

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393063** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.12.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/40* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.03

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ**

(31) 17/307,858; 17/670,123; 63/313,792

(32) 2021.05.04; 2022.02.11; 2022.02.25

(33) US

(86) PCT/IB2022/054085

(87) WO 2022/234457 2022.11.10

(71) Заявитель:

ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

**Шмидт Марк, Попова Ванина, Савиц
Адам (BE), Мелкоте Рама, Древетс
Уэйн К., Гопал Шрихари (US),
Пембертон Даррел (BE), Лагишетти
Чакрадхар (US), Кежич Ива (BE)**

(74) Представитель:

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

(57) В настоящем изобретении предложены способы лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, страдающего умеренной или тяжелой ангедонией. Способы включают введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения атикапрантом. В других вариантах осуществления другая терапия антидепрессантами включала селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН) или их комбинацию.

A1

202393063

202393063

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к способам лечения депрессии с использованием атикапранта.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 [0002] Каппа-опиоидные рецепторы (КОР) и их нативный лиганд динорфин локализованы в областях мозга, которые влияют на реакцию «стресс-вознаграждение», и могут играть ключевую роль в формировании настроения, стресса и аддиктивных расстройств. Хронический стресс, злоупотребление психоактивными веществами и острая абстиненция приводят к увеличению экспрессии динорфина, активируя КОР и последующие сигнальные пути, подавляющие мезолимбический выброс дофамина, способствуя негативным аффективным состояниям. Поведенческая фармакология антагонизма КОР была исследована на животных моделях ангедонии, депрессии и тревоги. В результате были обнаружены значимые эффекты, которые могут привести к терапевтической пользе у людей. Антагонисты КОР могут быть эффективны для лечения пациентов с расстройствами настроения, возможно, путем модуляции

15

20 негативного аффективного состояния, связанного с реакцией на стресс.

[0003] Ангедония является одним из основных симптомов депрессии. По крайней мере легкие симптомы ангедонии присутствуют примерно у 90% пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством (БДР). Только у примерно 50% пациентов с БДР наблюдается значимый ответ (улучшение >50% по сравнению с лечением антидепрессантами первой линии), в результате чего у многих пациентов остаются значительные стойкие нарушения. Терапевтические стратегии, такие как смена антидепрессантов и использование адъювантной лекарственной терапии, могут улучшить ответ, однако почти у 40% пациентов сохраняются симптомы и не удается достичь полной ремиссии.

25

30 [0004] Существует потребность в лечении пациентов, страдающих депрессией и ангедонией.

[0005] В патенте США № 7,709,522 В2 описан селективный антагонист каппа-опиоидного рецептора, 3-фтор-4-[4-[2-(3,5-диметилфенил)пирролидин-1-ил-метил]фенокси]бензамид.

[0006] В публикации Krystal et al., (2020) “A randomized proof-of-mechanism trial applying the ‘fast-fail’ approach to evaluating κ -opioid antagonism as a treatment for anhedonia” Nature Medicine, Vol. 26, No.5, pages 760-768 описаны результаты многоцентрового 8-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования у пациентов с ангедонией и расстройством настроения или тревожным расстройством с использованием селективного антагониста κ -опиоидных рецепторов JNJ-67953964.

[0007] В публикации Urbano et al., (2014) “Antagonists of the kappa opioid receptor”, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 24, No. 9, pages 2021-2032 описан антагонист OPRK, LY2456302, который проходил фазу II клинических испытаний для усиления антидепрессивной терапии при резистентной к лечению депрессии.

[0008] В публикации Undurraga et al., (2012) “Randomized, Placebo-Controlled Trials of Antidepressants for Acute Major Depression: Thirty-Year Meta-Analytic Review”, Neuropsychopharmacology, Vol. 37, No. 4, pages 851-864 представлен метааналитический обзор плацебо-контролируемых исследований острых, униполярных, больших депрессивных эпизодов, зарегистрированных за последние три десятилетия, для сравнения эффективности (RD лекарств-плацебо) отдельных антидепрессантов и классов, а также для рассмотрения факторов, связанных с годом отчетности, с помощью двумерного и многомерного регрессионного моделирования.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, страдающего ангедонией, включающим введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте предложены способы лечения большого депрессивного расстройства (БДР) у пациента-человека, включающие, состоящие из или по существу состоящие из введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли, причем пациент страдает ангедонией. В определенных вариантах осуществления у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения атикапрантом или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления другая терапия антидепрессантами включала один или более антидепрессантов. В определенных вариантах осуществления у пациента наблюдался недостаточный ответ

на другую терапию антидепрессантами до лечения атикапрантом или его фармацевтически приемлемой солью, включая, например, неадекватный ответ на селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) и лечение ингибитором обратного захвата серотонина-норэпинефрина или их комбинацией. В определенных вариантах осуществления один или более антидепрессантов содержали селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС). В определенных вариантах осуществления один или более антидепрессантов включали лечение ингибитором обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН). В определенных вариантах осуществления предложены способы лечения большого депрессивного расстройства (БДР) у пациента-человека, включающие, состоящие из или по существу состоящие из введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли, причем пациент имеет неадекватный ответ на селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) и лечение ингибитором обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН) или их комбинацией. Далее в настоящем документе описан атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении большого депрессивного расстройства (БДР) у пациента-человека, включающем, состоящем из или по существу состоящем из введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли, причем у пациента наблюдается ангедония, и при этом у пациента наблюдается неадекватный ответ на ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) и лечение ингибитором обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН) или их комбинацией. В определенных вариантах осуществления пациент имеет показатель по шкале оценки ангедонии Снейта — Гамильтона (SHAPS), равный 20 или выше. В определенных вариантах осуществления у пациента наблюдается умеренная или тяжелая ангедония. В определенных вариантах осуществления пациент имеет показатель SHAPS, равный 38 или выше.

[0010] В других аспектах способы включают дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов. Один или более антидепрессантов могут включать, например, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН) или их комбинацию.

[0011] В дополнительных аспектах данное изобретение относится к атикапранту или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения

большого депрессивного расстройства у пациента-человека, имеющего ангедонию, в частности, включающем введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления пациент имеет показатель по шкале оценки ангедонии Снейта — Гамильтона (SHAPS), равный 20 или выше. В определенных вариантах осуществления у пациента наблюдается умеренная или тяжелая ангедония. В определенных вариантах осуществления пациент имеет общий показатель SHAPS, равный 32 или выше. В определенных вариантах осуществления пациент имеет показатель SHAPS, равный 38 или выше.

10 **[0012]** В других аспектах изобретение также относится к атикапранту или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении большого депрессивного расстройства у пациента-человека, страдающего ангедонией, в частности, включающем введение эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли. Дополнительно описан атикапрант или его

15 фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении большого депрессивного расстройства (БДР) у пациента-человека, включающем, состоящем из или по существу состоящем из введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли, причем у пациента наблюдается ангедония. В определенных вариантах осуществления

20 пациент имеет на исходном уровне показатель по шкале оценки ангедонии Снейта — Гамильтона (SHAPS), равный 20 или выше. В определенных вариантах осуществления у пациента наблюдается умеренная или тяжелая ангедония. В определенных вариантах осуществления пациент имеет общий показатель SHAPS, равный 32 или выше. В определенных вариантах осуществления пациент имеет показатель SHAPS, равный 38

25 или выше на исходном уровне.

[0013] В дополнительных аспектах изобретение также относится к применению атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, страдающего ангедонией, в частности, лечение при этом включает

30 введение эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления пациент имеет показатель по шкале оценки ангедонии Снейта — Гамильтона (SHAPS), равный 20 или выше. В определенных вариантах осуществления у пациента наблюдается умеренная или тяжелая ангедония. В определенных вариантах осуществления пациент имеет общий

показатель SHAPS, равный 32 или выше. В определенных вариантах осуществления пациент имеет показатель SHAPS, равный 38 или выше.

5 [0014] В других аспектах изобретение дополнительно относится к упаковке или фармацевтическому продукту, содержащему атикапрант или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с инструкциями по лечению большого депрессивного расстройства у пациента-человека, страдающего ангедонией, в частности, лечение при этом включает введение эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления пациент имеет показатель по шкале оценки ангедонии Снейта — Гамильтона (SHAPS), равный 10 20 или выше. В определенных вариантах осуществления пациент имеет общий измеримый показатель SHAPS, равный 32 или выше. В определенных вариантах осуществления у пациента наблюдается умеренная или тяжелая ангедония. В определенных вариантах осуществления пациент имеет показатель SHAPS, равный 38 или выше.

15 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0015] На Фиг. 1 представлен экспериментальный дизайн примера 1.

20 [0016] На Фиг. 2 представлен линейный график, показывающий общий балл MADRS (шкала оценки депрессии Монтгомери — Асберга): средние изменения от исходного уровня по методу наименьших квадратов (\pm CO) в течение периода лечения для расширенной выборки для анализа «по намеченному лечению» (eITT).

[0017] На Фиг. 3 представлен график, показывающий изменения общего балла MADRS на 6-й неделе лечения для расширенной и полной популяции: результаты MMRM — средние значения, рассчитанные методом наименьших квадратов (МНК), и сравнение с плацебо.

25 [0018] На Фиг. 4 представлен линейный график, показывающий общий балл SHAPS (шкала оценки ангедонии Снейта — Гамильтона): средние изменения от исходного уровня по методу наименьших квадратов (\pm CO) в течение периода лечения для выборки для анализа eITT.

30 [0019] На Фиг. 5 представлен график, показывающий изменения общего балла SHAPS на 6-й неделе лечения для расширенной и полной популяции: результаты MMRM (модели со смешанными эффектами для повторных измерений) — средние значения, рассчитанные методом наименьших квадратов (МНК), и сравнение с плацебо.

[0020] На Фиг. 6 представлен линейный график, показывающий общий показатель MADRS: средние значения (\pm CO) с течением времени для выборки для анализа eITT.

5 [0021] На Фиг. 7А представлен линейный график, показывающий общий показатель MADRS: средние значения (\pm CO) с течением времени для полной выборки для анализа «по намеченному лечению» (fITT). На Фиг. 7Б представлена выдержка из Фиг. 7А для лечения на неделях 0–6.

10 [0022] На Фиг. 8 представлен линейный график, демонстрирующий общий балл MADRS: процент субъектов с ремиссией депрессивных симптомов (общий балл \leq 10) в течение периода лечения для выборки для анализа eITT.

[0023] На Фиг. 9 представлен линейный график, демонстрирующий общий балл MADRS: процент субъектов с ремиссией депрессивных симптомов (общий балл \leq 10) в течение периода лечения для выборки для анализа fITT.

15 [0024] На Фиг. 10 представлен линейный график, на котором показана общая оценка по шкале MADRS: процент пациентов с ответом на лечение (улучшение на \geq 30% от исходного уровня) в течение периода лечения для выборки для анализа eITT.

[0025] На Фиг. 11 представлен линейный график, на котором показана общая оценка по шкале MADRS: процент пациентов с ответом на лечение (улучшение на \geq 30% от исходного уровня) в течение периода лечения для выборки для анализа fITT.

20 [0026] На Фиг. 12 представлен линейный график, на котором показана общая оценка по шкале MADRS: процент пациентов с ответом на лечение (улучшение \geq 50% от исходного уровня) в течение периода лечения для выборки для анализа eITT.

25 [0027] На Фиг. 13 представлен линейный график, на котором показана общая оценка по шкале MADRS: процент пациентов с ответом на лечение (улучшение \geq 50% от исходного уровня) в течение периода лечения для выборки для анализа fITT.

[0028] На Фиг. 14 представлен линейный график, показывающий общий показатель SHAPS: средние значения (\pm CO) с течением времени для выборки для анализа eITT.

30 [0029] На Фиг. 15 представлен линейный график, показывающий общий показатель SHAPS: средние значения (\pm CO) с течением времени для выборки для анализа fITT.

[0030] На Фиг. 16 показано изменение MADRS по сравнению с исходным уровнем в зависимости от тяжести ангедонии.

[0031] На Фиг. 17А представлен линейный график, показывающий изменение MADRS по сравнению с исходным уровнем для пациентов с высоким уровнем ангедонии, т. е. SHAPS \geq 38. На Фиг. 17Б представлен линейный график, показывающий изменение MADRS по сравнению с исходным уровнем для пациентов с

5 низким уровнем ангедонии, т. е. SHAPS $<$ 38.

[0032] На Фиг. 18 представлена гистограмма, показывающая сравнение MADRS у пациентов с низким и высоким уровнем ангедонии.

[0033] На Фиг. 19 представлен линейный график, показывающий изменение среднего общего балла ASEX по сравнению с исходным уровнем.

10 **[0034]** На Фиг. 20 представлена гистограмма, показывающая изменение общего балла по пунктам ASEX по сравнению с исходным уровнем.

[0035] На Фиг. 21 представлена схема исследования примера 2. Все пациенты будут продолжать прием пероральных антидепрессантов СИОЗС/ИОЗСН в течение всего исследования. Примерно еще 34 пожилых участника будут рандомизированы.

15 **[0036]** На Фиг. 22 представлена схема исследования примера 3. Все пациенты будут продолжать прием пероральных антидепрессантов СИОЗС/ИОЗСН в течение всего исследования. Примерно еще 68 пожилых участников будут рандомизированы.

