo, dronabinol, ácido eicosapentaenoico o glucocorticoesteroides fue insignificante". Leśniak W1, Bała M, Jaeschke R, Krzakowski M., Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome--a systematic review and meta-analysis (Efectos del acetato de megestrol en pacientes con cáncer que sufren de síndrome de anorexia-cachexia: una revisión sistemática y metaanálisis). Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. Nov. De 2008;118(11):636-44.

Otros fármacos tampoco han logrado mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren de caquexia causada por el cáncer. Del Fabbro informó de 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 tratados con melatonina y placebo después de 4 semanas en lo que respecta al peso, la

composición corporal (como masa libre de grasa), puntuación de síntomas e índices de calidad de vida (calculados con las evaluaciones FACIT-F y FAACT). Del Fabbro El, 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 (Efectos de la melatonina sobre el apetito y otros síntomas en pacientes con cáncer avanzado y caquexia: ensayo doble ciego controlado con placebo). Journal of Clinical Oncology. 1 de abril de 2013;31(10):1271-6.

El compuesto Enobosarm ((2S)-3-(4-cianofenoxi)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida) (también llamado Ostarine, GTx-024 y MK-2866) es un modulador selectivo de receptores de andrógenos (SARM) en investigación y desarrollo para afecciones tales como pérdida de masa muscular y osteoporosis. Dobs et al. informaron datos de fase 2 que incluyen algunos datos sobre calidad de vida medidos con la evaluación FAACT/FACIT-F; sin embargo, en ellos solo se compara las mediciones con respecto a la referencia dentro de las secciones de tratamiento en lugar de evaluarse el compuesto activo versus placebo, lo que dificulta llegar a alguna conclusión. 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 (Efectos del Enobosarm sobre la pérdida de masa muscular y la función física en pacientes con cáncer: ensayo doble ciego aleatorio controlado fase 2). 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).

Garcia y Polvino realizaron un estudio fase I (unicéntrico doble ciego aleatorio controlado con placebo) en el cual se dividió a los sujetos sanos en tres grupos de dosificación. Garcia, J.M., Polvino, W.J. Effect on body weight and safety of RC-1291, a novel, orally available ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue: results of a phase I, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study in healthy volunteers (Efecto sobre el peso corporal e inocuidad del compuesto RC-1291, novedoso mimético de grelina oral y secretagogo de hormona de crecimiento: resultados de un estudio fase I aleatorio controlado con placebo, de dosis múltiple, en voluntarios sanos). *Oncologist*, 2007;12:594-500. El primer grupo recibió placebo o 25 mg de anamorelina una vez al día por 5 días. El segundo grupo recibió 25 mg de anamorelina dos veces al día o 50 mg una vez al día por 6 días, para luego cambiarse al otro régimen de dosis por 5 días; tres sujetos de este grupo recibieron la totalidad de las 11 dosis de placebo a fin de mantener el doble ciego. El tercer grupo recibió placebo o 75 mg de anamorelina una vez al día por 6 días. Los sujetos que recibieron dosis de 50 o 75 mg de anamorelina tuvieron un significativo aumento de peso relacionado con la dosis después de 6 días versus el placebo, observándose los mayores aumentos con dosis diarias. El aumento medio de peso corporal con respecto a la referencia después de 50 mg (régimen de una dosis diaria o de dosis dividida) o 75 mg de anamorelina una vez al día fue significativo con respecto al placebo.

Un estudio de seguimiento realizado por Garcia y Polvino en que caracterizaron los efectos de anamorelina sobre los niveles

de hormona de crecimiento (GH) en sujetos sanos, así como también sus efectos sobre el factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1), la proteína de enlace del factor de crecimiento insulinoide 3 (IGFBP-3), los perfiles hormonales séricos y el metabolismo de carbohidratos. Garcia, J.M., Polvino, W.J. Pharmacodynamic hormonal effects of anamorelin, a novel oral ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue in healthy volunteers (Efectos hormonales farmacodinámicos de la anamorelina, novedoso mimético de grelina oral y secretagogo de hormona de crecimiento, en sujetos sanos). Growth Hormone & IGF Research, 2009;19:267-73. En este estudio (unicéntrico doble ciego aleatorio controlado con placebo), se usó los mismos grupos de dosificación que en 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 bien, 25 mg de anamorelina dos veces al día o 50 mg de anamorelina una vez al día por 6 días, para luego cambiarse al otro régimen de dosis por 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 y IGF-1, especialmente la dosis única de 50 mg y la dosis de 75 mg; la dosis dividida de 50 mg mostró un aumento de los niveles de GH y IGF-1, pero no al mismo grado que la dosis única de 50 mg. Los aumentos significativos de peso corporal también se observaron en grupos que recibieron la dosis (única o dividida) de 50 mg y la dosis de 75 mg. Los aumentos de peso corporal tuvieron una fuerte correlación con el aumento de los niveles de factor IGF-1.

Luego, Garcia *et al.* realizaron un estudio piloto (cruzado multicéntrico doble ciego aleatorio controlado con placebo) del tratamiento con anamorelina de pacientes con distintos tipos de cáncer y caquexia que han sufrido una baja involuntaria de peso corporal mayor que 5 % en los 6 meses anteriores, cuya esperanza de vida es mayor que 3 meses y cuyo estado funcional según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) es de 0 a 2. Garcia, J.M., Friend, J., Allen, S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study (Potencial terapéutico de la anamorelina, novedoso mimético de grelina oral, en pacientes con caquexia relacionada con cáncer: estudio piloto cruzado multicéntrico doble ciego aleatorio). 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 curso del estudio, seguido de período de reposo farmacológico de 3 a 7 días; luego, los tratamientos se intercambiaron. Las evaluaciones de los estudios incluyeron peso corporal, apetito, ingesta de alimentos, niveles de hormona de crecimiento (GH) y evaluación de síntomas reportados por pacientes (medido con la escala de evaluación de síntomas de Anderson (ASAS), la evaluación funcional de tratamiento de enfermedades crónicas con dominio adicional de fatiga (FACIT-F) y el instrumento de recuperación de anorexia/caquexia de Bristol-Myers, versión de 7 preguntas (BACRI-7)). La anamorelina aumentó significativamente el peso corporal en comparación con el placebo. Los niveles de GH, IGF-1 y IGFBP-3 también aumentaron

significativamente con la anamorelina, especialmente en términos de las concentraciones séricas medias de las hormonas. La ingesta de alimentos aumentó, aunque no significativamente. El apetito reportado por el paciente aumentó significativamente con anamorelina según su medición con la escala ASAS; al medirse con el instrumento BACRI-7, no hubo diferencias significativas de apetito entre grupos de tratamiento, aunque una cantidad significativamente mayor de pacientes reportó un mayor disfrute al comer mientras se encontraron en tratamiento con anamorelina. El tratamiento con anamorelina también aumentó significativamente los puntajes de FACIT-F.

Garcia et al. realizaron un ensayo fase II (multicéntrico doble ciego aleatorio controlado con placebo), que duró 12 semanas e incluyó a 81 pacientes con distintos tipos de cáncer y caquexia (baja de peso corporal mayor que 5 % en los 6 meses anteriores) y un puntaje de ECOG de 0 a 2. Garcia, J., Boccia, R. V., Graham, C., Kumor, K., Polvino, W. A phase II randomized, placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of RC-1291 (RC) for the treatment of cancer caquexia (Estudio fase II doble ciego aleatorio controlado con placebo de la eficacia y seguridad del compuesto RC-1291 (RC) para el tratamiento de la caquexia causada por el cáncer). Journal of Clinical Oncology. 2007;25:18(S):9133. Los pacientes recibieron una dosis de 50 mg de anamorelina una vez al día o placebo durante las 12 semanas del estudio, y se evaluó la calidad de vida (FACIT-F), el aumento de peso, el factor IGF-1 y la proteína IGFBP-3 durante el curso del ensayo. La masa corporal total y

magra aumentaron significativamente en comparación con el placebo las semanas 4 y 8; la magnitud del aumento fue estable desde las semanas 4 a 12 para la masa corporal tanto total como magra. La masa adiposa disminuyó más en pacientes tratados con placebo que en pacientes tratados con anamorelina, aunque la diferencia no alcanzó significancia estadística. Véase la patente WO/2008/124183 de Mann y Polvino. Curiosamente, no se observó un aumento correspondiente en las mediciones de peso con escala. Los niveles de IGF-1 y IGFBP-3 aumentaron significativamente en las semanas 4, 8 y 12. No se observaron efectos significativos sobre la calidad de vida medida con la evaluación FACIT-F. Sin embargo, los puntajes de la escala ASAS aumentaron. Véase la patente WO/2008/124183 de Mann y Polvino.

Temel *et al.* realizaron un estudio fase II (multicéntrico doble ciego aleatorio controlado con placebo), que duró 12 semanas en 226 pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) avanzado y un puntaje de ECOG de 0 a 1, que fueron candidatos para el tratamiento con carboplatino/paclitaxel (con o sin bevacizumab). Temel J.B., S; Jain, M *et al.* Efficacy and safety of anamorelin HCl in NSCLC patients: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study (Eficacia e inocuidad del HCl de anamorelina en pacientes con NSCLC: resultados de un estudio fase II multicéntrico doble ciego aleatorio controlado con placebo). Presentado en el European Cancer Congress, 27 de septiembre a 1 de octubre de 2013, Ámsterdam, Holanda; resumen n.º 1308. Los pacientes recibieron una dosis diaria de 50 o 100 mg de

anamorelina o un placebo correspondiente; el aumento de peso y los niveles de IGFBP-3 se midieron durante el curso del estudio. El grupo que recibió 100 mg de anamorelina tuvo un aumento de peso promedio estadísticamente significativo con respecto a la referencia en la semana 12. El tratamiento con anamorelina produjo aumentos estadísticamente significativos de la proteína IGFBP-3 en comparación con el placebo. La anamorelina también mejoró los puntajes de pacientes en la evaluación de síntomas de MD Anderson (MDASI), que permite medir la gravedad de los síntomas durante el desempeño diario entre pacientes con cáncer, aunque la mejora no fue significativa.

Un estudio de la anamorelina en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, presentado en el simposio ASCO Quality Care 2013, incluyó resultados de preguntas individuales de la evaluación MDASI, que incluyeron la respuesta a la fatiga. Este estudio se realizó únicamente en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, no en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas que sufren de caquexia. <http://meetinglibrary.asco.org/content/119980-140>.

En la Patente de EE. UU. n.º 6.303.620, se divulga el uso de novedosos compuestos, como anamorelina, para: reducir caquexia causada por el cáncer; tratar la anorexia; regular la ingesta de alimentos; mejorar la fortaleza muscular; tratar el síndrome de fatiga crónica o aguda y la resistencia a la insulina; tratar afecciones que requieran niveles mayores de GH en sangre; tratar pacientes inmunodeprimidos; y tratar cardiomiopatía,

insuficiencia cardíaca, problemas de funcionamiento cardíaco e infarto al miocardio.

En la Patente de EE. UU. n.º 7.994.329, se divulga el uso de agonistas del receptor de secretagogo de hormona de crecimiento tipo 1A (GHSR 1A) para su uso en medicamentos destinados a la regulación de la ingesta de alimentos, índice de masa corporal (BMI) y el tratamiento de la anorexia, diabetes tipo II y pérdida de masa asociada a distintas enfermedades y afecciones.

En la Patente de EE. UU. n.º 8.394.833, se divulga el uso de anamorelina para reducir las náuseas y tratar la emesis, además de evaluarse la calidad de vida medida con la escala ASAS (puntaje por gravedad de 1 a 10 de los siguientes síntomas: dolor, fatiga, náusea, depresión, ansiedad, somnolencia, dificultad para respirar, 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, además de los niveles de IGF-1. En la Pub. de EE. UU. n.º 2005/0261201, se divulga el uso de un secretagogo de hormona de crecimiento para reducir la proteína C-reactiva en un paciente que sufre de caquexia, anorexia, síndrome de fatiga crónica, diabetes y metástasis tumoral, así como también estimular la secreción de hormona de crecimiento y factor IGF-1, y su uso en el tratamiento de un paciente que haya sufrido, o esté en riesgo de sufrir, un problema vascular, como un infarto al miocardio.

En la patente WO/2013/158874, se divulga el uso del HCl de anamorelina para el tratamiento de la caquexia relacionada con el cáncer y afecciones que requieran niveles mayores de GH en

sangre, y el uso de secretagogos de la hormona de crecimiento para aumentar el apetito y el peso corporal.

En ninguna de estas publicaciones de patentes, se divulga el uso de la anamorelina para tratar la saciedad prematura o la fatiga causada por la caquexia, ni para aumentar la supervivencia de los pacientes con cáncer terminal. Tampoco se divulga en ellas la mejora de la calidad de vida del paciente medida con el dominio de anorexia/caquexia de la evaluación funcional de tratamiento de anorexia/caquexia (FAACT), que permite medir el bienestar físico y funcional, así como también problemas específicos relacionados con la anorexia y caquexia mediante la formulación de preguntas que permite obtener información de peso corporal/imagen, apetito, consumo de alimentos, vómitos, saciedad prematura y dolor estomacal.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los inventores han desarrollado varios métodos de tratamiento de trastornos y afecciones relacionadas con la caquexia causada por el cáncer usando anamorelina. Una primera modalidad principal se relaciona con la afección única de pacientes que la definen, y la sorprendente capacidad de la anamorelina de aumentar la masa corporal magra de esta población. En esta modalidad, la invención proporciona un método de tratamiento de la caquexia en un paciente humano con cáncer, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo.

En otra modalidad de la invención, se proporciona un método de tratamiento de la caquexia en ciertos grupos de pacientes bien definidos, como pacientes humanos que sufren de cáncer pulmonar de células no pequeñas en etapa III o IV inextirpable y caquexia, que se define como una baja de peso corporal mayor o igual que 5 % en los últimos 6 meses o un índice de masa corporal menor que 20 kg/m², mediante el aumento de la masa corporal magra de dicho paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo.

Otra modalidad se relaciona con la inesperada capacidad de la anamorelina de anular la saciedad prematura que se presenta comúnmente en quienes sufren de caquexia causada por el cáncer y otras afecciones relacionadas. En esta modalidad, la invención proporciona un método de tratamiento de la saciedad prematura que produce la caquexia en un paciente humano con cáncer, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo.

Una cuarta modalidad principal se relaciona con la inesperada capacidad de la anamorelina de tratar la fatiga asociada frecuentemente al cáncer y a los tratamientos destinados a combatirlo. En esta modalidad, la invención proporciona un método de tratamiento de la fatiga que produce la caquexia en un paciente humano con cáncer, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo.

Una quinta modalidad principal se relaciona con el uso de anamorelina para aumentar la supervivencia de pacientes con cáncer. En esta modalidad, la invención proporciona un método de aumento de la supervivencia de un paciente con cáncer terminal, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo.

Una sexta modalidad principal se relaciona con el uso de anamorelina para mejorar las medidas específicas de mejora de la calidad de vida en pacientes con caquexia causada por el cáncer. En esta modalidad, la invención proporciona un método de mejora de la calidad de vida medida con la evaluación FAACT en el dominio de anorexia/caquexia en un paciente humano con cáncer, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo.

Una séptima modalidad principal se relaciona con el uso de anamorelina para mejorar diferentes medidas de masa corporal. En esta modalidad, la invención proporciona un método de aumento de la masa corporal total, la masa corporal magra y la masa adiposa en un paciente humano que sufre de caquexia causada por el cáncer, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo. El aumento de la masa adiposa es particularmente benéfico debido a que refleja un aumento de la energía almacenada en estos pacientes, con frecuencia débiles y desnutridos.

Una octava modalidad principal se relaciona con el uso de anamorelina para mejorar otras medidas de mejora de la calidad de vida en pacientes con caquexia causada por el cáncer. En esta modalidad, la invención proporciona un método de mejora de la calidad de vida de un paciente humano con cáncer, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo, donde la mejora de la calidad de vida se mide con los siguientes instrumentos:

- Evaluación FAACT (puntaje total o TOI)
- Puntaje SEA
- Puntaje SEF
- Evaluación FACIT-G (puntaje total o TOI)
- Evaluación FACIT-F (puntaje total o TOI)

En todas las modalidades principales anteriores, la administración es de preferencia oral. Además, la administración se realiza de preferencia una vez al día. Algunas ventajas adicionales de la invención se establecen en parte en la siguiente descripción y en parte se deducirán de ella o al poner en práctica la invención. Las ventajas de la invención se logran y materializan al utilizarse los elementos y las combinaciones señaladas especialmente en las reivindicaciones anexadas. Se sobreentiende que el único fin de la descripción general precedente y la siguiente descripción detallada es ejemplificar y explicar, no restringir, la invención reivindicada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 es una representación gráfica del resultado de eficacia primaria (masa corporal magra) en términos del cambio medio con respecto a la referencia en la población de intención de tratar (ITT) para pacientes que reciben anamorelina y placebo (PBO) del estudio Romana 1. Los datos mostrados corresponden únicamente a valores observados (es decir, sin modelación ni imputación de datos faltantes).

Las figuras 2A y B son representaciones gráficas de síntomas y problemas de pacientes relacionados con la caquexia medidos a través del cambio en el subpuntaje del dominio de anorexia/caquexia de la evaluación FAACT y el puntaje de SEA, específicamente la comparación de tratamiento del cambio con respecto a la referencia en cada visita en la población de intención modificada de tratar (MITT) en pacientes que reciben anamorelina y placebo del estudio Romana 1. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Las figuras 3A y B son representaciones gráficas de síntomas y problemas de pacientes relacionados con la fatiga medidos a través del cambio en el subpuntaje del dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F y el puntaje de SEF, específicamente la comparación de tratamiento del cambio con respecto a la referencia en cada visita en la población MITT en pacientes que reciben anamorelina y placebo del estudio Romana 1. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

La figura 4 es una representación gráfica del cambio en el tiempo con respecto a la referencia del peso corporal en la

población MITT, incluida la importancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo versus anamorelina. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Las figuras 5A y B son representaciones gráficas de los cambios con respecto a la referencia de la calidad de vida relacionada con la salud en el puntaje total de FAACT y el índice de resultado total (TOI) en la población MITT del estudio Romana 1. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Las figuras 6A y B son representaciones gráficas del cambio con respecto a la referencia de la calidad de vida relacionada con la salud en el puntaje total de FACIT y el índice TOI en la población MITT del estudio Romana 1. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

La figura 7 es una representación gráfica del resultado de eficacia primaria (masa corporal magra) en términos del cambio medio con respecto a la referencia en la población ITT para pacientes que reciben anamorelina y placebo (PBO) del estudio Romana 2. Los datos mostrados corresponden únicamente a valores observados (es decir, sin modelación ni imputación de datos faltantes).

Las figuras 8A y B son representaciones gráficas de síntomas y problemas de pacientes relacionados con la caquexia medidos a través del cambio en el subpuntaje del dominio de anorexia/caquexia de la evaluación FAACT y el puntaje de SEA, específicamente la comparación de tratamiento del cambio con

respecto a la referencia en cada visita en la población MITT en pacientes que reciben anamorelina y placebo del estudio Romana 2. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Las figuras 9A y B son representaciones gráficas de síntomas y problemas de pacientes relacionados con la fatiga medidos a través del cambio en el subpuntaje del dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F y el puntaje de SEF, específicamente la comparación de tratamiento del cambio con respecto a la referencia en cada visita en la población MITT en pacientes que reciben anamorelina y placebo del estudio Romana 2. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Las figuras 10A a D son representaciones gráficas de los resultados del dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F durante un estudio de 12 semanas en subgrupos específicos de pacientes MITT del estudio Romana 2. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

La figura 11 es una representación gráfica del cambio durante el estudio con respecto a la referencia del peso corporal en la población MITT, junto con la importancia estadística del cambio (valores p).

Las figuras 12A y B son gráficos de barras en que se describe el efecto de administrar 100 mg de anamorelina todos los días por 12 semanas consecutivas versus placebo en dos ensayos ciegos controlados con placebo independientes sobre la masa corporal total, la masa corporal magra, la masa adiposa y la masa

ósea en pacientes con cáncer (cambio medio con respecto a la referencia) de los estudios Romana 1 (12A) y Romana 2 (12B).

Las figuras 13A y 13B muestran el cambio en el tiempo con respecto a la referencia en las preguntas individuales de la evaluación FAACT, saciedad prematura, de los estudios Romana 1 y 2, respectivamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definición y uso de términos

En toda esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones. Las divulgaciones de estas publicaciones se incorporan en su totalidad a la presente solicitud como material de consulta para describir en mayor detalle el estado del arte al cual esta pertenece. Las referencias divulgadas también se incorporan individual y específicamente a la presente solicitud como material de consulta para el material contenido en la misma que se discute en la frase en la cual la referencia se basa.

En el presente documento, cuando aparecen las formas singulares "un", "uno/una" y "el/la", u otros términos similares, se sobrentiende que incluyen sus referentes plurales, a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. De esta manera, por ejemplo, la referencia a "hidrocarburo" incluye mezclas de dos o más de tales hidrocarburos y otros similares. En el presente documento, la palabra "o" u otros términos similares se refieren a cualquier miembro de una lista específica y también incluyen cualquier combinación de ellos.

En el presente documento, el término "aproximadamente" o "aprox." compensa la variabilidad que es propia de la industria farmacéutica e inherente a los productos farmacéuticos, como las diferencias de concentración del producto y biodisponibilidad debido a variaciones de manufactura y degradación del producto debido al paso del tiempo. El término considera toda variación que, en la práctica de la farmacéutica, permitiría evaluar el producto para considerarlo farmacéuticamente equivalente o bioequivalente, o ambos si el contexto lo exige, a la concentración señalada del producto reivindicado. Se sobreentiende que todos los valores numéricos expresados en este documento pueden estar precedidos por el término "aproximadamente".

A lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la palabra "comprender", y sus variaciones, tales como "que comprende" y "comprende", significa "que incluye(n), entre otros", y no es excluyente de, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros ni pasos.