[0037] На Фиг. 23 представлена гистограмма, показывающая пункты SHAPS: средние изменения от исходного уровня по методу наименьших квадратов на 6-й

20 неделе по исходному общему показателю SHAPS для выборки для анализа fITT. На этой фигуре столбцы, идущие сверху вниз, относятся к плацебо или атикапранту. Например, первый столбец относится к атикапранту, второй столбец относится к плацебо, третий столбец относится к атикапранту и т. д.

[0038] На Фиг. 24 представлен график, показывающий общий балл MADRS: разница средних значений МНК (60% на 6-й неделе по различным подгруппам для

25 выборки для анализа fITT). На этом графике $<$ 17 указывает на легкую степень тяжести; 18–24 указывает на степень тяжести от легкой до средней, а 25–30 — от средней и тяжелой.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ

30 ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0039] Все отдельные признаки (например, конкретные варианты осуществления или конкретные предпочтительные признаки), упомянутые в настоящем документе, могут быть взяты отдельно или в комбинации с любым другим признаком (включая конкретный вариант осуществления или предпочтительный признак), упомянутым в

настоящем документе; следовательно, предпочтительные признаки можно рассматривать в сочетании с другими предпочтительными признаками или независимо от них (а также в конкретных вариантах осуществления).

5 **[0040]** В одном аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения большого депрессивного расстройства (БДР) у пациента-человека, включающие, состоящие из или по существу состоящие из введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли, причем пациент страдает ангедонией. В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения большого депрессивного расстройства

10 (БДР) у пациента-человека, включающие или состоящие по существу из введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли, причем пациент имеет недостаточный ответ на селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), лечение ингибитором обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН) или их комбинацию.

15 **[0041]** В данном документе дополнительно описан атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении большого депрессивного расстройства (БДР) у пациента-человека, содержащем, состоящем из или по существу состоящем из введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли, причем пациент страдает

20 ангедонией. Дополнительно в настоящем документе описан атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении большого депрессивного расстройства (БДР) у пациента-человека, включающем, состоящем из или по существу состоящем из введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли,

25 причем у пациента наблюдается ангедония, и при этом у пациента наблюдается неадекватный ответ на селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), лечение ингибитором обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН) или их комбинацией.

30 **[0042]** В одном аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения пациентов, имеющих более тяжелый тип депрессии, т. е. большое депрессивное расстройство, и испытывающих ангедонию, в частности ангедонию от умеренной до тяжелой степени.

[0043] В вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов лечения у пациента наблюдался недостаточный ответ на другую терапию антидепрессантом до

лечения атикапрантом или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления другая терапия антидепрессантами включала один или более антидепрессантов. В определенных вариантах осуществления один или более антидепрессантов включали лечение селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитором обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН) или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления один или более антидепрессантов содержали селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС). В определенных вариантах осуществления один или более антидепрессантов включали лечение ингибитором обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН). В определенных вариантах осуществления один или более антидепрессантов содержали селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) и лечение ингибитором обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН).

[0044] Следует понимать, что для каждого из способов лечения, описанных в настоящем документе, способы лечения также могут быть сформулированы как способы производства лекарственного средства для лечения описанных показаний или как атикапрант для применения при лечении описанных показаний.

[0045] Поскольку само по себе БДР трудно лечить, лечение пациентов с ангедонией еще более проблематично, поскольку у них нарушена способность оценивать удовольствие. Таким образом, такие пациенты часто получают неадекватное лечение из-за неэффективных лекарственных средств, повторных и ненужных посещений врача, несоблюдения режима лечения, общего разочарования пациента и т. д. Кроме того, известно, что антидепрессанты обладают множеством побочных эффектов, таких как увеличение веса, метаболические побочные эффекты, экстрапирамидные симптомы, акатизия, когнитивные нарушения и другие. Таким образом, пациенты могут отказаться от приема антидепрессантов или прекратить их прием, чтобы избежать или предотвратить любые побочные эффекты.

[0046] Способы, описанные в настоящем документе, эффективны при лечении депрессии и ангедонии пациента с помощью атикапранта. Требуется, чтобы способы позволяли пациенту справиться с депрессией, одновременно уменьшая ангедонию. В конкретных вариантах осуществления у пациентов, получающих лечение согласно описанным способам, наблюдается ангедония от умеренной до тяжелой степени. Термин «ангедония», используемый в настоящем документе, относится к отсутствию или снижению способности испытывать удовольствие от повседневной деятельности.

Термин ангедония включает в себя потерю удовольствия от чувственного восприятия окружающего мира (т. е. осязания, вкуса, обоняния), а также от социальных взаимодействий. В некоторых вариантах осуществления ангедония и депрессивное настроение являются диагностическими критериями большого депрессивного эпизода как части БДР. Ангедония также включает дефицит одного или более компонентов поведения, связанного с вознаграждением, также известного как цикл удовольствия, таких как желание, симпатия и обучение. Цикл удовольствия можно разделить на три фазы: фаза аппетита (доминирует желание), фаза завершения (доминирует симпатия) и фаза насыщения (доминирует обучение). Фаза аппетита характеризуется первоначальными затратами энергии на получение награды; завершающая фаза — наслаждение наградой; а фаза насыщения характеризуется интеграцией обучения и обратной связи.

[0047] Для оценки потенциального влияния на ангедонию можно использовать шкалу ангедонии. Например, анализ шкалы оценки ангедонии Снайта — Гамильтона (SHAPS) является признанным средством для измерения ангедонии. SHAPS — это заполняемая пациентами шкала, в которой они оценивают уровень удовольствия от выполнения определенного списка действий или переживаний. SHAPS — это опросник для самостоятельного заполнения пациентами, состоящий из 14 пунктов, разработанный для оценки гедонистических способностей. Пациенты оценивают, испытывают ли они удовольствие от выполнения определенного списка действий или переживаний. Пациенты могут дать ответы по шкале от 1 до 4, где 1 означает «определенно согласен», 2 означает «согласен», 3 означает «не согласен» и 4 означает «определенно не согласен». Ответы пациента на вопросы суммируются, чтобы получить общий балл от 14 до 56. Более высокий общий балл SHAPS указывает на более высокий уровень текущей ангедонии. Врачебное/клиническое заключение может использоваться для оценки ангедонии отдельно или в сочетании со шкалой ангедонии. Другая шкала измерения ангедонии — это шкала оценки ангедонии по нескольким параметрам (DARS).

[0048] В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается ангедония. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается умеренная ангедония. В других вариантах осуществления у пациента наблюдается тяжелая ангедония. Оценка умеренной или тяжелой ангедонии, как правило, определяется врачебным/клиническим заключением и/или с помощью одного или более тестов, которые позволяют определить наличие ангедонии у пациента. Например, тяжесть

ангедонии можно определить с помощью теста SHAPS. В некоторых вариантах осуществления считается, что пациент с умеренной или тяжелой ангедонией имеет высокий уровень ангедонии. Например считается, что пациент с оценкой SHAPS, равной 38 или выше, страдает ангедонией от умеренной до тяжелой степени, что можно рассматривать как высокий уровень ангедонии (который также можно охарактеризовать как «выраженную» ангедонию). В некоторых вариантах осуществления высокий уровень ангедонии отражается по шкале SHAPS, равной по меньшей мере примерно 40, примерно 42, примерно 44, примерно 46, примерно 48, примерно 50, примерно 52, примерно 54, примерно 56, примерно 58 или выше. Пациент с легкой ангедонией или не страдающий ангедонией будет считаться имеющим низкий уровень ангедонии, посредством оценки в рамках врачебного/клинического заключения и/или по результатам одного или более тестов. Например, пациент с показателем SHAPS менее 38 считается имеющим низкий уровень ангедонии. В определенных вариантах осуществления пациент с легкой ангедонией может иметь показатель SHAPS от 20 до менее 38, например показатель SHAPS от 20 до примерно 36, от примерно 22 до примерно 36, от примерно 24 до примерно 36, от примерно 26 до примерно 36, от примерно 26 до примерно 34, от примерно 26 до примерно 32, от примерно 26 до примерно 30, от примерно 26 до примерно 28, от примерно 28 до примерно 36, от примерно 30 до примерно 36, от примерно 32 до примерно 36, от примерно 34 до примерно 36, от примерно 20 до примерно 34, от примерно 22 до примерно 34, от примерно 24 до примерно 34, от примерно 28 до примерно 34, от примерно 28 до примерно 32, от примерно 28 до примерно 30, от примерно 30 до примерно 34, от примерно 30 до примерно 32 или от примерно 32 до примерно 34. Как правило, показатель SHAPS, равный менее 20, можно считать соответствующим нормальному гедонистическому функционированию (например, как указано в примерах, «отсутствие ангедонии» можно охарактеризовать как пациента, имеющего показатель SHAPS, равный менее 20), и в целях настоящего изобретения относить его к низкой категории ангедонии, например показатель SHAPS, равный менее 38.

[0049] Во всех аспектах изобретения пациент с большим депрессивным расстройством (БДР) может иметь показатель SHAPS, равный 20 или выше. В некоторых вариантах осуществления пациент с БДР может иметь показатель SHAPS, равный 22 или выше, 24 или выше, 26 или выше, 28 или выше, 30 или выше, 32 или выше, 34 или выше, 36 или выше или 38 или выше на исходном уровне. В некоторых

вариантах осуществления показатель SHAPS пациента оценивают на исходном уровне (например, за 1 день до введения атикапранта).

[0050] В некоторых вариантах осуществления ангедония пациента снижается с высокого уровня ангедонии до низкого уровня ангедонии. В других вариантах осуществления ангедония пациента снижается по меньшей мере примерно на 40%, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем после лечения атикапрантом. В других вариантах осуществления ангедония пациента снижается по меньшей мере примерно на 40%, примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 80%, примерно 90% или примерно 95%, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем после лечения атикапрантом. В других вариантах осуществления ангедония пациента снижается примерно от 40 до примерно 90%, от примерно 50 до примерно 90%, от примерно 60 до примерно 90%, от примерно 70 до примерно 90%, от примерно 80 до примерно 90%, от примерно 40 до примерно 80%, от примерно 50 до примерно 80%, от примерно 60 до примерно 80%, от примерно 70 до примерно 80%, от примерно 40 до примерно 70%, от примерно 50 до примерно 70%, от примерно 60 до примерно 70%, от примерно 40 до примерно 60%, от примерно 50 до примерно 60% или от примерно 50 до примерно 60%, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем после лечения атикапрантом. В других вариантах осуществления ангедония пациента ослабляется, т. е. снижается на 100%, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем после лечения атикапрантом.

[0051] Снижение ангедонии после начала лечения атикапрантом можно измерить относительно ангедонии пациента, измеренной до лечения атикапрантом, т. е. измеренной на исходном уровне. При этом лечащий врач может рассчитать изменение ангедонии от исходного уровня до измерения ангедонии в реальном времени в любой момент после лечения атикапрантом. Таким образом, можно использовать стандартные методы измерения ангедонии, такие как шкала ангедонии, например SHAPS.

[0052] Желательно, чтобы исходное измерение ангедонии было получено не более чем примерно за 1 неделю до начала лечения атикапрантом. В некоторых вариантах осуществления исходное измерение ангедонии получают примерно за 7 дней, примерно 6 дней, примерно 5 дней, примерно 4 дня, примерно 3 дня, примерно 2 дня или примерно за 1 день до лечения атикапрантом. В дополнительных вариантах осуществления исходное измерение ангедонии получают примерно за 24 часа,

примерно за 18 часов, примерно за 12 часов, примерно за 8 часов, примерно за 4 часа, примерно за 2 часа, примерно за 1 час, примерно за 30 минут или примерно за 15 минут до начала лечения атикапрантом.

[0053] Изменение ангедонии у пациента будет зависеть от нескольких факторов, включая, помимо прочего, тяжесть ангедонии, чувствительность пациента к атикапранту, другие вводимые фармацевтические агенты и прочее. В некоторых вариантах осуществления ангедония пациента снижается примерно через 3 недели лечения атикапрантом. В других вариантах осуществления ангедония пациента снижается примерно через 3 недели лечения атикапрантом. В дополнительных вариантах осуществления ангедония пациента снижается примерно через 3–6 недель, а в некоторых вариантах осуществления — через 6 недель лечения атикапрантом. В определенных вариантах осуществления ангедония пациента снижается по меньшей мере примерно на 40%, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем после примерно 6 недель лечения атикапрантом. В дополнительных вариантах осуществления ангедония пациента снижается в течение примерно 3 недель, а в некоторых вариантах осуществления в течение примерно от 3 недель до примерно 6 недель, что измеряется по изменению от исходного уровня общего балла по шкале ангедонии и/или в рамках врачебного/клинического заключения.

[0054] Было обнаружено, что описанные в настоящем документе способы не только улучшают симптомы депрессии и ангедонии у пациента, но и приводят к меньшему количеству побочных эффектов антидепрессантов. Также наблюдалось сокращение количества случаев, когда пациент не приходил на прием (т. е. увеличение количества фактических визитов и взаимодействия с врачами), улучшение когнитивных функций, улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, рост интереса и вовлеченность в повседневную деятельность, улучшение семейных и межличностных отношений, повышение работоспособности, среди прочего, сокращение случаев госпитализации.

[0055] Используемые в настоящем документе термины «субъект» и «пациент» относятся к человеку, который был объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Предпочтительно пациент испытывал и/или демонстрировал по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предотвращению. В некоторых вариантах осуществления пациент является взрослым. В контексте данного документа термин «взрослый» относится к человеку возрастом от примерно 18

лет и старше. В некоторых аспектах пациентом является пожилой взрослый человек, т. е. возраст старше или равный 65 годам.