Si un rango de valores permite describir un régimen específico, se sobreentiende que el rango se puede definir mediante la combinación selectiva de cada uno de los extremos inferiores de variables descritos en la memoria descriptiva con cada uno de los extremos superiores de variables descritos en la memoria descriptiva que sea matemáticamente posible.

En toda esta solicitud, siempre que se mencione un estándar con referencia a una prueba o metodología que se acepta y aplica actualmente en la comunidad científica, se sobreentiende que el

estándar se debe evaluar con respecto a la prueba o metodología informada en las publicaciones del 1 de julio de 2014.

En el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren al manejo médico de un paciente con la intención de curar, aminorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, estado patológico o trastorno. Estos términos incluyen tratamiento activo, es decir, tratamiento destinado específicamente a la mejora de una enfermedad, estado patológico o trastorno, y también incluyen tratamiento causal, es decir, tratamiento destinado a la eliminación de la causa de la enfermedad asociada, estado patológico o trastorno. Además, estos términos incluyen tratamiento paliativo, es decir, tratamiento diseñado para el alivio de síntomas antes de la curación de la enfermedad, estado patológico o trastorno; tratamiento preventivo, es decir, tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcial o completamente el desarrollo de la enfermedad asociada, estado patológico o trastorno; y tratamiento de apoyo, es decir, tratamiento empleado para complementar otra terapia específica destinada a la mejora de la enfermedad asociada, estado patológico o trastorno.

En el presente documento, el término "significativamente" se refiere a algún nivel de significancia estadística. Por ejemplo, el nivel de significancia estadística puede ser de al menos $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,005$ o $p < 0,001$. A menos que se especifique otra cosa, si se menciona, el nivel de significancia estadística es $p < 0,05$. En el presente documento, si un resultado o efecto mensurable se expresa o identifica, se sobrentiende que el

resultado o efecto de preferencia se evalúa en base a su significancia estadística con respecto a la referencia. Asimismo, si en el presente documento se describe un tratamiento, se sobrentiende que el tratamiento de preferencia demuestra eficacia hasta algún grado de significancia estadística.

En el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad suficiente como para estimular la respuesta biológica deseada. La cantidad o dosis terapéuticamente efectiva depende de la edad, el sexo y el peso del paciente, y el estado de salud actual del paciente. La persona versada en el arte podrá determinar dosis adecuadas que dependen de estos y otros factores, además de los de la presente divulgación.

"El término farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquello que es útil para la preparación de una composición farmacéutica generalmente inocua, no tóxica ni con rasgos biológicos, o de otros tipos, indeseables e incluye lo aceptable para uso veterinario así como también para uso farmacéutico humano. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que son farmacéuticamente aceptables, según la definición anterior, y que poseen la actividad farmacológica deseada.

Si el peso de un ingrediente activo se expresa sin referencia a la base libre ni la sal del ingrediente activo, se sobrentiende que el peso se puede referir al peso de la base libre o al peso de toda la sal.

La "caquexia" se puede definir por una variedad de métodos en cualquiera de las modalidades principales o submodalidades de la presente invención. Específicamente, se puede aplicar algunas de las siguientes definiciones:

- síndrome clínico caracterizado por presentar una o más de las siguientes afecciones: anorexia, saciedad prematura, baja de peso, pérdida de masa muscular, anemia y edema; de preferencia, definida por 3, 4, 5 o todas estas afecciones;
- baja de peso corporal mayor o igual que 5 % en los últimos 6 meses e/o índice de masa corporal menor que 20 kg/m^2 ;
- baja de peso corporal mayor que 2 % en los últimos 3 o 6 meses con un índice de masa corporal < 20 ;
- baja de peso corporal > 2 % en los últimos 3 o 6 meses con un índice de músculo esquelético apendicular que concuerda con el desarrollo de sarcopenia (hombres $< 7,26 \text{ kg/m}^2$; mujeres $< 5,45 \text{ kg/m}^2$); y
- síndrome multifactorial caracterizado por una baja grave de peso corporal, y masa adiposa y muscular, y un aumento del catabolismo de proteínas debido a una o más enfermedades subyacentes.

El término "saciedad prematura" se refiere a la tendencia de un paciente a experimentar satisfacción o saciedad rápidamente al consumir alimentos.

Generalmente, la fatiga se define como una sensación de agotamiento, cansancio o falta de energía. La fatiga también se

puede definir en términos de puntajes de pacientes en varias evaluaciones o autoevaluaciones, que incluyen preguntas diseñadas para clasificar la sensación de agotamiento, cansancio o falta de energía. Las evaluaciones específicas incluyen FACIT-F, que contiene una evaluación funcional de 27 preguntas del tratamiento contra el cáncer (general) (FACT-G) y una subescala de fatiga (también llamada "dominio de fatiga" en el presente documento), que consta de trece preguntas que pueden recibir de 0 a 4 puntos para así medir la percepción del paciente de los problemas de fatiga y relacionados con 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 (Sistema de medición de la evaluación funcional de tratamientos de enfermedades crónicas (FACIT): propiedades, aplicaciones e interpretación) de Webster, K, Cella, D y Yost, K; Health and Quality of Life Outcomes (Resultados sobre estado de salud y calidad de vida), volumen 1, publicado en 2003; Manir, Indian Journal of Palliative Care. Mayo a agosto de 2012; 18(2): 109-116; y Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF) (Revisión sistemática de las escalas usadas para la medición de fatiga relacionada con el cáncer (CRF)), Annals of Oncology, 2009;20:17-25. Un aumento del puntaje del paciente durante el curso del tratamiento indica una mejora de la fatiga.

Como lo informan Manir *et al.*, la evaluación FACIT-F es una herramienta evaluativa de la calidad de vida, que permite valorar

la fatiga relacionada con el tratamiento contra el cáncer. Cella DF. Manual of the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) scales (Manual de las escalas de evaluación funcional de tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT)). Versión 4. Evanston, Ill: Evanston Northwestern Healthcare. 1997. Tiene una confiabilidad adecuada de reaplicación de pruebas (valor r de 0,82 a 0,92) y tiende a cambiar con el tiempo. También ha demostrado tener validez convergente y discriminatoria. Cella DF. Manual of the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) scales (Manual de las escalas de evaluación funcional de tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT)). Versión 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 (Medición de la fatiga y otros síntomas relacionados con la anemia con el sistema de medición de la evaluación funcional de tratamientos contra el cáncer (FACT)). Journal of Pain and Symptom Management. 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 (Calidad de vida y bienestar nutricional: mediciones y relación). Oncology. 1993;79(suppl):105-11.

La evaluación FACIT-F (versión 4) es un instrumento de autoevaluación de 40 puntos. Incluye una escala de evaluación funcional de 27 preguntas del tratamiento contra el cáncer

(general) (FACT-G) y una subescala adicional de problemas (fatiga) de 13 preguntas. Las preguntas de la evaluación FACT-G se dividen en cuatro categorías de subescala: (a) bienestar físico (PWB) (7 preguntas), (b) bienestar social/familiar (SWB) (7 preguntas), (c) bienestar emocional (EWB) (6 preguntas) y (d) bienestar funcional (FWB) (7 preguntas). Los puntajes de FACIT-F se calculan con una escala de 5 puntos tipo Likert que va de "0" (Nada) a "4" (Mucho).

Los puntajes se obtienen en cada uno de los dominios especiales y el puntaje de FACT-G (incluye puntajes resumidos de los bienestares PWB, SWB, EWB y FWB). El puntaje total de FACIT se obtiene sumando el puntaje del problema adicional (fatiga) con la evaluación FACT-G. Las preguntas enunciadas en forma negativa se revierten restándole a 4 la respuesta. Después de revertirse las respuestas correspondientes, todas las preguntas de subescala se suman a un total, que corresponde al puntaje de subescala. Para todas las escalas FACIT y los índices de síntomas, cuanto mayor es el puntaje, mejor es la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). En el caso de las preguntas omitidas y sin responder, los puntajes de subescala se prorratean según el manual de pautas de administración de la evaluación FACIT-F. Normalmente, esto se realiza con la siguiente fórmula:

Puntaje prorrateado de subescalas = [Suma de puntajes de preguntas] × [N de preguntas en subescala] ÷ [N de preguntas sin responder].

Si faltan datos, este tipo de prorrateo del puntaje de subescalas es aceptable siempre que se haya respondido 50 % de

las preguntas (por ejemplo, un mínimo de 4 de 7 preguntas, 4 de 6 preguntas, etc.). Luego, el puntaje total se calcula como la suma del puntaje de subescalas sin ponderar. La escala FACT se considera un indicador aceptable de la calidad de vida del paciente siempre que el índice total de preguntas respondidas es mayor que 80 % (por ejemplo, al menos 22 de 27 preguntas de FACT-G respondidas).

La incidencia de fatiga en cada punto de medición se determina escogiendo un puntaje límite < 34 en la evaluación FACIT-F (pregunta de problema adicional). Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF), *Annals of Oncology*. 2009;20:17-25. [PubMed: 18678767]

También se aplica un subconjunto de cuatro preguntas de la subescala de fatiga, llamada Simplified Evaluation for Fatigue (Evaluación simplificada de la fatiga, SEF), para determinar si el paciente sufre de fatiga, también con un puntaje de 0 a 4 y preguntas dirigidas específicamente a sensación de cansancio excesivo como para comer, o de fatiga o debilidad general, o verse forzado a pasar tiempo en cama. Un aumento del puntaje del paciente durante el curso del tratamiento, de preferencia de al menos aproximadamente 1,0, 1,25, 1,50, 1,75 o 2,0 puntos con respecto a la referencia, indica una mejora de la fatiga.

La evaluación FACT-G incluye 4 dominios: bienestar físico (PWB) (7 preguntas), bienestar social/familiar (SWB) (7 preguntas), bienestar emocional (EWB) (6 preguntas) y bienestar funcional (FWB) (7 preguntas), que pueden recibir de 0 a 4

puntos. Las preguntas de bienestar físico permiten obtener información sobre niveles de energía, náusea, dolor, problemas de efectos secundarios y sensación de malestar. Las preguntas de bienestar social/familiar permiten obtener información sobre apoyo social y emocional de amigos, familiares y pareja del paciente. Las preguntas de bienestar emocional permiten obtener información sobre sentimientos de tristeza, desesperanza y nerviosismo, además de la preocupación por morir y el empeoramiento de la afección. Las preguntas de bienestar funcional permiten obtener información sobre el trabajo y el disfrute de la vida, los hábitos de sueño y la calidad de vida en general.

El aumento de la supervivencia se refiere al aumento de la longevidad de un paciente.

La sigla FAACT corresponde en inglés al cuestionario de la evaluación funcional de tratamiento de anorexia/caquexia. El cuestionario FAACT se describe en: Quality of Life and Nutrition in the Patient with Cancer (Calidad de vida y nutrición del paciente con cáncer) de Small, W, Carrara, R., Danford, L, Logemann, J, y Cella, D; Integrating Nutrition Into Your Cancer Program (Cómo integrar la nutrición al programa de tratamiento del cáncer) de la ACCC, páginas 13 a 14, publicado en marzo/abril de 2002. El dominio de anorexia/caquexia de la evaluación FAACT se refiere a la siguiente serie de doce preguntas que permite medir la percepción de los pacientes y sus molestias relacionadas con el apetito, el consumo de alimentos, el aumento o la baja de

peso, los vómitos y el dolor estomacal, que pueden recibir de 0 a 4 puntos.

Un puntaje mayor o igual que 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 en el dominio de anorexia/caquexia de la evaluación FAACT puede

MOLESTIAS ADICIONALES	En absoluto	Un poco	Algo	Bastante	Mucho
Tengo buen apetito	0	1	2	3	4
La cantidad que como es suficiente para satisfacer mis necesidades	0	1	2	3	4
Me preocupa mi peso	0	1	2	3	4
La mayoría de los alimentos me parecen desagradables	0	1	2	3	4
Me preocupa mi delgadez	0	1	2	3	4
Mi interés por la comida disminuye al tratar de comer	0	1	2	3	4
Tengo dificultad para comer comidas grasas o “pesadas”	0	1	2	3	4
Mis familiares y amigos me presionan para que coma	0	1	2	3	4
He tenido vómitos	0	1	2	3	4
Al comer, parece que me lleno rápidamente	0	1	2	3	4
Tengo dolor en el área estomacal	29 0	1	2	3	4
Mi estado general de salud está	0	1	2	3	4

permitir indicar que el paciente sufre de anorexia y/o caquexia; un aumento del puntaje del paciente durante el curso del tratamiento, de preferencia mayor o igual que 2, 3, 4 o 5 con respecto a la referencia, indica una mejora de la caquexia. También se aplica un subconjunto de cuatro preguntas de la evaluación FAACT, llamada Simplified Evaluation for Appetite (Evaluación simplificada del apetito, SEA), para medir el apetito y la ingesta, también con preguntas con un puntaje de 0 a 4 y preguntas dirigidas específicamente al apetito, consumo suficiente de alimentos, presión de grupo para comer y sensación de saciedad prematura, o satisfacerse poco después de empezar a comer. Un aumento del puntaje del paciente durante el curso del tratamiento de al menos aproximadamente 1,0, 1,25, 1,50, 1,75 o 2,0 puntos con respecto a la referencia, indica una mejora del apetito.

El puntaje total de FAACT se refiere al puntaje del paciente en la evaluación FACT-G sumado a su puntaje en la subescala de anorexia/caquexia de FAACT. Un puntaje total de FAACT mayor o igual que 21, 22, 23, 24, 25 o 26 indica que el paciente tiene caquexia; un aumento del puntaje del paciente durante el curso del tratamiento, de preferencia mayor o igual que 3, 4 o 5 con respecto a la referencia, indica una mejora de la caquexia.

El índice TOI de la evaluación FAACT se refiere al puntaje del paciente en las subsecciones de bienestar físico y bienestar funcional de la evaluación FACT-G sumado a su puntaje en la subescala de anorexia/caquexia de la evaluación FAACT. Un índice TOI de FAACT mayor o igual que 16, 18, 20, 22 o 24 indica que el

paciente tiene caquexia; un aumento del puntaje del paciente durante el curso del tratamiento, de preferencia mayor o igual que 3, 4 o 5 con respecto a la referencia, indica una mejora de la caquexia.

El puntaje total de FACIT-F se refiere al puntaje del paciente en la evaluación FACT-G sumado a su puntaje en la subescala de fatiga de FACIT-F. Un puntaje total de FACIT-F mayor o igual que 16, 18, 20, 22 o 24 indica que el paciente tiene fatiga; un aumento del puntaje del paciente durante el curso del tratamiento, de preferencia mayor o igual que 3, 4 o 5 con respecto a la referencia, indica una mejora de la fatiga.

El índice TOI de FACIT-F se refiere al puntaje del paciente en las subsecciones de bienestar físico y bienestar funcional de la evaluación FACT-G sumado a su puntaje en la subescala de fatiga de FACIT-F. Un índice TOI de FACIT-F mayor o igual que 16, 18, 20, 22 o 24 indica que el paciente tiene fatiga; un aumento del puntaje del paciente durante el curso del tratamiento, de preferencia mayor o igual que 3, 4 o 5 con respecto a la referencia, indica una mejora de la fatiga.

El cáncer pulmonar de células no pequeñas en etapa III incluye aquellos en etapa IIIA y IIIB según la definición del Instituto Nacional del Cáncer de National Institutes of Health de EE. UU. El cáncer pulmonar de células no pequeñas en etapa IV también se define según el Instituto Nacional del Cáncer de National Institutes of Health de EE. UU. Los criterios de definición de la etapa del cáncer pulmonar de células no pequeñas se pueden encontrar en National Comprehensive Cancer Network.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Pautas de práctica clínica de NCCN en oncología): Non-small cell lung cancer (Cáncer pulmonar de células no pequeñas). Versión 2.2013. Disponible en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
Último acceso: 24 de septiembre de 2013.

El estado según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) se refiere a escalas y criterios usados por médicos e investigadores para evaluar el avance de la enfermedad del paciente y la manera en que esta afecta su capacidad de desarrollar una vida cotidiana normal, y determinar el tratamiento y pronóstico correctos.

ESTADO FUNCIONAL SEGÚN ECOG*	
Grado	ECOG
0	Totalmente activo, capaz de realizar todas las actividades que desarrollaba antes de la enfermedad sin restricción.
1	Capaz de desarrollar actividad física limitada y agotadora, pero se desplaza y puede realizar trabajo de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo doméstico ligero o trabajo de oficina.
2	Se desplaza y puede autocuidarse, pero no realizar actividades laborales. Pasa despierto y en pie 50 %, o posiblemente más, del tiempo.
3	Puede autocuidarse solo en forma limitada; confinado en cama o silla más del 50 % del tiempo despierto.

4	Completamente impedido. No puede autocuidarse en modo alguno. Totalmente confinado a cama o silla.
5	Fallecido

* Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group (Criterios de toxicidad y respuesta del Eastern Cooperative Oncology Group). American Journal of Clinical Oncology 5:649-555, 1982.

Debate

Tal como se menciona en líneas previas, los inventores han desarrollado varios métodos de tratamiento de trastornos y afecciones relacionadas con la caquexia causada por el cáncer usando anamorelina. En una primera modalidad principal, la invención proporciona un método de tratamiento de la caquexia en un paciente humano con cáncer mediante el aumento de la masa corporal magra de dicho paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo.

En una segunda modalidad principal, la invención proporciona un método de tratamiento de la caquexia en un paciente humano que sufra de cáncer pulmonar de células no pequeñas en etapa III o IV inextirpable y caquexia, que se define como una baja de peso corporal mayor o igual que 5 % en los últimos 6 meses o un índice de masa corporal menor que 20 kg/m², mediante el aumento de la masa corporal magra de dicho paciente, que comprende la

administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo.

En una tercera modalidad principal, la invención proporciona un método de tratamiento de la saciedad prematura que produce la caquexia en un paciente humano con cáncer, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo.

En una cuarta modalidad principal, la invención proporciona un método de tratamiento de la fatiga que produce la caquexia en un paciente humano con cáncer, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo. La fatiga puede tener varias causas, como depresión, anemia, sarcopenia, anorexia, desnutrición relacionada con vómitos, quimiotoxicidad, consumo de opioides o trastornos del sueño, o el desarrollo concomitante de las afecciones mencionadas.

En una quinta modalidad principal, la invención proporciona un método de aumento de la supervivencia de un paciente con cáncer terminal, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo.

En una sexta modalidad principal, la invención proporciona un método de mejora de la calidad de vida medida con la evaluación FAACT en el dominio de anorexia/caquexia en un paciente humano con cáncer, que comprende la administración a

dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo.

En una séptima modalidad principal, la invención proporciona un método de aumento de la masa corporal total, la masa corporal magra y la masa adiposa en un paciente humano que sufre de caquexia causada por el cáncer, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo. De preferencia, el método se pone en práctica en un paciente que haya perdido masa corporal total, masa corporal magra y masa adiposa en los últimos tres o seis meses. El paciente con una pérdida mayor que 1, 2, 3, 4 o, incluso, 5 % de masa corporal total, masa corporal magra y masa adiposa, en cualquier combinación de porcentajes, pero de mayor preferencia, con una pérdida mayor que 2 % de masa corporal total, masa corporal magra y masa adiposa en los últimos seis meses.

En una octava modalidad principal, la invención proporciona un método de mejora de la calidad de vida de un paciente humano con cáncer, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina durante un período terapéuticamente efectivo, donde la mejora de la calidad de vida se mide con los siguientes instrumentos:

- Evaluación FAACT (puntaje total o TOI)
- Puntaje SEA
- Puntaje SEF
- Evaluación FACIT-G (puntaje total o TOI)
- Evaluación FACIT-F (puntaje total o TOI)

En cualquiera de las modalidades principales anteriores, la administración es de preferencia oral, y el fármaco se administra de preferencia una vez al día.

En cualquiera de las modalidades principales anteriores, en varias submodalidades, el paciente ha sufrido en los últimos tres, seis o doce meses:

- anorexia, saciedad prematura, baja de peso, pérdida de masa muscular, anemia o edema, o 3, 4, 5 o todas estas afecciones;
- baja de peso corporal mayor o igual que 5 % e/o índice de masa corporal menor que 20 kg/m²;
- baja de peso corporal mayor que 2, 3, 4 o 5 % con un índice de masa corporal < 20;
- baja de peso corporal, y pérdida de masa adiposa y muscular mayor que 2, 3, 4 o 5 % con un índice de masa corporal < 20;
- baja de peso corporal mayor que 2, 3, 4 o 5 % con un índice de músculo esquelético apendicular que concuerda con el desarrollo de sarcopenia (hombres < 7,26 kg/m²; mujeres < 5,45 kg/m²);
- baja de peso corporal, y pérdida de masa adiposa y muscular mayor que 2, 3, 4 o 5 % y aumento del catabolismo de proteínas;
- reducción de 3, 4 o 5 puntos en las evaluaciones FAACT, FACIT-F, FACT-G, SEF, FAACT en el dominio de anorexia/caquexia, índice TOI de FAACT, FACIT-F o FACT-G.

Todas las modalidades principales anteriores se pueden poner en práctica con cualquier tipo de cáncer, pero de preferencia, cada uno de los métodos se debe poner en práctica en un tipo de cáncer que generalmente se relacione con la caquexia causada por el cáncer. Algunos ejemplos de tipos de cáncer relacionados incluyen cáncer de seno, cáncer de próstata, mieloma múltiple, carcinoma de células transicionales, cáncer pulmonar (por ejemplo, cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC)), cáncer renal, cáncer de tiroides y otros tipos de cáncer que causan hiperparatiroidismo, adenocarcinoma, leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda), linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de no Hodgkin, linfoma de Hodgkin), cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer intestinal, cáncer colorrectal, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer hepático, cáncer del conducto biliar, cáncer de la vesicular biliar, cáncer de ovarios, cáncer uterino endometrial, cáncer vaginal, cáncer cervical, cáncer vesical, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, melanoma maligno, cáncer de células escamosas, cáncer óseo, incluidos el cáncer óseo primario (por ejemplo, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, adamantinoma, tumor de células gigantes y cordoma) y el cáncer óseo secundario (con metástasis), sarcoma de tejido blando, carcinoma de células basales, angiosarcoma, hemangiosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, sarcoma osteogénico, angiosarcoma, endoteliosarcoma,

linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, cáncer testicular, cáncer uterino, cáncer gastrointestinal, mesotelioma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, macroglobulinemia de Waldenstroom, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, carcinoma epitelial, glioma, glioblastoma, astrocitoma, méduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, retinoblastoma, carcinoma medular, timoma, sarcoma, etc. En una modalidad preferida, el cáncer corresponde a cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), de mayor preferencia en etapa III o IV inextirpable.