[0056] В настоящем документе, если не указано иное, термины «лечащий», «лечение» и т. п. включают в себя ведение субъекта или пациента (предпочтительно 5 мллекопитающего, более предпочтительно человека) и уход за ним с целью борьбы с заболеванием, патологическим состоянием или расстройством и включают в себя введение соединения, описанного в настоящем документе, для предотвращения возникновения симптомов или осложнений, ослабления симптомов или осложнений или устранения заболевания, патологического состояния или расстройства.

[0057] Используемый в настоящем документе термин «депрессия» (также 10 называемая депрессивным расстройством) включает в себя большое депрессивное расстройство, устойчивое депрессивное расстройство, сезонное аффективное расстройство, послеродовую депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство, реактивную депрессию, ангедонию, меланхолию, кризис среднего 15 возраста, депрессию в пожилом возрасте, биполярную депрессию, депрессию из-за идентифицируемых стресс-факторов, резистентную к лечению депрессию или их комбинации. В определенных вариантах осуществления депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство. В других вариантах осуществления большое депрессивное расстройство сопровождается признаками меланхолии или тревожным 20 расстройством. В дополнительных вариантах осуществления депрессия представляет собой терапевтически резистентную депрессию. В других вариантах осуществления депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство с суицидальным мышлением.

[0058] Как известно в данной области, принято считать, что у пациента 25 наблюдается большое депрессивное расстройство, если он проявляет пять или более симптомов в течение одного и того же двухнедельного периода, которые указывают на изменение предшествующего функционального состояния; должны наличествовать депрессивное настроение и/или потеря интереса/удовольствия; за исключением симптомов, явно связанных с другим медицинским состоянием. См., например, таблицу 30 А.

Таблица А

1. Депрессивное настроение: наблюдается большую часть дня, почти каждый день; может быть субъективным (например, ощущение грусти, пустоты, безнадежности) или наблюдаться окружающими (например, выглядит плаксивым); у детей и подростков может быть раздражительное настроение
2. Потеря интереса/удовольствия: заметно пониженный интерес / потеря удовольствия ко всем (или почти всем) видам деятельности в течение большей части дня, почти каждый день; может быть субъективным или наблюдаться другими
3. Потеря или набор веса: значительная потеря веса (без диеты) или набор веса (изменение > 5% веса тела за месяц) или снижение или увеличение аппетита почти каждый день; у детей может наблюдаться недостаточный набор веса
4. Бессонница или сонливость: почти каждый день
5. Психомоторное возбуждение или заторможенность: почти каждый день и наблюдаемые другими (не просто субъективно беспокойный или заторможенный)
6. Утомляемость: или упадок сил почти каждый день
7. Чувство бесполезности или чрезмерное/необоснованное чувство вины: почти каждый день; вина может быть иллюзорной; не просто самопорицание или вина из-за болезни
8. Пониженная концентрация: почти каждый день; может быть нерешительность; может быть субъективным или наблюдаться другими
9. Мысли о смерти/самоубийстве: периодические мысли смерти (не просто страх смерти), рецидивирующее суицидальное мышление без конкретного плана или попытки суицида или конкретный план суицида
[0059] В некоторых вариантах осуществления для диагностики БДР также необходимо наличие следующих критериев:
1. Симптомы приводят к клинически значимым переживаниям или нарушениям в социальной, профессиональной или других важных сферах жизнедеятельности
2. Эпизод не описывается физиологическими эффектами того или иного вещества или другого медицинского состояния
3. Эпизод не удается объяснить шизоаффективным расстройством, шизофренией, шизофреноформным расстройством, бредовым расстройством или другим указанным или не указанным расстройством шизофренического спектра и другими психотическими расстройствами

 4. Отсутствие маниакального или гипоманиакального эпизода в анамнезе

[0060] Большое депрессивное расстройство может быть классифицировано как легкое, умеренное или тяжелое. В некоторых вариантах осуществления БДР является легким. В других вариантах осуществления БДР является умеренным. В дополнительных вариантах осуществления БДР является тяжелым. Используемый в настоящем документе термин «легкое БДР» относится к пациенту с редкими, если вообще отмечающимися, симптомами сверх необходимых для постановки диагноза, при этом интенсивность симптомов стрессогенная, но контролируемая, и симптомы приводят к незначительному нарушению социального или профессионального функционального состояния. С легким БДР может быть связан единичный эпизод (ICD-10 F32.0) или рецидивирующий эпизод (ICD-10 F33.0). «Умеренное БДР» относится к пациенту с рядом симптомов, интенсивность симптомов и/или функциональные нарушения находятся между определяемыми для «легкого» и «тяжелого» случая. С умеренным БДР может быть связан единичный эпизод (ICD-10 F32.1) или рецидивирующий эпизод (ICD-10 F33.1). «Тяжелое БДР» относится к пациенту, у которого число симптомов существенно превышает требуемое для постановки диагноза, интенсивность симптомов является серьезно стрессогенной и неконтролируемой, и симптомы заметно влияют на социальное и профессиональное функциональное состояние, а также требуется безотлагательный контроль симптомов. В некоторых вариантах осуществления с тяжелым БДР может быть связан единичный эпизод (ICD-10 F32.2) или рецидивирующий эпизод (ICD-10 F33.2). В других вариантах осуществления БДР классифицируют в соответствии с определением DSM-5 в таблице В.

Таблица В. Критерии DSM-5 для БДР

1. Депрессивное настроение	По меньшей мере 1
2. Потеря интереса/удовольствия (ангедония)	
1. Потеря или набор веса	По меньшей мере 5
2. Нарушения сна	
3. Психомоторное возбуждение или заторможенность	
4. Чувство вины или малоценности	
5. Пониженная концентрация	
6. Суицидальные мысли/поведение	
7. Утомляемость	

1. Симптомы вызывают значительное расстройство или нарушение	Необходимо иметь все 4
2. Не связанные с медицинским состоянием	
3. Исключены шизофренические расстройства	
4. В анамнезе отсутствует мания или гипомания	

[0061] В данной области известно несколько шкал, которые можно использовать для диагностики или наблюдения за пациентами с БДР. Примеры этих шкал включают, помимо прочего, шкалу Монтгомери — Асберга для оценки депрессии (MADRS), шкалу общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S), шкалу симптомов большого депрессивного расстройства (SMDDS), шкалу самооценки опыта лечения (SATE) и опросник ответа на лечение антидепрессантами центральной больницы штата Массачусетс (ATRQ), т. е. MGH-ATRQ.

[0062] В некоторых вариантах осуществления для диагностики и/или мониторинга пациента используют MADRS. MADRS представляет собой рейтинговую шкалу из 10 пунктов, которая используется в исследованиях антидепрессантов. Прохождение этой оценки назначается врачом и предназначена она для пациентов с БДР для измерения общей тяжести симптомов депрессии. Шкала MADRS проверена, надежна и приемлема для регулирующих органов здравоохранения в качестве основной шкалы для определения эффективности при БДР. В некоторых вариантах осуществления MADRS проводится с использованием «Руководства по структурированному интервью для MADRS» (SIGMA). Шкала состоит из 10 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 (отсутствует или норма) до 6 (тяжелое или постоянное наличие симптомов), а общий возможный балл составляет 60. Более высокие показатели указывают на более тяжелое состояние. Шкала MADRS позволяет оценить объективные признаки подавленности, субъективные признаки подавленности, внутреннее напряжение, сон, аппетит, неспособность чувствовать (уровень концентрации), утомляемость, уровень интереса, пессимистичные мысли и суицидальные мысли.

[0063] В других вариантах осуществления для диагностики и/или мониторинга депрессии пациента используют CGI-S. CGI-S — это шкала, которая оценивает тяжесть заболевания субъекта на момент оценки по отношению к прошлому опыту врача с субъектами, имеющими тот же диагноз и улучшение при лечении. CGI-S предоставляет общую, определяемую врачом, сводную оценку тяжести заболевания субъекта, которая учитывает всю доступную информацию, включая анамнез субъекта, психосоциальные

обстоятельства, симптомы, поведение и влияние симптомов на способность субъекта функционировать. С помощью CGI-S оценивают тяжесть психопатологии по шкале от 0 до 7. Субъектов оценивают по степени тяжести психического заболевания во время оценки согласно следующим критериям: 0 — оценка отсутствует; 1 — норма (полное отсутствие заболевания); 2 — на грани психического заболевания; 3 — легкая степень заболевания; 4 — умеренная степень заболевания; 5 — заметная степень заболевания; 6 — тяжелая степень заболевания; 7 — среди наиболее больных пациентов.

[0064] В дополнительных вариантах осуществления для диагностики и/или мониторинга депрессии пациента используют SMDDS. SMDDS — это субъективная оценка пациента. SMDDS представляет собой показатель PRO, состоящий из 16 пунктов. Каждый пункт оценивается испытуемым по 5-балльной шкале Лайкерта. Испытуемые отвечают на каждый вопрос, используя оценочную шкалу от 0 («нисколько» или «никогда») до 4 («в высшей степени» или «всегда»). Общий балл варьируется от 0 до 60. SMDDS использует 7-дневный период запоминания и вербальные рейтинговые шкалы. Более высокий балл указывает на более тяжелую депрессивную симптоматику.

[0065] В других вариантах осуществления для диагностики и/или мониторинга депрессии пациента используют SATE. SATE представляет собой опросник из одного-трех опросов, который используется, когда испытуемый не может выполнить другие оценки, то есть за пределами клинических условий, например дома. SATE полезен для оценки улучшения или ухудшения депрессивных симптомов у субъектов за короткий период времени. Для оценки общей депрессии испытуемый выбрал один вариант из следующих: «улучшилось», «без изменений» или «ухудшилось»; в случае улучшения субъект выбирал один вариант из «незначительное улучшение», «значительное улучшение», «очень значительное улучшение», а в случае ухудшения — «незначительное ухудшение», «значительное ухудшение», «очень значительное ухудшение». См. таблицу С.

Таблица С. Опросник SATE

Вопрос 1. С момента начала приема исследуемого препарата в целом вы могли бы сказать, что ваше состояние депрессии:

o Улучшилось

o Ухудшилось

o Без изменений

Если испытуемый выбирает ответ 1 (улучшилось), ему задается следующий вопрос:

Вопрос 2. Насколько улучшилось ваше состояние депрессии?

o Незначительно улучшилось

o Значительно улучшилось

o Очень значительно улучшилось

Если испытуемый выбирает ответ 3 («ухудшилось»), ему задается следующий вопрос:

Вопрос 3. Насколько ухудшилось ваше состояние депрессии?

o Незначительно ухудшилось

o Значительно ухудшилось

o Очень значительно ухудшилось

[0066] MGH-ATRQ — это шкала самооценки, используемая для определения резистентности к лечению у пациентов с БДР. В этом опроснике изучается история лечения антидепрессантами, используя конкретные опорные точки для определения адекватности дозы и продолжительности каждого исследования антидепрессантов, а также степени улучшения симптомов. MGH-ATRQ позволяет определить резистентность к лечению депрессии. Этот способ известен специалистам в данной области.

[0067] В определенных вариантах осуществления у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами (т. е. прием антидепрессантов или лечение депрессии, отличное от лечения атикапрантом). Термин «неадекватный ответ» в настоящем документе относится к пациенту, у которого наблюдается снижение тяжести депрессивных симптомов менее чем примерно на 50% с момента начала лечения. Как правило, неадекватный ответ возникает во время текущего/активного эпизода депрессии. В некоторых вариантах осуществления неадекватный ответ относится к пациенту, у которого наблюдается снижение тяжести депрессивных симптомов примерно от 26 или до менее чем 50% с начала лечения. В других вариантах осуществления неадекватный ответ относится к пациенту, у которого наблюдается снижение тяжести депрессивных симптомов от примерно 26 до примерно 49, от примерно 26 до примерно 45, от примерно 26 до примерно 40, от примерно 26 до примерно 35, от примерно 26 до примерно 30, от примерно 30 до примерно 49, от примерно 30 до примерно 45, от примерно 30 до примерно 40, от примерно от 30 до примерно 35, от примерно 35 до примерно 49, от примерно 35 до примерно 45, от примерно 35 до примерно 40, от примерно 40 до примерно 49 или от примерно 40 до

примерно 45% с начала лечения. Реакция пациента может быть измерена по одной или более шкалам, описанным в настоящем документе, и/или в рамках
врачебного/клинического заключения. В некоторых вариантах осуществления
неадекватный ответ измеряется с помощью MGH-ATRQ, MADRS или SHAPS. В
5 дополнительных вариантах осуществления неадекватный ответ измеряется с помощью
MGH-ATRQ.

[0068] В той степени, в которой у пациента наблюдается частичный ответ на
лечение, это относится к некоторому незначительному или умеренному
симптоматическому улучшению с момента начала лечения, но некоторые из
10 первоначальных симптомов все еще присутствуют и беспокоят пациента, и эти стойкие
симптомы по-прежнему влияют на поведение и функциональность пациента.
Например, мотивация, продуктивность и интерес пациента к его обычной деятельности
все еще могут быть нарушены.