El paciente puede o no recibir quimioterapia en las modalidades principales mencionadas. Algunos ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen antimetabolitos, como análogos de pirimidina (por ejemplo, 5-fluorouracilo [5-FU], floxuridina, capecitabina, gemcitabina y citaraibina) y análogos de purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodeoxiadenosina (cladribina)); agentes antiproliferativos/antimitóticos, incluidos productos naturales, como alcaloides de vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina y vinorelbina), agentes de ruptura de microtúbulos, como taxanos (por ejemplo, paclitaxel, docetaxel), vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina,

epidipodofilotoxinas (por ejemplo, etoposida, teniposida), agentes genotóxicos (por ejemplo, actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, busulfán, camptotecina, carboplatino, chlorambucil, cisplatino, nedaplatino, ciclofosfamida, Cytosan, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, aclarubicina, purarubicina, oxaliplatina de hexametildiamina, ifosfamida, melfalán, mercloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, nimustina, ranimustina, estramustina, plicamicina, procarbazona, Taxol, Taxotere, teniposida, trietilentioniofosforamida y etoposida (VP16)); antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), idarubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), pleomicina, peplomicina, mitomicinas (por ejemplo, mitomicina C), actinomicinas (por ejemplo, actinomicina D), zinostatinalamer); enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa); neocarzinostatina; agentes antiplaquetarios; agentes antiproliferativos/antimitóticos de alquilación, como mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, carboxamida de imidazol, melfalán, clorambucilo, clorhidrato de N-óxido de mostaza nitrogenada, ifosfamida), etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa, carboquina, tiofosfaramida de trietileno), alquilosulfonatos (por ejemplo, busulfán, tosilato de isoprosulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y sus análogos, estreptozocina), trazenes-dacarbazonina (DTIC); compuestos tipo epóxido (por ejemplo, mitobronitol);

antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos, como análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato); complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas, análogos hormonales (por ejemplo, estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de aromatasa (por ejemplo, letrozol, anastrozol); anticoagulantes (por ejemplo, heparina, sales de heparina sintética y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (por ejemplo, activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipyridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; agentes antimigratorios; agentes antiseoretor (por ejemplo, brevelina); inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato de mofetilo); compuestos antiangiogénicos (por ejemplo, TNP-470, genisteína, bevacizumab) e inhibidores de factor de crecimiento (por ejemplo, inhibidores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)); bloqueadores de receptor de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido; anticuerpos (por ejemplo, trastuzumab); inhibidores de ciclo celular e inductores de diferenciación (por ejemplo, tretinoína); inhibidores de mTOR, inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, doxorubicina (adriamicina), amsacrina, camptotecina, daunorubicina, dactinomicina, eniposida, epirubicina, etoposida, idarubicina, mitoxantrona, topotecán, irinotecán); inhibidores de quinasa de transducción de señal de factor de crecimiento; inductores de

disfunción mitocondrial; agentes de ruptura de cromatina; sobuzoxana; tretinoína; pentostatina; flutamida; porfímero sódico; fadrozol; procarbazona; aceglatona y mitoxantrona.

En todas las modalidades principales anteriores, la cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina puede variar en una gran variedad de dosis adecuadas dependiendo de la salud del sujeto, la respuesta deseada, la presentación y la vía de administración. En una submodalidad preferida, la cantidad terapéuticamente efectiva va de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día de anamorelina, de preferencia de 25 a 300 mg/día, de mayor preferencia de 50 a 150 mg/día. En una modalidad de mayor preferencia aun, la dosis se administra como una dosis única una vez al día, de preferencia antes de la primera comida del día.

En todas las modalidades principales anteriores, la cantidad terapéuticamente efectiva de anamorelina permite, de preferencia, aumentar la masa corporal magra de dicho paciente, aumentar la masa corporal total y la masa corporal magra del paciente, o bien, aumentar la masa corporal total, la masa corporal magra y la masa adiposa del paciente.

Un aspecto especialmente sorprendente de todas las modalidades principales anteriores es la permanencia del efecto observada en pacientes con cáncer, lo que se refleja en el período de efectividad terapéutica de administración. Esta permanencia se puede observar en pacientes con cualquier puntaje de ECOG, como un puntaje de ECOG mayor que aproximadamente 2,0, 2,5, 3, 3,5 o 4. En todas las modalidades anteriores, el período terapéuticamente efectivo es de preferencia doce semanas. En

otras modalidades, el período de efectividad terapéutica es 3, 6, 9, 12, 13, 15, 18, 21 o 24 semanas, o cualquier rango definido entre estos puntos de equivalencia, como 13 a 24 semanas. Si se da un período específico, se sobrentiende que la anamorelina se puede administrar por un período mayor, siempre que se observe la respuesta necesaria durante el período especificado. También se sobrentiende que la respuesta al tratamiento se puede observar más allá del período prescrito. Es decir, la administración por 12 semanas incluye la administración por al menos 12 semanas, y el tratamiento de 12 semanas se refiere a un tratamiento de al menos 12 semanas.

El efecto de tratamiento de todas las modalidades principales anteriores se puede correlacionar o no correlacionar con los niveles de IGF-1 y/o niveles de IGFBP-3. En alguna modalidad de cualquiera de los métodos mencionados, el efecto de tratamiento no se correlaciona con el aumento de los niveles de IGF-1. En otra modalidad, el efecto de tratamiento no se correlaciona con el aumento de los niveles de IGFBP-3.

Todas las modalidades principales anteriores se pueden poner en práctica en base al estado del paciente según la evaluación ECOG. Así, por ejemplo, todas las modalidades se pueden poner en práctica en un paciente con un estado funcional en la escala ECOG mayor o igual que 2, 2,5, 3, 4, es decir, de 2 a 4, o 2, 3 o 4.

También las modalidades principales anteriores se pueden poner en práctica en base a la edad. Así, por ejemplo, todos los métodos mencionados se pueden poner en práctica en una persona mayor de 50, 55, 60, 65 o 70 años de edad. En una modalidad

específica, la invención se pone en práctica en una población de pacientes que van de 50 a 90, quienes en una modalidad sufren de cáncer pulmonar.

También las modalidades principales anteriores se pueden dividir en base al índice de masa corporal. Así, por ejemplo, todos los métodos mencionados se pueden poner en práctica en una persona con un índice de masa corporal menor que 22, 20, 19, 18,5 o incluso 18. De manera alternativa, todas las modalidades mencionadas se pueden poner en práctica en una persona con un índice de masa corporal mayor que 14, 16, 18 o 20.

Todas las modalidades anteriores se pueden restringir en base a otros parámetros. Así, en todas las modalidades principales anteriores, el cáncer se puede definir mediante análisis histológicos de tumor escamoso. En todas las modalidades principales anteriores, el cáncer del paciente puede o no tener metástasis. En todas las modalidades principales anteriores, el paciente puede o no estar recibiendo quimioterapia y/o radioterapia. En todas las modalidades principales anteriores, el paciente puede o no estar recibiendo opioides.

Presentaciones/vías de administración

Se proporcionan adicionalmente composiciones farmacéuticas para la prevención de una enfermedad y/o el tratamiento de un sujeto, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un excipiente "farmacéuticamente aceptable" es un excipiente que no es perjudicial, ni biológicamente ni de ninguna otra manera; es decir, el material se puede administrar a un sujeto sin causar ningún efecto biológico indeseable ni interacción nociva con ningún otro componente de la composición farmacéutica que lo contenga. Como sería bien sabido por una persona versada en el arte, se puede seleccionar un portador para minimizar cualquier degradación del ingrediente activo y para minimizar los efectos secundarios adversos del sujeto. El portador puede ser un sólido, un líquido o ambos.

Los compuestos divulgados se pueden administrar por cualquier vía adecuada, de preferencia en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía y en una dosis efectiva para el tratamiento o la prevención propuesta. Por ejemplo, los compuestos activos y composiciones se pueden administrar por vía oral, rectal, parenteral, ocular, inhalante o tópica. Específicamente, la administración puede ser de tipo epicutánea, inhalación, enema, conjuntiva, 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, intracerebro-ventricular, intracardiaca, subcutánea, intraosea, intradérmica, intratecal, intraperitoneal, intravesical, intracavernosal, intramedular, intraocular, intracranial,

transdérmica, transmucosal, transnasal, inhalación, intracisternal, epidural, peridural, intravitreal, etc.

EJEMPLOS

Los siguientes dos estudios permitieron evaluar el efecto de la anamorelina sobre la masa corporal magra de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, así como también determinar sus efectos sobre el peso corporal, las molestias de pacientes relacionadas con la caquexia y la fatiga, y el tiempo total de supervivencia. Se han hecho esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se debe tener en cuenta que puede haber algunos errores y desviaciones. Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a aquellas personas de habilidad ordinaria en el arte una divulgación y descripción completa de cómo se elaboran y evalúan los métodos reivindicados en el presente documento, y su único propósito es el de ejemplificar, y no el de limitar, el alcance de lo que los inventores consideran su invención.

Ejemplo 1 HCl de anamorelina en el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas con caquexia (NSCLC-C): estudio fase III multicéntrico doble ciego aleatorio controlado con placebo, destinado a evaluar la inocuidad y eficacia del HCl de anamorelina en pacientes con NSCLC-C (Romana 1)

Características clave del estudio Romana 1 son los siguientes:

- DISEÑO: Estudio fase 3 multicéntrico doble ciego aleatorio controlado con placebo, destinado a evaluar la inocuidad y eficacia del HCl de anamorelina (anamorelina) en pacientes con NSCLC-C (59 centros; 15 países)
- PUNTO DE EQUIVALENCIA PRIMARIO: Masa corporal magra (LBM) con DXA
- PUNTOS DE EQUIVALENCIA SECUNDARIOS:
 - Clave: Tiempo total de supervivencia analizado, subdominio de anorexia/caquexia, subdominio de fatiga, evaluación simplificada del apetito (SEA) y evaluación simplificada de la fatiga (SEF)
 - Otros: Peso corporal, tiempo total de supervivencia específico del estudio, índice TOI de la evaluación FAACT/FACIT-F y puntajes totales, análisis adicionales de masa corporal magra.
- PUNTOS DE EQUIVALENCIA EXPLORATORIOS: Escala de evaluación del hambre (HAS), Karnofsky (KPS), análisis de encuestados; farmacocinética (PK) de 90 pacientes de la población.
- POBLACIÓN DEL ESTUDIO: NSCLC avanzado (inextirpable en etapa III o IV) y caquexia (≥ 5 % del peso corporal antes de 6 meses o índice de masa corporal de selección < 20 kg/m²).
- TAMAÑO DE MUESTRA: 484 pacientes; relación de aleatorización 2:1 (anamorelina:placebo).
- DOSIS: Placebo o 100 mg de anamorelina por 12 semanas.