[0069] Терапия антидепрессантами относится к приему любых
15 фармацевтических средств, которые можно использовать для лечения депрессии.
Подходящие примеры включают, помимо прочего, ингибиторы моноаминоксидазы,
трициклические, тетрациклические, нециклические соединения, триазолопиридины,
селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), антагонисты
рецептора серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина
20 (ИОЗСН), норадренергические и специфические серотонинергические агенты,
ингибиторы ресадреналина или антипсихотики (типичные или атипичные
антипсихотики). Примеры ингибиторов моноаминоксидазы включают фенелзин,
транилципромин, моклобемид и т. п. Примеры трициклических соединений включают
имипрамин, амитриптилин, дезипрамин, нортриптилин, доксепин, протриптилин,
25 тримипрамин, кломипрамин, амоксапин и тому подобное. Примеры тетрациклических
соединений включают мапротилин и тому подобное. Примеры нециклических
соединений включают номифензин и тому подобное. Примеры триазолопиридинов
включают тразодон и тому подобное. Примеры СИОЗС включают флуоксетин,
сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин и тому подобное.
30 Примеры антагонистов рецептора серотонина включают нефазадон и тому подобное.
Примеры SNRI включают венлафаксин, милнаципран, десвенлафаксин, дулоксетин,
левомилнаципран и т. п. Примеры норадренергических и специфических
серотонинергических агентов включают миртазапин и тому подобное. Примеры
ингибиторов обратного захвата норадреналина включают ребоксетин, эдивоксетин и

тому подобное. Примеры типичных нейролептиков включают фенотиазины (например, хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, перфеназин, трифлуоперазин, левомепромазин), тиоксантены (например, тиотиксен, флупентиксол), бутирофеноны (например, галоперидол), дибензоксазепины (например, локсапин), дигидроиндолоны (например, например, молиндон), замещенные бензамиды (например, сульприд, амисульприд) и т. п. Примеры атипичных антипсихотиков включают палиперидон, клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, зотепин, зипрасидон, илоперидон, пероспирон, блонансерин, сертиндол, ORG-5222, сонепипразол, арипипразол, немонаприд, SR-31742, CX-516, SC-111, NE-100, дивалпроат (стабилизатор настроения) и тому подобное. В дополнительных вариантах терапия антидепрессантами включает натуральные продукты, такие как перец опьяняющий (Кава Кава), зверобой и т. п., или пищевые добавки, такие как s-аденозилметионин и т. п. В других вариантах осуществления терапия антидепрессантами включает нейропептиды, такие как тиреотропин-рилизинг-гормон и т. п., или соединения, нацеленные на нейропептидные рецепторы, такие как антагонисты нейрокининовых рецепторов и т. п. В других вариантах осуществления терапия антидепрессантами представляет собой гормон, такой как трийодтиронин и т. п. В других вариантах осуществления терапия антидепрессантами представляет собой СИОЗС, ИОЗСН или их комбинацию. Предпочтительно антидепрессант представляет собой СИОЗС, который представляет собой эсциталопрам, сертралин, пароксетин, флуоксетин или циталопрам. В других вариантах осуществления антидепрессант представляет собой ИОЗСН, который представляет собой венлафаксин, дулоксетин, вортиоксеин или десвенлафаксин. Существуют также нефармакологические методы лечения, такие как психотерапия и транскраниальная магнитная стимуляция, а также варианты дополнительной терапии.

[0070] Терапевтически эффективные количества/уровни дозировок и режимы дозирования других антидепрессантов могут быть легко определены специалистом в данной области. Например, количества терапевтических дозировок и схемы приема фармацевтических агентов, одобренных для продажи, находятся в открытом доступе, например, указаны на этикетках упаковок, в руководствах по стандартным дозировкам, в справочниках по стандартным дозировкам, таких как Physician's Desk Reference (Medical Economics Company или онлайн на <http://www.pdrel.com>), или доступны из других источников.

[0071] В некоторых вариантах осуществления другая терапия антидепрессантами может включать один антидепрессант. В других вариантах

осуществления другая терапия антидепрессантами включает два или более антидепрессантов. В дополнительных вариантах осуществления другая терапия антидепрессантами включает два антидепрессанта. В других вариантах осуществления другая терапия антидепрессантами включает три антидепрессанта. Лечащий врач
5 сможет выбрать подходящую терапию антидепрессантами для применения, как описано в настоящем документе.

[0072] В некоторых вариантах осуществления пациент получал лечение другими антидепрессантами до приема атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пациент получал лечение другими
10 антидепрессантами, включающими СИОЗС, ИОЗСН или их комбинацию. В других вариантах осуществления пациент прекратил лечение другими антидепрессантами перед началом лечения атикапрантом.

[0073] Описанные в настоящем документе способы также включают дополнительное лечение эффективным количеством одного или более
15 антидепрессантов. В настоящем документе термины «дополнительное лечение» и «дополнительная терапия» означают лечение пациента, нуждающегося в этом, путем введения атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли, в частности атикапранта, в комбинации с одним или более антидепрессантами, при этом атикапрант и антидепрессант (-ы) вводят любым подходящим способом одновременно,
20 последовательно, раздельно или в одной фармацевтической композиции.

[0074] В некоторых аспектах атикапрант вводят дополнительно к другому (-им) антидепрессанту (-ам), который (-ые) в настоящее время вводят пациенту, включая текущий (-ие) антидепрессант (-ы), на который (-ые) у пациента наблюдался
неадекватный ответ. В других вариантах осуществления атикапрант вводят совместно с
25 антидепрессантом (-ами), который (-ые) ранее не вводился (-ись) пациенту. В других вариантах осуществления атикапрант вводят в схеме с антидепрессантом (-ами), который (-ые) ранее вводился (-ись) пациенту.

[0075] Если атикапрант и другой (-ие) антидепрессант (-ы) вводятся в отдельных лекарственных формах, количество доз, вводимых в день для каждого активного
30 соединения, может быть одинаковым или различным, а чаще всего различным. Антидепрессант можно дозировать в соответствии с предписаниями лечащего врача и/или согласно инструкции на упаковке, а атикапрант дозируют, как описано в настоящем документе. Как правило, пациент находится на одновременном лечении как антидепрессантом, так и атикапрантом, причем оба вводят в соответствии с

предписанными режимами дозирования. Атикапрант и антидепрессант (-ы) можно вводить по одновременным или чередующимся схемам, в одно и то же или в разное время в течение курса терапии, одновременно в разделенных или единой формах.

5 **[0076]** Атикапрант и антидепрессант (-ы) можно вводить одним путем или разными путями введения. Примеры подходящих способов введения включают в себя, без ограничений, пероральный, внутривенный (в/в), интраназальный (и/н), внутримышечный (в/м), подкожный (п/к), трансдермальный, буккальный или ректальный. В некоторых вариантах осуществления атикапрант вводят перорально.

10 **[0077]** Лечение атикапрантом, как описано в настоящем документе, имеет несколько преимуществ по сравнению с лечением, известным в данной области. В некоторых вариантах осуществления у пациента не возникает многих побочных эффектов, связанных с другими антидепрессантами, т. е. антидепрессантами, отличными от атикапранта. В определенных аспектах у пациента не наблюдается прибавки веса во время лечения атикапрантом. В настоящем документе термин
15 «прибавка веса» относится к увеличению веса пациента по сравнению с весом пациента до приема атикапранта или весом пациента, который оценивается во время первоначального введения атикапранта. В определенных вариантах осуществления у пациента действительно может наблюдаться снижение общего веса по сравнению с весом до приема атикапранта. В дополнительных вариантах осуществления вес
20 пациента стабилен, т. е. не увеличивается и не уменьшается. В определенных вариантах осуществления у пациента не наблюдается клинически значимой прибавки веса, которая характеризуется увеличением веса на $\geq 7\%$.

[0078] Это противоречит действию многих других антидепрессантов, у которых прибавка веса, включая клинически значимое увеличение веса, является
25 распространенным, но досадным побочным эффектом.

[0079] В определенных вариантах осуществления введение атикапранта обеспечивает максимальную концентрацию атикапранта в плазме (C_{\max}) от примерно 20 до примерно 45 нг/мл. В дополнительных вариантах осуществления введение атикапранта обеспечивает максимальную концентрацию атикапранта в плазме (C_{\max}) от
30 примерно 25 до примерно 35 нг/мл. В других дополнительных вариантах осуществления введение атикапранта обеспечивает максимальную концентрацию атикапранта в плазме (C_{\max}) от примерно 30 до примерно 35 нг/мл.

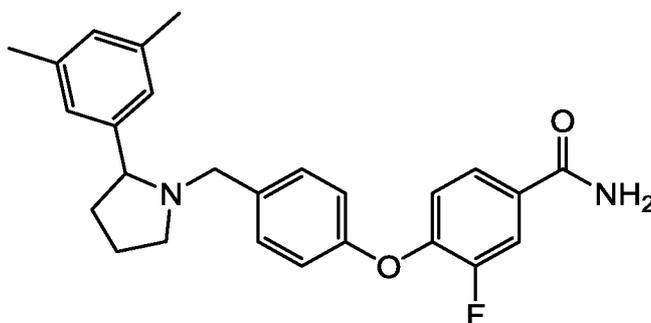
[0080] В дополнительных аспектах у пациента не наблюдается снижения сексуального функционирования во время лечения атикапрантом. В настоящем

документе термин «снижение сексуального функционирования» относится к уменьшению или ослаблению одного или более компонентов полового влечения человека, т. е. сексуального функционирования. В некоторых вариантах осуществления сексуальное функционирование включает одно или более из полового влечения, сексуального возбуждения, вагинальной смазки, эрекции, достижения оргазма или удовлетворенности оргазмом. В других вариантах осуществления сексуальное функционирование включает сексуальное влечение. В дополнительных вариантах осуществления сексуальное функционирование включает удовлетворенность вагинальной смазкой. В дополнительных вариантах осуществления половое функционирование включает в себя достижение оргазма. В других вариантах осуществления половое функционирование включает в себя удовлетворенность оргазмом. Желательно, чтобы сексуальное функционирование пациента оценивалось во время первоначального введения атикапранта. Таким образом, сексуальное функционирование пациента при приеме атикапранта можно сравнить с сексуальным функционированием пациента до введения атикапранта. Сексуальное функционирование можно оценить с помощью стандартных шкал и методов, таких как Аризонская шкала сексуального опыта (ASEX). ASEX используется для изучения того, оказывает ли атикапрант дальнейшее положительное или отрицательное влияние на сексуальную функцию. ASEX представляет собой оценочную шкалу из 5 пунктов, предназначенную для пациентов, которая количественно оценивает сексуальное влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку или эрекцию полового члена, способность достигать оргазма и удовлетворенность. Баллы варьируются от 5 до 30. Доступны две разные версии шкалы: для мужчин и женщин.

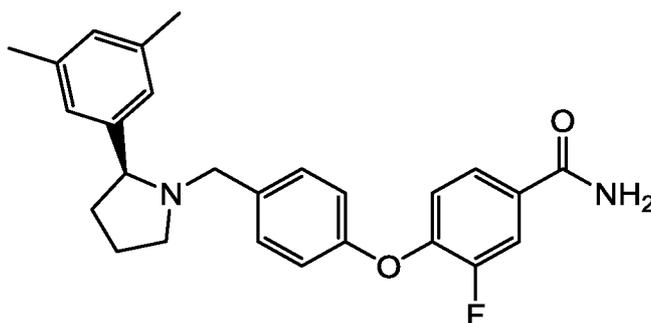
[0081] Другие шкалы могут быть использованы для определения эффективности способов, используемых в настоящем документе для лечения пациента. Примеры включают опросник когнитивного и физического функционирования (CPFQ), Каролинскую шкалу сонливости (KSS) и Шкалу времени переживания удовольствия (TEPS). CPFQ представляет собой краткую шкалу самооценки, которая предоставляет дополнительную информацию о влиянии дополнительного лечения на аспекты когнитивных и исполнительных функций, включая внимание, память и ясность ума. Часто сообщается, что у субъектов с БДР возникают трудности с функционированием в этой области. KSS — это оценка, сообщаемая субъектами, используемая для оценки сонливости по шкале от 1 до 9, от «крайняя бодрость» (1) до «сильная сонливость, необходимы значительные усилия, чтобы не заснуть, и борьба со сном» (9). TEPS

включает 18 пунктов, 2 подшкалы, предназначенные для различения предвкушаемого и окончательного удовольствия.

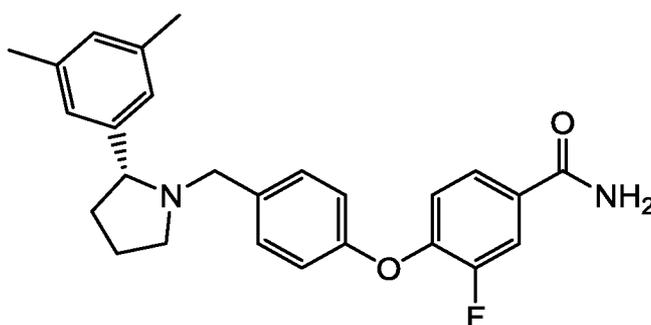
[0082] В настоящем документе, если не указано иное, термин «атикапрант» относится к 3-фтор-4-(4-(2-(3,5-диметилфенил)пирролидин-1-ил)метилфенокси)бензамиду, т. е. к следующему соединению:



и также известному как JNJ-67953964, CERC-501 и LY-2456302. В некоторых вариантах осуществления «атикапрант» относится к (S)-энантиомеру атикапранта, т. е. к следующему соединению:



также известному как (S)-атикапрант или (S)-3-фтор-4-(4-(2-(3,5-диметилфенил)пирролидин-1-ил)метилфенокси)бензамид. В других вариантах осуществления атикапрант, используемый в способах, описанных в настоящем документе, по существу не содержит (R)-энантиомера, т. е. (R)-атикапранта или (R)-3-фтор-4-(4-(2-(3,5-диметилфенил)пирролидин-1-ил)метилфенокси)бензамида, и имеет следующую структуру:



[0083] В других вариантах осуществления атикапрант содержит менее примерно 10% по массе (R)-энантиомера атикапранта в пересчете на массу атикапранта. В дополнительных вариантах осуществления атикапрант содержит менее примерно 10, примерно 9, примерно 8, примерно 7, примерно 6, примерно 5, примерно 4, примерно 3, примерно 2, примерно 1, примерно 0,5, примерно 0,1, примерно 0,005 или примерно 0,001% по массе (R)-энантиомера атикапранта в пересчете на массу атикапранта. В других вариантах осуществления атикапрант содержит от примерно 0,001 до примерно 10% по массе (R)-энантиомера атикапранта в пересчете на массу атикапранта. В других вариантах осуществления атикапрант содержит от примерно 0,001 до примерно 10%, от примерно 0,001 до примерно 5%, от примерно 0,001 до примерно 1, от примерно 0,001 до примерно 0,5, от примерно 0,001 до примерно 0,1, от примерно 0,1 до примерно 5, от примерно 0,1 до примерно 1, от примерно 0,1 до примерно 5 или от примерно 0,5 до примерно 5% по массе (R)-энантиомера атикапранта в пересчете на массу атикапранта.

[0084] Фармацевтически приемлемые соли атикапранта, которые могут быть легко выбраны специалистами в данной области, также рассматриваются в настоящем изобретении. «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли атикапранта, которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически подходящей для введения субъекту. В общем случае см. G.S. Paulekuhn, "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, and Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются те, которые являются фармакологически эффективными и подходящими для введения пациентам без неспецифической токсичности, раздражения или аллергической реакции.

[0085] Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, помимо прочего, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, бромиды (такие как гидробромиды), йодиды (такие как гидройодиды), ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, fumarаты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты,

цитраты, лактаты, γ -гидроксибутираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

[0086] Способы, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе термин «эффективное количество» означает количество активного соединения или фармацевтического агента, вызывающее биологически или медицински значимый ответ со стороны человека, ожидаемый исследователем, врачом или иным медицинским работником и включающий облегчение одного и более симптомов заболевания или расстройства, которые подвергаются лечению. В некоторых вариантах осуществления атикапрант используется в эффективном количестве, определенном лечащим врачом. В других вариантах осуществления другой (-ие) антидепрессант (-ы) используется (-ются) в эффективном количестве либо отдельно, либо в комбинации с атикапрантом.

[0087] Количество атикапранта для введения в соответствии с описанными в настоящем документе способами может быть определено специалистом в данной области и, если не указано иное, указано в пересчете на свободное основание атикапранта. Таким образом, эти количества относятся к количеству введенных молекул атикапранта, исключая, например, растворитель (например, в сольватах) или противоионы (например, в фармацевтически приемлемых солях). В некоторых вариантах осуществления эффективное количество атикапранта составляет менее примерно 60 мг. В других вариантах осуществления эффективное количество атикапранта составляет примерно 0,5 мг, примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 20 мг, 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг или примерно 60 мг. В дополнительных вариантах осуществления эффективное количество атикапранта составляет от примерно 1 до примерно 50 мг, от примерно 5 до примерно 50 мг, от примерно 10 до примерно 50 мг, от примерно 20 до примерно 50 мг, от примерно 30 до примерно 50 мг, от примерно 40 до примерно 50 мг, от примерно 1 до примерно 45 мг, от примерно 2 до примерно 45 мг, от примерно 5 до примерно 45 мг, от примерно 10 до примерно 45 мг, от примерно 20 до примерно 45 мг, от примерно 30 до примерно 45 мг, от примерно 30 до примерно 40 мг, от примерно 30 до примерно 35 мг, от примерно 1 до примерно 40 мг, от примерно 5 до примерно 40 мг, от примерно 10 до примерно 40 мг, от примерно 20 до примерно 40 мг, от примерно 30 до примерно 40 мг, от примерно 1 до примерно 35 мг, от примерно 2 до примерно

35 мг, от примерно 5 до примерно 35 мг, от примерно 10 до примерно 35 мг, от примерно 20 до примерно 35 мг, от примерно 25 до примерно 35 мг, от примерно 30 до примерно 35 мг, от примерно 1 до примерно 30, от примерно 2 до примерно 30 мг, от примерно 5 до примерно 30 мг, от примерно 10 до примерно 30 мг, от примерно 20 до примерно 30 мг, от примерно 25 до примерно 30 мг, от примерно 1 до примерно 20 мг, от примерно 2 до примерно 20 мг, от примерно 5 до примерно 20 мг, от примерно 10 до примерно 20 мг, от примерно 15 до примерно 20 мг, от примерно 1 до примерно 15 мг, от примерно 2 до примерно 15 мг, от примерно 5 до примерно 15 мг, от примерно 10 до примерно 15 мг, от примерно 1 до примерно 10 мг, от примерно 2 до примерно 10 мг или от примерно 5 до примерно 10 мг. В других вариантах осуществления эффективное количество атикапранта составляет от примерно 5 до примерно 15 мг. В других вариантах осуществления эффективное количество атикапранта составляет примерно 10 мг. В других вариантах осуществления эффективное количество атикапранта составляет примерно 5 мг.

[0088] Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «композиция» охватывает продукт, содержащий установленные ингредиенты в установленных количествах, а также к любому продукту, который можно получать прямо или косвенно из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах. Предпочтительная фармацевтическая композиция содержит атикапрант в качестве активного ингредиента, тщательно смешанного с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми методами приготовления фармацевтических композиций, причем этот носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Подходящие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны специалистам в данной области. Описания некоторых из таких фармацевтически приемлемых носителей можно найти в *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании.

[0089] Способы составления фармацевтических композиций описаны в многочисленных публикациях, таких как *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3*, edited by Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2*, edited by Avis et al; и *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2*, edited by Lieberman et al; опубликованных издательством Marcel Dekker, Inc.

[0090] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция для применения в настоящем документе дополнительно содержит один или более буферов, консервантов, агентов проникновения, смачивающих агентов, поверхностно-активных веществ, солюбилизующих агентов, загустителей, красящих агентов, антиоксидантов, эмульгирующих агентов, изотонизирующих агентов, суспендирующих агентов и/или агентов, повышающих вязкость.

[0091] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат один или более буферов и/или буферных систем (т. е. конъюгат кислотно-основных пар). Используемый в настоящем документе термин «буфер» означает любую твердую или жидкую композицию (предпочтительно водную, жидкую композицию), которая при добавлении в водный состав регулирует значение pH указанного состава. Специалисту в данной области понятно, что буфер может регулировать pH водного состава в любом направлении (до более кислотного, более основного или более нейтрального pH). Предпочтительно буфер является фармацевтически приемлемым. Подходящие примеры буферов, которые можно использовать в водных составах, описанные в настоящем документе, включают в себя, без ограничений, лимонную кислоту, первичный кислый фосфат натрия, вторичный кислый фосфат натрия, уксусную кислоту, борную кислоту, борат натрия, янтарную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту, фумаровую кислоту и т. п.

[0092] Фармацевтические композиции по настоящему описанию необязательно могут содержать консервант. Используемые в настоящем документе термины «противомикробный консервант» и «консервант», если не указано иное, относятся к любому веществу, которое добавляют в фармацевтические композиции для предотвращения микробиологического разложения или роста микроорганизмов. В связи с этим рост микроорганизмов, как правило, играет важную роль, т. е. консервант служит основной цели предотвращения микробного заражения. Также может быть желательно предотвратить любое влияние микроорганизмов на активные ингредиенты и наполнители соответственно, т. е. чтобы предотвратить микробиологическое разложение. Типовые примеры консервантов включают в себя, без ограничений, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензойную кислоту, бензоат натрия, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлорокрезол, хлороксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидомочевина, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат

фенилртути, пропиленгликоль, пропионат натрия, тимеросал, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, изобутилпарабен, бензилпарабен, сорбиновую кислоту и сорбат калия.

[0093] Используемые в настоящем документе термины «агент, улучшающий проникновение», «вещество, способствующее проникновению» и «вещество, обеспечивающее проникновение» относятся к любому веществу, которое повышает или облегчает всасывание и/или биодоступность атикапранта. Предпочтительно агент проникновения увеличивает или облегчает абсорбцию и/или биодоступность атикапранта после введения. Подходящие примеры включают, помимо прочего, тетрадецилмальтозид, гликохолат натрия, тауроурсодезоксихолевую кислоту, лецитины и т. п.; и хитозан (и соли), а также поверхностно-активные ингредиенты, такие как бензалкония хлорид, додецилсульфат натрия, докузат натрия, полисорбаты, лаурет-9, октоксинол, дезоксихолат натрия, полиаргинин и т. п. Предпочтительно агент проникновения выбирается так, чтобы он отвечал одному или более из следующих общих требований:

(a) он эффективен для увеличения абсорбции атикапранта, предпочтительно временным и/или обратимым образом;

(b) он является фармакологически инертным;

(c) он не вызывает аллергии, нетоксичен и/или не вызывает раздражение;

(d) он очень эффективен (эффективен в небольших количествах);

(e) он совместим с другими компонентами фармацевтической композиции;

(f) он не имеет запаха, цвета и/или вкуса;

(g) он одобрен регуляторными органами; и

(h) он является недорогим и доступен в форме с высокой степенью чистоты.

[0094] Фармацевтические композиции для применения в настоящем описании могут дополнительно содержать один или более дополнительных наполнителей, например смачивающих агентов, поверхностно-активных компонентов, солюбилизующих агентов, загустителей, красителей, антиоксидантов и т. п.

[0095] Примеры подходящих антиоксидантов, в случае их применения, включают в себя, без ограничений, одно или более из следующих веществ: сульфиты; аскорбиновую кислоту; аскорбаты, такие как аскорбат натрия, аскорбат кальция или аскорбат калия; аскорбилпальмитат; фумаровую кислоту; этилендиаминтетрауксусную кислоту или ее натриевые или кальциевые соли; токоферол; галлаты, такие как

пропилгаллат, октилгаллат или додецилгаллат; витамин Е; и их смеси. Антиоксидант обеспечивает долгосрочную стабильность жидких композиций.

5 **[0096]** Для облегчения более равномерной дисперсии активного ингредиента или другого наполнителя, который в целом не растворим в жидком носителе, можно включать солюбилизующие и эмульгирующие агенты. Примеры приемлемого эмульгирующего агента, в случае его применения, включают в себя, без ограничений, желатин, холестерин, арабийскую камедь, трагакант, пектин, метилцеллюлозу, карбомер и их смеси. Примеры подходящих солюбилизующих агентов включают в себя полиэтиленгликоль, глицерин, D-маннит, трегалозу, бензилбензоат, этанол, 10 трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия, ацетат натрия и их смеси. Солюбилизующий или эмульгирующий агент может присутствовать в количестве, достаточном для растворения или диспергирования активного ингредиента, т. е. атикапранта, в носителе.

15 **[0097]** Подходящий изотонизирующий агент, если он используется, может включать хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит, глюкозу и их смеси.

[0098] В фармацевтические композиции также могут быть добавлены суспендирующие агенты или повышающие вязкость агенты. Подходящие примеры включают в себя, без ограничений, гидроксипропилметилцеллюлозу, кармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, карбомер, пектин, альгинат натрия, соли 20 хитозана, геллановую камедь, полоксамер, поливинилпирролидон, ксантановую камедь и т. п.

[0099] Преимущественно атикапрант можно вводить один раз в день, или общую суточную дозу можно вводить разделенными дозами два, три или четыре раза в день.

25 **[00100]** Как описано в настоящем документе, в частности, у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения атикапрантом. Таким образом, в конкретном варианте осуществления изобретение относится к атикапранту или его фармацевтически приемлемой соли для применения, как описано в настоящем документе, причем у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую 30 терапию антидепрессантами до лечения атикапрантом. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение также относится к применению атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства, как описано в настоящем документе, причем у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения атикапрантом. В дополнительном

конкретном варианте осуществления изобретение дополнительно относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения атикапрантом. Такая терапия антидепрессантами может быть, в частности, выбрана из селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитора обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН) или их комбинации.

[00101] Как описано в настоящем документе, атикапрант можно использовать в качестве вспомогательного лечения или, другими словами, в комбинации с одним или более антидепрессантами, например, пациенту уже может быть назначен один или более антидепрессант. Таким образом, в дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение относится к атикапранту или его фармацевтически приемлемой соли для применения, как описано в настоящем документе, включающему введение атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли в качестве дополнительного лечения с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение относится к атикапранту или его фармацевтически приемлемой соли для применения, как описано в настоящем документе, включая введение атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение относится к атикапранту или его фармацевтически приемлемой соли для применения, как описано в настоящем документе, включая введение атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В следующем конкретном варианте осуществления изобретение также относится к применению атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства, как описано в настоящем документе, причем лечение включает введение эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли в качестве дополнительного лечения с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение также относится к применению атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, причем лечение включает введение эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с эффективным количеством одного

или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение также относится к применению атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, причем лечение включает введение эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение дополнительно относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем инструкции по лечению предусматривают введение эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли в качестве дополнительного лечения с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение дополнительно относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем инструкции по лечению предусматривают введение эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение дополнительно относится к упаковке или фармацевтическому продукту, описанному в настоящем документе, причем инструкции по лечению предусматривают введение эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с эффективным количеством одного или более антидепрессантов. Такой один или более антидепрессантов могут быть выбраны из селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитора обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН) или их комбинации.