- EVALUACIONES DE INOCUIDAD: Eventos adversos (AE), análisis de laboratorio, signos vitales, electrocardiogramas.

La figura 1 es una representación gráfica de los resultados del estudio de eficacia primaria (masa corporal magra), especialmente el cambio medio de la población ITT con respecto a la referencia. En el panel A, se describen los cambios de masa corporal magra en pacientes que reciben placebo (PBO) vs. anamorelina en un período de estudio de 12 semanas. Los pacientes que recibieron anamorelina demostraron un aumento mayor de la masa corporal magra con respecto a los pacientes que recibieron placebo.

Tabla 1. Análisis del cambio de masa corporal magra con respecto a la referencia en 12 semanas - Población ITT.

	Masa corporal magra	
	Placebo (N = 161)	100 mg de anamorelina (N = 323)
N*	158	316
Mediana	-0,44	1,10
95 % de CI	(-0,88, 0,20)	(0,76, 1,42)
Mediana	1,54	
Valor p**	< 0,0001	

- * El tamaño de la muestra toma en consideración a quienes quedan excluidos debido a que faltan valores de referencia y/o fechas de defunción.
- ** El valor P se obtiene con la prueba de suma de clasificación de Wilcoxon considerando los valores faltantes posteriores a la referencia (es decir, imputación), con lo que los rangos inferiores representan resultados peores. El orden de clasificación se determina por el cambio promedio de masa corporal magra con respecto a la referencia la semana 6 y la semana 12 con valores imputados y con la fecha de supervivencia.

Como en la tabla 1, en el caso de la masa corporal magra, hubo efectos estadísticamente significativos (en base a valores p sin ajustar) que favorecen a la anamorelina. Esto se aplica a todos los subgrupos, excepto a sujetos mayores de 65 años, índice de masa corporal menor que 18,5, puntaje 2 en la escala ECOG y mujeres, lo que se debe a que la muestra es de tamaño pequeño en estos subgrupos.

Los puntos de equivalencia secundarios clave se midieron en la población MITT, con el siguiente resumen breve de resultados, los cuales también se explican y demuestran en las siguientes figuras y tablas.

En términos de las mediciones de la calidad de vida relacionada con la salud (HR-QoL), los resultados del dominio de anorexia/caquexia de la evaluación FAACT demostraron que la anamorelina favorece mejoras estadísticamente significativas y clínicamente considerables de las molestias de pacientes

relacionadas con estos problemas. Los pacientes del grupo tratado con anamorelina también tuvieron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente considerables en relación con la evaluación SEA, que se centra en la sensación de saciedad prematura, el apetito, el consumo de alimentos y la presión de grupo para comer. Las evaluaciones HR-QoL relacionadas con la fatiga, languidez y debilidad, medidas con el dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F, demostraron una mejora estadísticamente significativa la semana 9 y 12. Algunos subgrupos demostraron una tendencia a la mejora en la evaluación FACIT-F con un tratamiento de anamorelina. Hubo una tendencia general a la mejora en la evaluación SEF, que se centra en la sensación de fatiga y la debilidad general. Los pacientes de algunos subgrupos también tuvieron una tendencia a la mejora en relación con la evaluación SEF.

Las figuras 2A y B son representaciones gráficas de síntomas y molestias de pacientes relacionados con la caquexia medidos a través del cambio en el subpuntaje del dominio de anorexia/caquexia de la evaluación FAACT y el puntaje de la evaluación SEA, específicamente la comparación entre tratamientos del cambio en la población MITT con respecto a la referencia en cada visita. En el panel A, se muestran los resultados del dominio de anorexia/caquexia de la evaluación FAACT en la población MITT en un período de estudio de 12 semanas, incluida la significancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina (valores p). Los pacientes del grupo tratado con anamorelina

demostraron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente considerables en la calidad de vida relacionada con las molestias por la caquexia. En el panel B, se muestran los puntajes de la evaluación SEA de la evaluación FAACT en la población MITT en un período de estudio de 12 semanas, incluida la significancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina (valores p). Los pacientes del grupo tratado con anamorelina demostraron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente considerables en las preocupaciones sobre la calidad de vida medida con la evaluación SEA, como mejoras del apetito general y el consumo de cantidades suficientes de alimentos, y la disminución de la saciedad prematura y la presión de grupo para comer. Los resultados también se presentan a continuación en la tabla 2. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Tabla 2. Análisis del cambio con respecto a la referencia de síntomas y molestias del paciente relacionados con la anorexia/caquexia en 12 semanas - Población MITT.

	Dominio de anorexia/caquexia		Puntaje 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 de LS	1,92	4,12 (0,752)		0,92	1,57 (0,317)
(SE)	(0,805)			(0,339)	
Diferencia entre tratamientos (anamorelina vs. placebo)					
Media de LS	2,21 (0,617)			0,65 (0,262)	
(SE)					
95 % de	(0,99, 3,42)			(0,14, 1,16)	
CI					
Valor P	0,0004			0,0134	

* Nota: La diferencia de importancia se estima en aprox. 3 puntos para el dominio de anorexia/caquexia y aprox. 1 punto para el puntaje de la evaluación SEA, y ambos se lograron con el tratamiento con anamorelina.

Las figuras 3A y B son representaciones gráficas de síntomas y molestias de pacientes relacionados con la fatiga medidos a través del cambio en el subpuntaje del dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F y el puntaje de la evaluación SEF, específicamente la comparación entre tratamientos del cambio en la población MITT con respecto a la referencia en cada visita. En el panel A, se representan los resultados del dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F en un período de estudio de 12 semanas en pacientes MITT, incluida la significancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina. Como se puede ver en este panel, las mejoras estadísticamente significativas de la evaluación se presentaron las semanas 9 y 12 en pacientes tratados con anamorelina versus

los con placebo. Los subgrupos de interés que recibieron anamorelina demostraron una tendencia a la mejora sus niveles de fatiga. En el panel B, se representa el puntaje de la evaluación SEF de la evaluación FACIT-F en un período de estudio de 12 semanas en pacientes MITT, incluida la significancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina. Aquí, hubo una pequeña tendencia general a la mejora entre los pacientes tratados con anamorelina en términos de menor fatiga, menor sensación general de debilidad y menor cantidad de tiempo en cama; los subgrupos también demostraron esta tendencia a la mejora. Los resultados también se presentan en la tabla 3 a continuación, donde se presentan además conclusiones específicas para los subgrupos. Los datos mostrados en las figuras 3A y B provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Tabla 3. Síntomas y molestias de pacientes relacionados con la fatiga - Análisis del cambio con respecto a la referencia en 12 semanas en una población MITT.

	Dominio de fatiga		Puntaje 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 de LS (SE)	-1,91 (0,933)	0,26 (0,886)	-0,23 (0,325)	0,11 (0,309)

Diferencia entre tratamientos (anamorelina vs. placebo)			
Media de LS (SE)	1,45 (0,752)		0,33 (0,265)
95 % de CI	(-0,02, 2,93)		(-0,19, 0,85)
Valor P	0,0537		0,2098

Los análisis de subgrupo de los datos anteriores relacionados con el cambio en la población MITT con respecto a la referencia en el dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F demuestran una tendencia a la mejora en los subgrupos. Las tendencias específicas incluyeron los siguientes subgrupos. En un subgrupo de pacientes de 65 años de edad y menores, con consumo concomitante de opioides, un puntaje 2 en la escala ECOG (las semanas 9 y 12), y una mejora del índice de masa corporal menor que 18,5 las semanas 3 y 6, y las semanas 9 y 12, los pacientes demostraron una mejora estadísticamente significativa.

Además, también se observaron las siguientes tendencias de subgrupo: 1) Entre pacientes con consumo no concomitante de opioides, se notó una pequeña tendencia general a la mejora. 2) Entre pacientes con un puntaje 0 a 1 en la escala ECOG, se notó una aumento de la diferencia entre el placebo y la anamorelina durante las semanas 3, 6, 9 a 12. 3) Entre pacientes con un índice de masa corporal menor que 18,5, hubo una pequeña tendencia a la mejora entre las semanas 3 a 12. 4) Se observó una tendencia general a la mejora en hombres desde la semana 3 a la 6

(la mejora fue estadísticamente significativa la semana 9, con un cambio marginal la semana 12).

Los análisis de subgrupo de los datos anteriores relacionados con el cambio en la población MITT con respecto a la referencia en la evaluación SEF demostraron una pequeña tendencia a la mejora en términos de fatiga y debilidad general. Se observaron las siguientes tendencias de subgrupo: 1) El consumo concomitante de opioides demostró una pequeña tendencia a la mejora. 2) Los pacientes con índice de masa corporal menor que 18,5 demostraron una tendencia a la mejora durante 12 semanas (estadísticamente significativa las semanas 3 y 6).

Otros puntos de equivalencia secundarios medidos en la población MITT, junto con los resultados, incluyeron lo siguiente:

Peso corporal: Se observaron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente considerables en pacientes tratados con anamorelina versus los que recibieron placebo.

Otros análisis de masa corporal magra: Se midió el cambio porcentual de masa corporal magra con respecto a la referencia; este parámetro demostró una mejora constante durante las 12 semanas de estudio.

Otros análisis de FAACT/FACIT-F: El índice TOI y el puntaje total de la evaluación FAACT demostraron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente considerables, con una tendencia beneficiosa del puntaje total entre los pacientes tratados con anamorelina, lo que indica que el tratamiento con anamorelina alivia las molestias del paciente sobre el apetito, el consumo de

alimentos, la saciedad prematura, el dolor o los vómitos. El índice TOI y el puntaje total de la evaluación FACIT-F también demostraron una tendencia beneficiosa entre los pacientes tratados con anamorelina. Esta mejora indica que el tratamiento con anamorelina alivia las molestias del paciente sobre la fatiga y la debilidad. Tiempo total de supervivencia: Tiempo total de supervivencia específico del estudio - Datos pendientes.

La figura 4 es una representación gráfica del cambio en el tiempo del peso corporal en la población MITT con respecto a la referencia, incluida la importancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo versus anamorelina. Durante el curso del estudio, los pacientes tratados con anamorelina demostraron un mayor aumento estadísticamente significativo del peso corporal versus los pacientes del grupo tratado con placebo; los resultados también se presentan en la tabla 4 a continuación. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Tabla 4. Análisis del cambio en el peso corporal en 12 semanas - Población MITT.