[00102] Как уже описано, изобретение относится к атикапранту или его фармацевтически приемлемой соли для применения, как описано в настоящем документе. В конкретном варианте осуществления атикапрант представляет собой S-атикапрант или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительном варианте осуществления изобретения атикапрант, в частности S-атикапрант, или его фармацевтически приемлемую соль для применения, как описано в настоящем документе, следует вводить в количестве от примерно 2 до примерно 35 мг, более конкретно примерно 10 мг, более конкретно около 5 мг. В еще одном варианте осуществления атикапрант, в частности S-атикапрант, или его фармацевтически приемлемую соль для применения, как описано в настоящем документе, вводят перорально. Кроме того, в дополнительном конкретном варианте осуществления

изобретение относится к атикапранту, в частности S-атикапранту, или его фармацевтически приемлемой соли для применения, как описано в настоящем документе, вводимому один раз в день. Настоящее изобретение также относится к применению атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства, как описано в настоящем документе. В конкретном варианте осуществления атикапрант представляет собой S-атикапрант или его фармацевтически приемлемую соль. В следующем варианте применения, как описано в настоящем документе, следует вводить от примерно 2 до примерно 35 мг атикапранта, более конкретно примерно 10 мг, более конкретно примерно 5 мг. В еще одном варианте применения атикапрант следует вводить перорально. Кроме того, в дополнительном конкретном варианте применения атикапрант, в частности S-атикапрант, или его фармацевтически приемлемую соль следует вводить один раз в день. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение дополнительно относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем атикапрант представляет собой, в частности, S-атикапрант или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительном варианте осуществления упаковки или фармацевтического продукта, как описано в настоящем документе, инструкция по лечению предусматривает введение от около 2 до около 35 мг атикапранта, более конкретно около 10 мг, более конкретно около 5 мг. В еще одном варианте осуществления упаковки или фармацевтического продукта, как описано в настоящем документе, в инструкции по лечению прямым атикапрантом, в частности S-атикапрантом, или его фармацевтически приемлемой солью предусмотрено пероральное введение. Кроме того, в дополнительном конкретном варианте осуществления упаковки или фармацевтического продукта, как описано в настоящем документе, инструкции по лечению прямым атикапрантом, в частности S-атикапрантом, или его фармацевтически приемлемой солью предусматривают введение один раз в день.

[00103] Преимущественно введение атикапранта не приводит к прибавке веса во время лечения, включая клинически значимое увеличение веса. Таким образом, в дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение относится к атикапранту или его фармацевтически приемлемой соли для применения, как описано в настоящем документе, причем у пациента не наблюдается прибавки веса во время лечения атикапрантом. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение относится к применению, как определено в настоящем документе, причем

у пациента не наблюдается прибавки веса во время лечения атикапрантом. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение дополнительно относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем у пациента не наблюдается прибавки веса во время лечения атикапрантом. Массу тела пациента можно, в частности, оценить во время первоначального введения атикапранта.

[00104] Также неожиданно было обнаружено, что на основании оценки во время первоначального введения у пациента не наблюдается снижения сексуального функционирования во время лечения атикапрантом. Таким образом, в дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение относится к атикапранту или его фармацевтически приемлемой соли для применения, как описано в настоящем документе, причем у пациента не наблюдается снижения сексуального функционирования во время лечения атикапрантом. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение относится к описанному в настоящем документе применению, причем у пациента не наблюдается снижения сексуального функционирования во время лечения атикапрантом. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем у пациента не наблюдается снижения сексуального функционирования во время лечения атикапрантом. Такой термин «сексуальное функционирование» включает сексуальное влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку, эрекцию, достижение оргазма или удовлетворенность оргазмом. Сексуальное удовлетворение можно оценить способами, известными специалисту, например путем применения Аризонской шкалы сексуального опыта (ASEX).

[00105] Как уже описано, у пациента наблюдается ангедония, в частности умеренная или тяжелая ангедония. Ангедонию можно измерить с помощью шкалы ангедонии, например шкалы удовольствия Снейта — Гамильтона (SHAPS). Таким образом, в конкретном варианте осуществления изобретение относится к атикапранту или его фармацевтически приемлемой соли для применения, как описано в настоящем документе, где ангедония пациента снижается по меньшей мере на 40%, что измеряется изменением общего балла по сравнению с исходным уровнем по шкале ангедонии после 6 недель лечения атикапрантом, более конкретно ангедония пациента снижается в течение примерно от 3 недель до примерно 6 недель, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем. В

дополнительном конкретном варианте осуществления шкалой ангедонии является шкала удовольствия Снейта — Гамильтона (SHAPS). Таким образом, в конкретном варианте осуществления изобретение относится к применению, как описано в настоящем документе, при котором ангедония пациента снижается по меньшей мере на 40%, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем после 6 недель лечения при лечении атикапрантом, в частности ангедония пациента снижается в течение периода от примерно 3 недель до примерно 6 недель, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем. В дополнительном конкретном варианте осуществления изобретение относится к упаковке или фармацевтическому продукту, как описано в настоящем документе, причем ангедония пациента снижается по меньшей мере на 40%, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем через 6 недель при лечении атикапрантом, в частности ангедония пациента снижается в течение периода от примерно 3 недель до примерно 6 недель, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем.

Аспекты

[00106] Аспект 1. Способ лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, страдающего ангедонией, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли.

[00107] Аспект 2. Способ по аспекту 1, в котором у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантом до лечения атикапрантом.

[00108] Аспект 3. Способ по аспекту 2, в котором другая терапия антидепрессантами включает селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН) или их комбинацию.

[00109] Аспект 4. Способ по любому из предшествующих аспектов, дополнительно включающий дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов.

[00110] Аспект 5. Способ по аспекту 4, в котором один или более антидепрессантов представляют собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН) или их комбинацию.

[00111] Аспект 6. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором атикапрант представляет собой S-атикапрант или его фармацевтически приемлемую соль.

5 [00112] Аспект 7. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором эффективное количество атикапранта составляет от примерно 2 до примерно 35 мг.

[00113] Аспект 8. Способ по аспекту 7, в котором эффективное количество атикапранта составляет примерно 10 мг.

[00114] Аспект 9. Способ по аспекту 7, в котором эффективное количество атикапранта составляет примерно 5 мг.

10 [00115] Аспект 10. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором атикапрант вводят перорально.

[00116] Аспект 11. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором атикапрант вводят один раз в сутки.

15 [00117] Аспект 12. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором пациент имеет балл по шкале удовольствия Снейта — Гамильтона (SHAPS), равный 20 или выше.

[00118] Аспект 13. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором пациент имеет показатель SHAPS 22 или выше, 24 или выше, 26 или выше, 28 или выше, 30 или выше, 32 или выше, 34 или выше, 36 или выше или 38 или выше.

20 [00119] Аспект 14. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором пациент имеет показатель SHAPS, равный 38 или выше.

[00120] Аспект 15. Способ по любому из аспектов 1–11, в котором у пациента наблюдается умеренная ангедония.

25 [00121] Аспект 16. Способ по любому из аспектов 1–11, в котором у пациента наблюдается тяжелая ангедония.

[00122] Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором лечение улучшает симптомы депрессии и ангедонии у пациента.

[00123] Аспект 17. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором у пациента не наблюдается прибавки веса во время лечения атикапрантом.

30 [00124] Аспект 18. Способ по аспекту 17, в котором массу тела пациента оценивают на момент первоначального введения атикапранта.

[00125] Аспект 19. Способ по любому из предыдущих аспектов, в котором у пациента не наблюдается снижения сексуального функционирования во время лечения атикапрантом.

[00126] Аспект 20. Способ по аспекту 19, в котором сексуальное функционирование пациента оценивают во время первоначального введения атикапранта.

5 [00127] Аспект 21. Способ по аспекту 19 или 20, в котором сексуальное функционирование включает половое влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку, эрекцию, достижение оргазма или удовлетворенность оргазмом.

[00128] Аспект 22. Способ по любому из аспектов 19–21, в котором сексуальное функционирование оценивают по Аризонской шкале сексуального опыта (ASEX).

10 [00129] Аспект 23. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором ангедония пациента снижается по меньшей мере на 40%, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем после 6 недель лечения атикапрантом.

15 [00130] Аспект 24. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором ангедония пациента снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем.

[00131] Аспект 25. Способ по аспекту 23 или 24, в котором шкала ангедонии представляет собой шкалу оценки ангедонии Снейта — Гамильтона (SHAPS).

20 [00132] Аспект 26. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором введение атикапранта достигает максимальной концентрации (C_{\max}) атикапранта в плазме от около 20 до около 45 нг/мл.

[00133] Аспект 27. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором введение атикапранта достигает максимальной концентрации (C_{\max}) атикапранта в плазме от около 25 до около 35 нг/мл.

25 [00134] Аспект 28. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором введение атикапранта достигает максимальной концентрации (C_{\max}) атикапранта в плазме от примерно 30 до примерно 35 нг/мл.

30 [00135] Аспект 29. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении большого депрессивного расстройства у пациента-человека, страдающего ангедонией.

[00136] Аспект 30. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно аспекту 29, причем лечение включает введение эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли.

[00137] Аспект 31. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения согласно аспекту 29 или 30, причем у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения атикапрантом.

5 **[00138]** Аспект 32. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из аспектов 29–31, причем другая терапия антидепрессантами включает селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН) или их комбинацию.

10 **[00139]** Аспект 33. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–32, дополнительно включающего дополнительное лечение с помощью эффективного количества одного или более антидепрессантов.

15 **[00140]** Аспект 34. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–33, причем один или более антидепрессантов представляют собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН) или их комбинацию.

20 **[00141]** Аспект 35. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–34, причем атикапрант представляет собой S-атикапрант или его фармацевтически приемлемую соль.

[00142] Аспект 36. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–35, причем эффективное количество атикапранта составляет от примерно 2 до примерно 35 мг.

25 **[00143]** Аспект 37. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по аспекту 36, причем эффективное количество атикапранта составляет примерно 10 мг.

[00144] Аспект 38. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по аспекту 36, причем эффективное количество атикапранта составляет примерно 5 мг.

30 **[00145]** Аспект 39. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–38, причем атикапрант вводят перорально.

[00146] Аспект 40. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–39, причем атикапрант вводят один раз в день.

[00147] Аспект 41. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–40, причем показатель пациента по шкале Снейта — Гамильтона (SHAPS) составляет 20 или выше.

5 [00148] Аспект 42. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–40, причем показатель пациента по шкале SHAPS составляет 22 или выше, 24 или выше, 26 или выше, 28 или выше, 30 или выше, 32 или выше, 34 или выше, 36 или выше или 38 или выше.

10 [00149] Аспект 43. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–40, причем показатель пациента по шкале SHAPS составляет 38 или выше.

[00150] Аспект 44. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–43, причем у пациента наблюдается умеренная ангедония.

15 [00151] Аспект 45. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–43, причем у пациента наблюдается тяжелая ангедония.

[00152] Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–45, причем лечение улучшает симптомы депрессии и ангедонии у пациента.

20 [00153] Аспект 46. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–45, причем у пациента не наблюдается увеличения веса во время лечения атикапрантом.

25 [00154] Аспект 47. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по аспекту 46, причем массу тела пациента оценивают на момент первоначального введения атикапранта.

[00155] Аспект 48. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–47, причем у пациента не наблюдается снижения сексуального функционирования во время лечения атикапрантом.

30 [00156] Аспект 49. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по аспекту 48, причем сексуальное функционирование пациента оценивают во время первоначального введения атикапранта.

[00157] Аспект 50. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по аспекту 48 или 49, причем сексуальное функционирование включает

половое влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку, эрекцию, достижение оргазма или удовлетворенность оргазмом.

5 [00158] Аспект 51. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 48–50, причем сексуальное функционирование оценивается по Аризонской шкале сексуального опыта (ASEX).

[00159] Аспект 52. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–51, причем ангедония пациента снижается по меньшей мере на 40%, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем после 6 недель лечения атикапрантом.

10 [00160] Аспект 53. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–52, причем ангедония пациента снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем.

15 [00161] Аспект 54. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по аспекту 52 или 53, причем шкала ангедонии представляет собой шкалу оценки ангедонии Снайта — Гамильтона (SHAPS).

[00162] Аспект 55. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–54, причем атикапрант достигает максимальной концентрации (C_{\max}) атикапранта в плазме от около 20 до около 45 нг/мл.

20 [00163] Аспект 56. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–55, причем атикапрант достигает максимальной концентрации (C_{\max}) атикапранта в плазме от около 25 до около 35 нг/мл.

25 [00164] Аспект 57. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из аспектов 29–56, причем атикапрант достигает максимальной концентрации (C_{\max}) атикапранта в плазме от около 30 до около 35 нг/мл.

[00165] Аспект 58. Применение атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, страдающего ангедонией.

30 [00166] Аспект 59. Применение по аспекту 58, в котором лечение включает введение эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли.

[00167] Аспект 60. Применение по аспекту 58 или 59, при котором у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения атикапрантом.

[00168] Аспект 61. Применение по любому из аспектов 58–60, в котором другая терапия антидепрессантами включала селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН) или их комбинацию.

5 **[00169]** Аспект 62. Применение по любому из аспектов 58–61, дополнительно включающее дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов.

10 **[00170]** Аспект 63. Применение по любому из аспектов 58–62, в котором один или более антидепрессантов представляют собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН) или их комбинацию.