Cambio general con respecto a la referencia	Placebo (N = 141)	100 mg de anamorelina (N = 284)
N	141	283
Media de LS (EE)	0,14 (0,363)	2,20 (0,326)
Diferencia entre tratamientos (anamorelina vs. placebo)		

Media de LS (EE)		2,07 (0,325)
95 % de CI		(1,43, 2,70)
Valor P		< 0,0001

Las figuras 5A y B son representaciones gráficas de los cambios de la calidad de vida relacionada con la salud con respecto a la referencia en el puntaje total de la evaluación FAACT y el índice de resultado total (TOI) en la población MITT. En el panel A, se representan los resultados del dominio de fatiga de la evaluación total FAACT en un período de estudio de 12 semanas en pacientes MITT, incluida la significancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina (valores P). La diferencia general entre tratamientos, correspondiente al puntaje total de la evaluación FACCT, fue de $2,67 \pm 1,459$; $p = 0,0673$. En el panel B, se representan los resultados del dominio de fatiga de la evaluación del índice TOI de FAACT en un período de estudio de 12 semanas en pacientes MITT, incluida la significancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina (valores P). La diferencia general entre tratamientos, correspondiente a la evaluación del índice TOI de FAACT, fue de $2,86 \pm 1,161$; $p = 0,0140$. Como ya se mencionó antes, el índice TOI de FAACT demostró mejoras estadísticamente significativas y clínicamente considerables, con una tendencia beneficiosa del puntaje total entre los pacientes tratados con anamorelina, lo que indica que el tratamiento con anamorelina alivia las molestias del paciente relacionadas con el apetito, el

consumo de alimentos, la saciedad prematura, el dolor o los vómitos. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Las figuras 6A y B son representaciones gráficas de los cambios con respecto a la referencia de la calidad de vida relacionada con la salud en el puntaje total de la evaluación FACIT y el índice TOI en la población MITT. En el panel A, se representan los resultados del dominio de fatiga de la evaluación total FACIT en un período de estudio de 12 semanas en pacientes MITT, incluida la significancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina (valores P). La diferencia general entre tratamientos, correspondiente al puntaje total de la evaluación FACIT, fue de $2,07 \pm 1,651$; $p = 0,2100$. En el panel B, se representan los resultados del dominio de fatiga de la evaluación del índice TOI de FACIT en un período de estudio de 12 semanas en pacientes MITT, incluida la significancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina (valores P). La diferencia general entre tratamientos, correspondiente a la evaluación del índice TOI de FACIT, fue de $1,90 \pm 1,358$; $p = 0,1615$. Como ya se mencionó antes, el puntaje total de la evaluación FACIT-F y el índice TOI demostraron una tendencia beneficiosa entre los pacientes tratados con anamorelina. Esta mejora indica que el tratamiento con anamorelina alivia las molestias del paciente relacionadas con la fatiga y la debilidad. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

El estudio Romana 1 permitió llegar a las siguientes conclusiones generales en lo relacionado con la eficacia del tratamiento con anamorelina. Las características demográficas de referencia fueron balanceadas (N = 484). En general, la edad media fue de 62 años, hombres (76 %), ECOG = 2 (18,6 %), con metástasis (76,4 %) y antes de sufrir una baja de peso > 10 % (39,5 %). Durante 12 semanas, la anamorelina aumentó significativamente la masa corporal magra con respecto al placebo (cambio medio con respecto a la referencia de 1,10 kg [95 % de CI 0,76, 1,42] vs. -0,44 kg [95 % de CI -0,88, 0,20]; $p < 0,0001$). Se concluyó que el aumento de la masa corporal magra fue estadísticamente significativo ($p < 0,0001$).

En términos de eficacia secundaria, el peso corporal aumentó significativamente en pacientes que recibieron anamorelina versus los que recibieron placebo ($2,20 \pm 0,3$ vs. $0,14 \pm 0,4$ kg; $p < 0,0001$). Los puntajes del índice TOI de la evaluación FAACT, el dominio de anorexia/caquexia y la evaluación SEA, que permite medir los cambios de apetito, saciedad prematura y consumo de alimentos, aumentaron significativamente y superaron los umbrales de diferencias de importancia mínima, mientras que los puntajes totales demostraron una tendencia beneficiosa para los pacientes que recibieron anamorelina versus los del grupo tratado con placebo. El dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F fue estadísticamente significativo las semanas 9 y 12; los puntajes de la evaluación SEF, el índice TOI y total no fueron estadísticamente diferentes al placebo, pero se observó una tendencia general a la mejora con anamorelina. Específicamente,

los síntomas y las molestias del paciente relacionados con la fatiga y la debilidad parecieron ir estabilizándose en la sección tratada con anamorelina y empeorar en la sección tratada con placebo, lográndose diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de FACIT-F 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. $-2,10 \pm 1,0$; $p = 0,0244$). En un período de tratamiento de 12 semanas, la diferencia entre tratamientos no llegó a tener significancia estadística ($1,45 \pm 0,8$; $p = 0,0537$); la tendencia favoreció la anamorelina. Los puntajes de FAACT aumentaron significativamente por 12 semanas en las secciones tratadas con anamorelina vs. placebo (puntajes de FAACT de $4,12 \pm 0,8$ vs. $1,92 \pm 0,8$; $p = 0,0004$).

Las tendencias de mejorar en subgrupos de pacientes específicos: 1) menos de 65 años de edad; 2) consumo concomitante de opioides; 3) puntaje 2 en la escala ECOG las semanas 9 y 12; y 4) $BMI < 18,5$.

En general, el estudio demuestra que el tratamiento con anamorelina por 12 semanas se toleró adecuadamente y que el tratamiento con anamorelina aumentó la masa corporal magra y el peso corporal a la vez que redujo los síntomas y las molestias del síndrome de anorexia-caquexia causado por el cáncer en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas con caquexia. Estos aumentos tuvieron alta significancia estadística y parecieron seguir aumentando cuanto más prolongada la exposición. La anamorelina también estabilizó los síntomas y las molestias de pacientes relacionados con la fatiga durante las 12

semanas de tratamiento además de la diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos en cuanto a síntomas y molestias de la fatiga las semanas 9 y 12.

Ejemplo 2 HCl de anamorelina en el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas con caquexia (NSCLC-C): Estudio fase III multicéntrico doble ciego aleatorio controlado con placebo, destinado a evaluar la inocuidad y eficacia del HCl de anamorelina en pacientes con NSCLC-C (Romana 2)

Las características clave del estudio Romana 2 son las siguientes:

- DISEÑO: Estudio fase 3 multicéntrico doble ciego aleatorio controlado con placebo, destinado a evaluar la inocuidad y eficacia del HCl de anamorelina (anamorelina) en pacientes con NSCLC-C (59 centros; 15 países)
- PUNTO DE EQUIVALENCIA PRIMARIO: Masa corporal magra (LBM) con DXA
- PUNTOS DE EQUIVALENCIA SECUNDARIOS:
 - Clave: Tiempo total de supervivencia analizado, subdominio de anorexia/caquexia, subdominio de fatiga, evaluación SEA y evaluación SEF
 - Otro: Peso corporal, tiempo total de supervivencia específico del estudio, índice TOI de la evaluación FFACT/FACIT-F y puntajes totales, análisis adicionales de masa corporal magra.

- PUNTOS DE EQUIVALENCIA EXPLORATORIOS: Escala de evaluación del hambre (HAS), Karnofsky (KPS), análisis de encuestados; farmacocinética (PK) de 90 pacientes de la población.
- POBLACIÓN DEL ESTUDIO: NSCLC avanzado (inextirpable en etapa III o IV) y caquexia ($\geq 5\%$ del peso corporal antes de 6 meses o índice de masa corporal de selección $< 20\text{ kg/m}^2$).
- TAMAÑO DE MUESTRA: 495 pacientes; relación de aleatorización 2:1 (anamorelina:placebo).
- DOSIS: Placebo o 100 mg de anamorelina por 12 semanas.
- EVALUACIONES DE INOCUIDAD: Eventos adversos (AE), análisis de laboratorio, signos vitales, electrocardiogramas.

La figura 7 es una representación gráfica de los resultados del estudio de eficacia primaria (masa corporal magra), especialmente el cambio medio de la población ITT con respecto a la referencia en lo relacionado con estos puntos de equivalencia. La figura describe los cambios de masa corporal magra en pacientes que reciben placebo (PBO) vs. anamorelina en un período de estudio de 12 semanas. Los pacientes que recibieron anamorelina demostraron un aumento mayor de la masa corporal magra con respecto a los pacientes que recibieron placebo. Estos resultados también se representan en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5. Análisis del cambio de masa corporal magra con respecto a la referencia en 12 semanas – Población ITT.

	Masa corporal magra	
	Placebo	100 mg de

	(N = 165)	anamorelina (N = 330)
N*	157	321
Mediana	-0,96	0,75
95 % de CI	-1,27, - 0,46	0,51, 1,00
Diferencia entre tratamientos (anamorelina vs. placebo)		
Mediana	1,71	
Valor P**	< 0,0001	

* El tamaño de la muestra toma en consideración a quienes quedan excluidos debido a que faltan valores de referencia y/o fechas de defunción.

** El valor P se obtiene con la prueba de suma de clasificación de Wilcoxon considerando los valores faltantes posteriores a la referencia (es decir, imputación), con lo que los rangos inferiores representan resultados peores. El orden de clasificación se determina por el cambio promedio de masa corporal magra con respecto a la referencia la semana 6 y la semana 12 con valores imputados y con la fecha de supervivencia.

Como se aprecia en la figura 7 y la tabla 5, los pacientes tratados con anamorelina mostraron un aumento de la masa corporal magra de alta significancia estadística. Esto se aplicó a todos los subgrupos, excepto a los pacientes con índice de masa

corporal menor que 18,5 (lo que se puede deber al pequeño tamaño de la muestra de este subgrupo).

Los puntos de equivalencia secundarios clave se midieron en la población MITT, con el siguiente breve resumen de resultados. Estos resultados también se detallan en las siguientes figuras y tablas.

En términos de las mediciones de la calidad de vida relacionada con la salud (HR-QoL), los resultados del dominio de anorexia/caquexia de la evaluación FAACT demostraron que la anamorelina favorece mejoras estadísticamente significativas y clínicamente considerables de las molestias de pacientes relacionadas con estos problemas. Los pacientes del grupo tratado con anamorelina también tuvieron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente considerables en relación con la evaluación SEA, que se centra en la sensación de saciedad prematura, el apetito, el consumo de alimentos y la presión de grupo para comer. Las evaluaciones HR-QoL relacionadas con la fatiga, languidez y debilidad, medidas con el dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F, demostraron una tendencia a la mejora en subgrupos específicos que recibieron tratamiento con anamorelina, como los pacientes de 65 años de edad y menores, los pacientes con consumo concomitante de opioides, los pacientes con puntaje 2 en la escala ECOG y los pacientes con índice de masa corporal menor que 18,5. Los pacientes de algunos subgrupos, específicamente los pacientes con consumo concomitante de opioides y los pacientes con índice de masa corporal menor que 18,5, también tuvieron una tendencia general a la mejora en la

evaluación SEF, que se centra en la sensación de fatiga y la debilidad general.