[00171] Аспект 64. Применение по любому из аспектов 58–63, в котором атикапрант представляет собой S-атикапрант или его фармацевтически приемлемую соль.

15 **[00172]** Аспект 65. Применение по аспекту 58–64, в котором количество атикапранта составляет от около 2 до около 35 мг.

[00173] Аспект 66. Применение по аспекту 65, в котором количество атикапранта составляет около 10 мг.

20 **[00174]** Аспект 67. Применение по аспекту 65, в котором количество атикапранта составляет около 5 мг.

[00175] Аспект 68. Применение по любому из аспектов 58–67, в котором атикапрант следует вводить перорально.

[00176] Аспект 69. Применение по любому из аспектов 58–68, в котором атикапрант следует вводить один раз в день.

25 **[00177]** Аспект 70. Применение по любому из аспектов 58–69, в котором показатель пациента по шкале Снейта — Гамильтона (SHAPS) составляет 20 или выше.

30 **[00178]** Аспект 71. Применение по любому из аспектов 58–69, в котором показатель пациента по шкале SHAPS составляет 22 или выше, 24 или выше, 26 или выше, 28 или выше, 30 или выше, 32 или выше, 34 или выше, 36 или выше или 38 или выше.

[00179] Аспект 72. Применение по любому из аспектов 58–69, в котором показатель пациента по шкале SHAPS составляет 38 или выше.

[00180] Аспект 73. Применение по любому из аспектов 58–72, в котором у пациента наблюдается умеренная ангедония.

[00181] Аспект 74. Применение по любому из аспектов 58–72, в котором у пациента наблюдается тяжелая ангедония.

[00182] Применение по любому из аспектов 58–72, в котором лечение улучшает симптомы депрессии и ангедонии у пациента. Аспект 75. Применение по любому из аспектов 58–74, в котором у пациента не наблюдается прибавки веса во время лечения атикапрантом.

[00183] Аспект 76. Применение по аспекту 75, в котором массу тела пациента оценивают на момент первоначального введения атикапранта.

[00184] Аспект 77. Применение по любому из аспектов 58–76, в котором у пациента не наблюдается снижения сексуального функционирования во время лечения атикапрантом.

[00185] Аспект 78. Применение по аспекту 77, в котором сексуальное функционирование пациента оценивают во время первоначального введения атикапранта.

[00186] Аспект 79. Применение по аспекту 77 или 78, в котором сексуальное функционирование включает половое влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку, эрекцию, достижение оргазма или удовлетворенность оргазмом.

[00187] Аспект 80. Применение по любому из аспектов 77–79, в котором сексуальное функционирование оценивают по Аризонской шкале сексуального опыта (ASEX).

[00188] Аспект 81. Применение по любому из аспектов 58–80, в котором ангедония пациента снижается по меньшей мере на 40%, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем после 6 недель лечения атикапрантом.

[00189] Аспект 82. Применение по любому из аспектов 58–81, в котором ангедония пациента снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется по изменению общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем.

[00190] Аспект 83. Применение по аспекту 81 или 82, в котором шкала ангедонии представляет собой шкалу оценки ангедонии Снейта — Гамильтона (SHAPS).

[00191] Аспект 84. Применение по любому из аспектов 58–83, в котором атикапрант достигает максимальной концентрации (C_{\max}) атикапранта в плазме от примерно 20 до примерно 45 нг/мл.

[00192] Аспект 85. Применение по любому из аспектов 58–84, в котором атикапрант достигает максимальной концентрации (C_{\max}) атикапранта в плазме от около 25 до около 35 нг/мл.

5 **[00193]** Аспект 86. Применение по любому из аспектов 58–85, в котором атикапрант достигает максимальной концентрации (C_{\max}) атикапранта в плазме от около 30 до около 35 нг/мл.

[00194] Следующие примеры приведены, чтобы помочь понять данное изобретение, и их не следует рассматривать как ограничивающие каким-либо образом данное изобретение, определяемое приведенной ниже формулой изобретения.

Сокращения

НЯ	Нежелательное явление
AESI	Нежелательные явления, представляющие особый интерес
ALKS	Алкермес
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
Анти-HEV (IgM)	Антитело к вирусу гепатита E (иммуноглобулин M)
ASEX	Аризонская шкала сексуального опыта
АСТ	Аспартаттрансаминаза
ATRQ	Анкета истории лечения антидепрессантами
ИМТ	Индекс массы тела
CBD	Каннабидиол
CERC	Церекор
CGI-S	Шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания
ДИ	Доверительный интервал
CPFQ	Опросник когнитивных функций и физического функционирования
C-SSRS	Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета
DCS	Стимуляция постоянным током
DSM-IV/5	Руководство по диагностике и статистическому учету психических расстройств 4/5-е издание
ЭКГ	Электрокардиограмма
EQ-5D-5L	Европейский опросник для оценки качества жизни по 5 направлениям, 5-уровневая шкала

eITT	Расширенная популяция «по намеченному лечению»
EOT	Завершение лечения
FAS	Полная выборка для анализа безопасности
FDA	Управление по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США
fITT	Полная популяция «по намеченному лечению»
FSH	Фолликулостимулирующий гормон
FT4	Свободный тироксин
G17	Гастрин-17
GAD	Генерализованное тревожное расстройство
GAD-7	Генерализированное тревожное расстройство, шкала из 7 пунктов
GI	Желудочно-кишечный
HAM-A HDRS-17	Шкала оценки депрессии Гамильтона
HAM-A6	Подшкала из 6 пунктов из HAM-A
HPA	Гипоталамус, гипофиз, надпочечники
HP IgG	Антитела IgG к хеликобактеру
KOP	Каппа-опиоидный рецептор
KSS	Каролинская шкала сонливости
MНК	Метод наименьших квадратов
MADRS	Шкала оценки депрессии Монтомери — Асберга
MAOI	Ингибитор моноаминоксидазы
МДМА	Метилендиоксиметамфетамин
MCI	Легкое нарушение когнитивных функций
БДР	Большое депрессивное расстройство
MDE	Максимально требуемое среднее воздействие
MedDRA	Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности
MINI	Краткое международное нейропсихиатрическое интервью
MMRM	Модель смешанных эффектов для повторяющихся измерений
НПВС	Нестероидное противовоспалительное лекарственное средство
PCP	Фенциклидин
PGI	Пепсиноген I
PGII	Пепсиноген II

PGI-S	Общая оценка тяжести заболевания пациентом
ФК	Фармакокинетика
PPI	Ингибитор протонной помпы
PRO	Результат, сообщаемый пациентом
PWC-20	Врачебный тест по синдрому отмены, шкала из 20 пунктов
1 р/день	Один раз на день
SAMe	S-аденозил метионин
SCID-CT	Структурированное клиническое интервью по клиническим исследованиям расстройств I оси DSM-5
SATE	Шкала самооценки опыта лечения
CO	Стандартное отклонение
ДСН	Шкала нетрудоспособности Шихана
SHAPS	Шкала оценки ангедонии Снайта — Гамильтона
SIGH-A	Структурированное руководство по проведению интервью по шкале тревожности Гамильтона
SIGMA	Руководство по структурированному интервью для MADRS
SMDDS	Шкала симптомов большого депрессивного расстройства
ИОЗСН	Ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина
СИОЗС	Селективный ингибитор обратного захвата серотонина
ТЗ	Тироксин/трийодтиронин
НЯВЛ	Возникшие в процессе лечения неблагоприятные явления
TMS	Транскраниальная магнитная стимуляция
ТТГ	Гормон стимуляции щитовидной железы
ВГН	Верхняя граница нормы
WOCBP	Женщины с детородным потенциалом

[00195] Пример 1

[00196] Это было многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование с участием пациентов с БДР, у которых наблюдался неадекватный ответ на лечение СИОЗС/ИОЗСН. Атикапрант оценивался как дополнительная терапия; следовательно, подходящие субъекты продолжали получать лечение СИОЗС/ИОЗСН без изменений на протяжении всего исследования. По меньшей мере 50% набранных субъектов должны были страдать ангедонией (по общему баллу SHAPS ≥ 20).

[00197] А. Цели

[00198] Основная цель заключалась в том, чтобы оценить эффективность атикапранта по сравнению с плацебо при его назначении в качестве дополнительного лечения у субъектов с БДР, частично реагирующих на лечение СИОЗС/ИОЗСН, с точки зрения уменьшения симптомов депрессии, что оценивалось изменением по шкале MADRS по сравнению с исходным уровнем у пациентов, не ответивших на лечение, в течение вводного периода приема плацебо.

[00199] Второстепенные цели:

i. Оценить эффективность атикапранта по сравнению с плацебо при его назначении в качестве дополнительного лечения у субъектов с БДР, частично реагирующих на лечение СИОЗС/ИОЗСН, с точки зрения уменьшения симптомов депрессии, что оценивалось изменением по шкале MADRS по сравнению с исходным уровнем, как у ответивших, так и у неответивших на лечение пациентов в течение вводного периода приема плацебо.

ii. Изучить общую безопасность и переносимость дополнительного лечения атикапрантом у пациентов с БДР при использовании в сочетании с СИОЗС или ИОЗСН.

iii. Изучить влияние атикапранта по сравнению с плацебо на ангедонию, связанную с депрессией, по оценке SHAPS.

iv. Исследовать влияние атикапранта на симптомы депрессии с использованием шкалы общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S), шкалы симптомов большого депрессивного расстройства (SMDDS), сообщаемых пациентами, и шкалы самооценки опыта лечения (SATE).

v. Изучить влияние атикапранта на симптомы тревожности с использованием шкалы HAM-A и на основные симптомы тревожности с использованием подшкалы HAM-A₆.

vi. Оценить ФК атикапранта в плазме у пациентов с БДР и изучить ее связь с параметрами эффективности и безопасности.

[00200] Второстепенные исследовательские цели включают:

i. Изучение влияния атикапранта на аспекты когнитивных и исполнительных функций с помощью CPFQ.

ii. Изучение биомаркеров, связанных с настроением (включая, помимо прочего, факторы роста, маркеры оси НРА, активацию иммунной системы, метаболические маркеры), и генетических/эпигенетических вариаций, которые

могут быть связаны с клиническим ответом, отсутствием ответа или параметрами безопасности и переносимости атикапранта.

[00201] В. План исследования

5 **[00202]** Для каждого субъекта исследование состояло из двух фаз: фазы скрининга продолжительностью до 5 недель и фазы двойного слепого лечения продолжительностью 11 недель. См. фиг. 1.

10 **[00203]** Субъекты с БДР, которым было начато лечение разрешенными СИОЗС/ИОЗСН и у которых наблюдался неадекватный или лишь частичный ответ на это лечение, были подвергнуты скринингу. Оценки включают MINI, анкету истории лечения антидепрессантами (TRQ) и MADRS.

15 **[00204]** Фаза лечения состояла из 3 периодов. Вводный период плацебо скрытой продолжительности, после которого субъекты переходили в период двойного слепого лечения, когда им случайным образом назначали 10 мг атикапранта (две капсулы по 5 мг) или продолжали назначение плацебо в течение 6 недель. Каждая капсула
20 содержала атикапрант (5 мг), микрокристаллическую целлюлозу (94,95 мг) и стеарат магния (0,05 мг) в твердой желатиновой капсуле. Субъекты, завершившие период лечения, вошли в период отмены и получали плацебо в течение оставшегося времени фазы лечения. Общая продолжительность исследования для каждого субъекта составила примерно 16 недель. Было 11 плановых посещений, включая скрининг.
25 Общая блок-схема представлена на Фиг. 1.

[00205] Субъектов проверяли в течение от 35 до 2 дней до дня 1, чтобы убедиться в их соответствии критериям включения и исключения. Симптомы депрессии оценивались с использованием руководства по структурированному интервью MADRS.

[00206] Фаза двойного слепого лечения

25 **[00207]** Продолжительность фазы двойного слепого лечения составила 11 недель, разделенных на 3 периода. Субъект получал лекарственный препарат после завершения визита в день 1. Первая доза принималась дома в день 2. Все лекарства принимались натощак. При визитах 3, 4 и 5 субъекты были повторно рандомизированы в слепом режиме на время вводного периода плацебо. В ходе двойной слепой фазы испытуемые
30 посещали центр амбулаторно каждые 1–2 недели. См. таблицу 1.

Таблица 1. Расписание времени и событий (TES)

Фаза	Скрининг		^a Фаза двойного слепого лечения								^b 11 или EW	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Номер визита												
Неделя (завершение)	от -5 до 0	0	1	2	3	4	6	7	8	9	11	
День	от -35 до -2	1	8	15	22	29	43	50	57	64	78	
Оценки безопасности												
Физическое и неврологическое исследование	X	X					X					X
ASEX		X			X	X	X			X		X
KSS		X			X	X	X			X		X
Суицидальные мысли/поведение по C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Дозирование												
Рандомизация		X	X	X	X							
Получение нового лекарства		X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Лекарственный препарат для перорального применения ^d						День 2 до дня 78 включительно ^e						
Прием пищи после введения дозы		X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹
Клинические оценки												
Руководство по структурированному интервью MADRS	X ^j	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Руководство по структурированному интервью SIGH-A		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-S		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SMDDS		X			X	X	X			X		
CPFQ		X			X	X	X			X		
SHAPS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SATE ^k						один раз в неделю в домашних условиях						
Информация о субъекте												

на данный момент

Оценка вовлеченности субъекта ^k	X	до 3 раз, когда дома
Нежелательные явления		непрерывные
Сопутствующие лекарственные препараты		непрерывные

EW — досрочное прекращение участия; a. Визиты должны осуществляться в диапазоне ± 3 дня от запланированного дня (на основе визита 2, а не на основе предыдущего визита). b. Если субъект прекращает лечение до окончания двойной слепой фазы лечения, должен быть выполнен визит досрочного прекращения участия. d. Дома: натошак. В дни посещения клиники: используйте блистеры, выданные во время предыдущего визита. Натошак после завершения оценки перед использованием препарата. e. Если визит 11 запланирован не позднее, чем через 3 дня, продолжайте прием препарата. j. Во время первого скринингового визита и по телефону не позднее, чем за 4 дня до второго визита, если между показателем MADRS при скрининге и визитом 2 прошло 2 недели или более. k. С использованием приложения Q1.6 на смартфоне субъекта. l. Завтрак, обед или ужин после приема препарата в исследовательском центре.