Las figuras 8A y B son representaciones gráficas de síntomas y molestias de pacientes relacionados con la caquexia medidos a través del cambio en el subpuntaje del dominio de anorexia/caquexia de la evaluación FAACT y el puntaje de la evaluación SEA, específicamente la comparación entre tratamientos del cambio con respecto a la referencia en cada visita en la población MITT, incluida la significancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina (valores P). En el panel A, se muestran los resultados del dominio de anorexia/caquexia de la evaluación FAACT en la población MITT en un período de estudio de 12 semanas, incluida la significancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina (valores p). Los pacientes del grupo tratado con anamorelina demostraron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente considerables en la calidad de vida relacionada con las molestias producidas por la caquexia. En el panel B, se muestran los puntajes de la evaluación SEA de la evaluación FAACT en la población MITT en un período de estudio de 12 semanas, incluida la significancia estadística de todas las diferencias entre resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina (valores p). Los pacientes del grupo tratado con anamorelina demostraron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente considerables en las preocupaciones sobre la calidad de vida medida con la evaluación SEA, como mejoras del apetito

general y el consumo de cantidades suficientes de alimentos, y la disminución de la saciedad prematura y la presión de grupo para comer. Los resultados también se presentan a continuación en la tabla 6. Los datos mostrados provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Tabla 6. Análisis del cambio con respecto a la referencia de los puntajes de HR-QoL en 12 semanas - Población MITT.

	Dominio de anorexia/caquexia		Puntaje SEA	
	Placebo (N = 136)	100 mg de anamorelina (N = 268)	Placebo (N = 136)	100 mg de anamorelina (N = 268)
N	133	266	133	266
Media de LS (EE)	1,34 (1,032)	3,48 (0,944)	0,41 (0,435)	1,08 (0,400)
Diferencia entre tratamientos (anamorelina vs. placebo)				
Media de LS (EE)	2,14 (0,676)		0,66 (0,283)	
95 % de CI	(0,81, 3,47)		(0,11, 1,22)	
Valor P	0,0016		0,0192	

* Nota: La diferencia de importancia mínima (MID) es aprox. 3 puntos para el dominio de anorexia/caquexia y aprox. 1 punto para el puntaje de la evaluación SEA, y ambos se lograron en cada caso con el tratamiento con anamorelina.

Las figuras 9A y B son representaciones gráficas de síntomas y molestias de pacientes relacionados con la fatiga medidos a través del cambio en el subpuntuaje del dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F y el puntuaje de la evaluación SEF, específicamente la comparación entre tratamientos del cambio con respecto a la referencia en cada visita en la población MITT, incluida la significancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina (valores P). En el panel A, se representan los resultados del dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F en un período de estudio de 12 semanas en pacientes MITT, incluida la significancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina. Como se puede ver en este panel, las mejoras estadísticamente significativas de la evaluación se presentaron en pacientes tratados con anamorelina versus los tratados con placebo. Los subgrupos de interés que recibieron anamorelina demostraron una tendencia a la mejora sus niveles de fatiga; otros detalles de estos subgrupos aparecen a continuación y en las figuras 10A a D (descritos en mayor detalle a continuación). En el panel B, se representa el puntuaje de la evaluación SEF de la evaluación FACIT-F en un período de estudio de 12 semanas en pacientes MITT, incluida la significancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo vs. anamorelina. Aquí, hubo una pequeña tendencia general a la mejora entre los pacientes tratados con anamorelina en términos de menor fatiga, menor sensación general de debilidad y menor cantidad de tiempo en

cama; los subgrupos también demostraron esta tendencia a la mejora. En subgrupos de pacientes con consumo concomitante de opioides y pacientes con un índice de masa corporal menor que 18,5, se observaron mejoras específicas. Los datos mostrados en las figuras 10A a D provienen de un modelo de mezcla de patrones de efectos mixtos.

Las figuras 10A a D son representaciones gráficas de los resultados del dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F en un período de estudio de 12 semanas en grupos específicos de pacientes MITT. Cada uno de estos subgrupos demostró una mejora en la evaluación entre pacientes tratados con anamorelina con respecto a los pacientes del grupo tratado con placebo. En el panel A, se muestra el aumento del puntaje de fatiga de la evaluación FACIT-F durante el período del estudio en pacientes menores de 65 años; si bien hubo una disminución del puntaje de fatiga después de la semana 3, los pacientes del subgrupo de tratamiento no experimentaron una disminución de su puntaje tan grave como los del grupo tratado con placebo, lo que indica una mejora de la evaluación de la fatiga (es decir, menos fatiga y/o debilidad) debido al tratamiento con anamorelina. En el panel B, se muestra el puntaje de fatiga de la evaluación FACIT-F en pacientes con consumo concomitante de opioides; aunque también hubo una disminución del puntaje de fatiga después de la semana 3, los pacientes que tomaron anamorelina no experimentaron una disminución de su puntaje tan grave como los del grupo tratado con placebo, lo que vuelve a indicar que el tratamiento con anamorelina produce una mejora de la evaluación de la fatiga (es

decir, menos fatiga y/o debilidad) en este subgrupo. En el panel C, se representan los puntajes de pacientes con puntaje 2 en la escala ECOG. En este subgrupo, el tratamiento con anamorelina produjo una tendencia general al aumento del puntaje de la evaluación FACIT-F, lo que indica que estos pacientes tuvieron menos fatiga y/o debilidad con respecto a los del grupo tratado con placebo. En el panel D, se muestra el puntaje de fatiga de la evaluación FACIT-F en pacientes con índice de masa corporal menor o igual que 18,5. Los pacientes de este subgrupo que pertenecían al grupo tratado con anamorelina mantuvieron un puntaje constante después de la semana 3, mientras que los del grupo tratado con placebo tuvieron una disminución constante de su puntaje durante estas semanas, lo que sugiere que los pacientes del grupo tratado con anamorelina tuvieron menos fatiga y/o debilidad con respecto a los del grupo tratado con placebo.

A continuación, se resumen los puntos de equivalencia secundarios clave de la población MITT, acompañado de un breve informe de resultados de los puntos de equivalencia. La figura 11 y la tabla 9 a continuación incluyen más datos sobre los cambios de peso corporal en esta población.

Se observaron aumentos de peso corporal estadísticamente significativos y clínicamente considerables en pacientes tratados con anamorelina versus los que recibieron placebo en la población MITT. Además, se observó un aumento constante de la masa corporal magra de los pacientes tratados con anamorelina. Finalmente, los pacientes del grupo tratado con anamorelina demostraron una tendencia beneficiosa para las molestias de la caquexia según los

cambios en el índice TOI de FAACT y el puntaje total. No se observaron beneficios producidos por la anamorelina en el índice TOI de FACIT-F ni el puntaje total.

La figura 11 es una representación gráfica del cambio del peso corporal durante el curso del estudio con respecto a la referencia en la población MITT, incluida la importancia estadística de todas las diferencias de resultados de pacientes tratados con placebo versus anamorelina (valores P). Los pacientes del grupo tratado con anamorelina experimentaron aumentos estadísticamente significativos y clínicamente considerables de peso corporal en un período de estudio de 12 semanas, habiéndose producido la mayoría de las veces el aumento de peso en la semana 3. El aumento de peso se mantuvo en el grupo tratado con anamorelina. Los pacientes del grupo tratado con placebo tuvieron una tendencia general a la baja de peso.

Tabla 7. Análisis del cambio del peso corporal en 12 semanas – Población MITT.

Cambio general con respecto a la referencia	Placebo (N = 136)	100 mg de anamorelina (N = 268)
N	135	267
Media de LS (EE)	-0,57 (0,438)	0,95 (0,386)
Diferencia entre tratamientos (anamorelina vs. placebo)		
Media de LS (EE)		1,53 (0,327)

95 % de CI		(0,89, 2,17)
Valor P		< 0,0001

* Nota: El peso corporal puede seguir aumentando si se continúa el tratamiento después de 12 semanas (es decir, los valores medios observados de cambio con respecto a la referencia en las semanas 3, 6, 9 y 12 para la anamorelina fueron 1,11 kg, 1,37 kg, 1,76 kg y 1,91 kg, respectivamente).

En general, el estudio Romana 2 permitió concluir que el punto de equivalencia de eficacia primaria de la masa corporal magra demostró un aumento estadísticamente significativo (p < 0,0001) en pacientes del grupo tratado con anamorelina con respecto a los del grupo tratado con placebo.

Las evaluaciones de la calidad de vida relacionada con la salud demostraron que el tratamiento con anamorelina produjo una mejora de la calidad de vida. Los puntajes del dominio de anorexia/caquexia de la evaluación FAACT y la evaluación SEA, que permite medir los cambios de apetito, la saciedad prematura y el consumo de alimentos, aumentaron significativamente y superaron los umbrales de diferencias de importancia mínima, mientras que los puntajes del índice TOI de FAACT demostraron una tendencia beneficiosa para los pacientes que recibieron anamorelina versus los del grupo tratado con placebo. Es más, los pacientes del grupo tratado con anamorelina demostraron mejoras en los problemas relacionados con anorexia-caquexia (en base a la evaluación FAACT) y un aumento del apetito (en base a la evaluación SEA), lo que fue estadísticamente significativo y

clínicamente considerable. El dominio de fatiga de la evaluación FACIT-F y los puntajes de la evaluación SEF, el índice TOI y total no fueron estadísticamente diferentes al placebo, pero se observó una tendencia general a la mejora en algunos subgrupos tratados con anamorelina. Específicamente, se observaron mejoras en la fatiga de pacientes de 65 años de edad y menores, pacientes con consumo concomitante de opioides, pacientes con puntaje 2 en la escala ECOG y pacientes con índice de masa corporal menor que 18,5.

En concordancia con los cambios absolutos con respecto a la referencia de masa corporal magra descritos en párrafos anteriores, las mediciones del cambio porcentual de masa corporal magra también demuestran aumentos constantes en pacientes de anamorelina y disminuciones en pacientes tratados con placebo.

Las figuras 13a y 13b muestran el cambio en el tiempo con respecto a la referencia en las preguntas individuales de la evaluación FAACT, saciedad prematura, en los estudios Romana 1 y 2, respectivamente. Los síntomas de saciedad prematura y el apetito demostraron una mejora en la sección tratada con anamorelina del estudio Romana 2. El estudio Romana 2 también demostró una mejora de las molestias relacionadas con el peso y la imagen corporal.

En general, el estudio Romana 2 demuestra que el tratamiento con anamorelina por 12 semanas se toleró adecuadamente y que el tratamiento con anamorelina aumentó la masa corporal magra y el peso corporal a la vez que redujo los síntomas y las molestias del síndrome de anorexia-caquexia causado por el cáncer en

pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas con caquexia. Estos aumentos tuvieron alta significancia estadística y parecieron seguir aumentando cuanto más prolongada fue la exposición. Algunos subgrupos experimentaron mejoras de las evaluaciones de fatiga.

* * * * *

En toda esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones. Las divulgaciones de estas publicaciones se incorporan en su totalidad a la presente solicitud como material de consulta para describir en mayor detalle el estado del arte al cual esta pertenece. Será obvio para las personas versadas en el arte que se puede realizar diferentes modificaciones y variaciones a la presente invención sin alejarse del alcance y espíritu de la invención. Las personas comunes versadas en el arte reconocerán otras modalidades de la invención a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención divulgada en el presente documento. La memoria descriptiva y los ejemplos se consideran únicamente como un ejemplo. Las siguientes reivindicaciones indican el real alcance y espíritu de la invención.