[00208] *Вводный период:* Субъекты, успешно прошедшие базовое обследование в клиническом центре/отделении, получали плацебо в течение всего вводного периода.

[00209] *Период лечения:* В конце вводного периода как пациенты, ответившие на плацебо, так и те, кто не ответил на плацебо, были рандомизированы для получения либо плацебо, либо 10 мг атикапранта в соотношении 1 : 1 в течение 6 недель. Субъекты не знали точного времени рандомизации, критерия ответа и назначения лекарственного лечения для каждого субъекта.

[00210] *Период отмены:* Субъектов, которые завершили период двойного слепого лечения до конца недели 11, включали в период отмены, где они получали плацебо в течение оставшегося периода фазы лечения.

[00211] С. Способ применения и дозы

[00212] Атикапрант поставлялся в виде капсул по 5 мг. Плацебо поставлялось в виде соответствующих капсул. Все субъекты принимали по 2 капсулы один раз в день. Капсулы принимали ежедневно со 2-го дня по 78-й день натошак, запивая небольшим количеством воды (натошак в течение как минимум 4 часов перед приемом дозы). Лекарства принимали перед завтраком. Если субъект забыл принять лекарство перед завтраком, это делалось перед следующим приемом пищи, самое позднее к ужину того же дня. Если субъект вспоминал позже, чем ужин, доза этого дня пропускалась и субъект принимал дозу перед завтраком следующего дня.

[00213] Если визит 11 был запланирован не ранее, чем через 3 дня, субъект продолжал принимать лекарство до визита 11.

5 [00214] Капсулы проглатывали целиком, а не разжевывали, разделяли, растворяли или измельчали. После приема лекарства субъекты не ели и не пили в течение как минимум 30 минут.

[00215] Первую дозу принимали натощак на 2-й день двойной слепой фазы. Доза препарата составила:

- 10 мг атикапранта: 2 капсулы атикапранта по 5 мг
- Плацебо: 2 капсулы плацебо.

10 [00216] Доза препарата была скорректирована по мере необходимости до 5 мг один раз в день на основании результатов оценки в слепом режиме. Когда было принято решение о снижении дозы, это относилось только к новым субъектам, и доза лекарства составляла:

- 5 мг атикапранта: 1 капсула 5 мг атикапранта
- Плацебо: 1 капсула плацебо.

15 [00217] В настоящем документе расширенная выборка для анализа eITT определяется как все зарегистрированные пациенты, не ответившие на плацебо, которые были рандомизированы в период лечения, получили по крайней мере одну дозу исследуемого лекарства в период лечения и имели по меньшей мере одну оценку после исходного уровня по шкале MADRS в течение периода лечения. Аналогичным образом, полная выборка для анализа fITT определяется как все включенные субъекты, которые были рандомизированы в период лечения, получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата в период лечения и имеют по меньшей мере одну оценку после исходного уровня по шкале MADRS в течение периода лечения.

20 [00218] **D. Клинические оценки**

[00219] (i) Депрессия Шкала оценки депрессии Монтгомери — Асберга (MADRS), шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S), шкала симптомов большого депрессивного расстройства (SMDDS) и шкала самооценки опыта лечения (SATE)

30 [00220] (ii) Ангедония: Шкала оценки ангедонии Снайта — Гамильтона (SHAPS)

[00221] (iii) Тревожность: Структурированное руководство по проведению интервью по шкале тревожности Гамильтона (SIGH-A) и HAM-A6

[00222] (iv) Влияние на когнитивные функции: Опросник когнитивных функций и физического функционирования (CPFQ)

[00223] (v) Оценка безопасности

[00224] Была проведена стандартная оценка безопасности, включая физическое и неврологическое обследование, определение жизненно важных функций, ЭКГ в 12 отведениях, биохимический анализ, гематологическое исследование и анализ мочи. На основании наблюдений жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта в предыдущих исследованиях к панели клинических лабораторных исследований была добавлена панель, включающая PGI, PGII, G17 и Hp IgG, для проверки состояния слизистой оболочки желудка.

[00225] (vi) Суицидальная идеация: C-SSRS

10 [00226] (vii) Диагностика: CPFQ

[00227] (viii) Центральный сомногенный эффект: Каролинская шкала сонливости

[00228] (ix) Половая дисфункция ASEX

[00229] **Е. Популяции пациентов**

[00230] Из 184 субъектов 169 были рандомизированы в период лечения и включены в группу безопасности, а 166 субъектов были включены в полную популяцию ИТТ. Из 166 субъектов в полной популяции ИТТ у 121 (73%) наблюдалось отсутствие ответа на плацебо во вводной фазе (расширенная популяция ИТТ), у остальных 45 (27%) наблюдался ответ на плацебо во вводной фазе. Из 121 субъекта обогащенной популяции 112 (92,6%) были белыми и 84 (69,4%) — женщинами. Средний возраст составлял 41,6 лет, в диапазоне от 19 до 64 лет. У всех субъектов наблюдалась ангедония (определяемая как общий балл по SHAPS, равный ≥ 20) на исходном уровне лечения. Высокий уровень ангедонии (определяемый по общему баллу SHAPS, равному ≥ 38) наблюдался у 43,8% испытуемых. В целом группы лечения были аналогичными в отношении исходных характеристик. Демографические данные субъектов популяции eИТТ и анализа безопасности представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Сводные данные о демографических и исходных характеристиках; полный анализ безопасности

	Плацебо (N = 84)	Атикапрант 10 мг (N = 85)	Всего (N = 169)
Возраст (лет)			
N	84	85	169
Среднее (СО)	42,1 (12,54)	43,0 (12,81)	42,6 (12,65)
Медиана	43,5	43,0	43,0
Диапазон	(19; 64)	(21; 64)	(19; 64)

Пол

N	84	85	169
Женщины	62 (73,8%)	60 (70,6%)	122 (72,2%)
Мужчины	22 (26,2%)	25 (29,4%)	47 (27,8%)

Раса

N	84	85	169
Американские индейцы или аборигены Аляски	1 (1,2%)	0	1 (0,6%)
Азиаты	2 (2,4%)	2 (2,4%)	4 (2,4%)
Темнокожие или афроамериканцы	2 (2,4%)	5 (5,9%)	7 (4,1%)
Европеиды	79 (94,0%)	78 (91,8%)	157 (92,9%)

Этническая принадлежность

N	84	85	169
Испанцы или латиноамериканцы	10 (11,9%)	13 (15,3%)	23 (13,6%)
Не испанцы или латиноамериканцы	74 (88,1%)	72 (84,7%)	146 (86,4%)

Страна

N	84	85	169
Германия	4 (4,8%)	5 (5,9%)	9 (5,3%)
Молдова	15 (17,9%)	14 (16,5%)	29 (17,2%)
Россия	25 (29,8%)	21 (24,7%)	46 (27,2%)
Украина	9 (10,7%)	7 (8,2%)	16 (9,5%)
Великобритания	10 (11,9%)	15 (17,6%)	25 (14,8%)
США	21 (25,0%)	23 (27,1%)	44 (26,0%)

Исходный рост (см)

N	84	85	169
Среднее (СО)	167,4 (7,91)	168,2 (8,64)	167,8 (8,27)
Медиана	167,5	167,6	167,6
Диапазон	(150; 183)	(152; 195)	(150; 195)

Исходная масса (кг)

N	84	85	169
Среднее (СО)	76,2 (14,73)	78,7 (15,23)	77,4 (14,99)
Медиана	75,3	78,9	77,1
Диапазон	(47; 116)	(42; 119)	(42; 119)

Исходный ИМТ (кг/м²)

N	84	85	169
Среднее (СО)	27,2 (4,92)	27,7 (4,56)	27,5 (4,73)
Медиана	26,6	28,1	27,6
Диапазон	(19; 35)	(18; 35)	(18; 35)

Наличие ангедонии на исходном уровне

N	84	85	169
Нет	0	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Да	84 (100,0%)	84 (98,8%)	168 (99,4%)
Статус ответа в водный период			
N	84	85	169
Нет	62 (73,8%)	62 (72,9%)	124 (73,4%)
Да	22 (26,2%)	23 (27,1%)	45 (26,6%)

Таблица 3. Сводные данные о демографических и исходных характеристиках; eITT

	Плацебо (N = 61)	Атикапрант 10 мг (N = 60)	Всего (N = 121)
Возраст (лет)			
N	61	60	121
Среднее (CO)	41,6 (12,34)	41,6 (12,78)	41,6 (12,51)
Медиана	43,0	40,5	42,0
Диапазон	(19; 64)	(21; 64)	(19; 64)
Пол			
N	61	60	121
Женщины	42 (68,9%)	42 (70,0%)	84 (69,4%)
Мужчины	19 (31,1%)	18 (30,0%)	37 (30,6%)
Раса			
N	61	60	121
Американские индейцы или аборигены Аляски	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)
Азиаты	2 (3,3%)	1 (1,7%)	3 (2,5%)
Темнокожие или афроамериканцы	2 (3,3%)	3 (5,0%)	5 (4,1%)
Европеоиды	56 (91,8%)	56 (93,3%)	112 (92,6%)
Этническая принадлежность			
N	61	60	121
Испанцы или латиноамериканцы	3 (4,9%)	7 (11,7%)	10 (8,3%)
Не испанцы или латиноамериканцы	58 (95,1%)	53 (88,3%)	111 (91,7%)
Страна			
N	61	60	121
Германия	4 (6,6%)	4 (6,7%)	8 (6,6%)
Молдова	15 (24,6%)	14 (23,3%)	29 (24,0%)
Россия	19 (31,1%)	18 (30,0%)	37 (30,6%)
Украина	7 (11,5%)	5 (8,3%)	12 (9,9%)
Великобритания	6 (9,8%)	10 (16,7%)	16 (13,2%)
США	10 (16,4%)	9 (15,0%)	19 (15,7%)

Исходный рост (см)

N	61	60	121
Среднее (СО)	168,1 (8,19)	167,3 (8,10)	167,7 (8,13)
Медиана	168,0	166,3	167,0
Диапазон	(151; 183)	(152; 186)	(151; 186)

Исходная масса (кг)

N	61	60	121
Среднее (СО)	74,7 (14,19)	76,8 (15,12)	75,7 (14,63)
Медиана	74,2	77,1	75,6
Диапазон	(47; 116)	(42; 119)	(42; 119)

Исходный ИМТ (кг/м²)

N	61	60	121
Среднее (СО)	26,4 (4,67)	27,3 (4,36)	26,9 (4,52)
Медиана	25,7	27,8	26,7
Диапазон	(19; 35)	(18; 35)	(18; 35)

Наличие ангедонии на исходном уровне

N	61	60	121
Нет	0	0	0
Да	61 (100,0%)	60 (100,0%)	121 (100,0%)

Статус ответа в водный период

N	61	60	121
Нет	61 (100,0%)	60 (100,0%)	121 (100,0%)
Да	0	0	0

[00231] Е. Оценка эффективности

[00232] В конце вводного периода статус ответа субъектов оценивали в соответствии с критериями двойного слепого ответа, основанными на снижении MADRS по сравнению с исходным уровнем. Как пациенты, ответившие на лечение плацебо, во водном периоде, так и те, кто не ответил на плацебо, были рандомизированы в соотношении 1 : 1 либо в группу атикапранта, либо в группу плацебо на период лечения. Рандомизация была стратифицирована по статусу исходного ответа (пациенты, не ответившие на лечение: снижение на < 30% общего балла MADRS по сравнению с исходным уровнем в конце вводного периода по сравнению с пациентами, ответившими на лечение: снижение на \geq 30% по сравнению с исходным уровнем в конце вводного периода) и наличием/отсутствием ангедонии (наличие определяется как общий балл SHAPS, равный \geq 20).

[00233] Продолжительность лечения. Исследование состояло из двух периодов: фазы скрининга продолжительностью до 5 недель и фазы двойного слепого лечения

продолжительностью 11 недель. Фаза двойного слепого лечения исследования состояла из 3 периодов. Первый период представлял собой вводный период приема плацебо в течение 3 недель, после чего субъекты вступали в период лечения, когда им случайным образом назначали атикапрант или продолжение приема плацебо в течение 6 недель.

5 Субъекты, успешно завершившие период лечения, получали плацебо в течение 2-недельного периода отмены, то есть периода 3. Общая продолжительность исследования для каждого субъекта составила примерно 16 недель.

10 **[00234] Основная выборка для анализа эффективности.** Анализ эффективности основан на популяции eITT, определенной как все зарегистрированные пациенты, не ответившие на плацебо, которые были рандомизированы в период лечения, получили по крайней мере одну дозу лекарства и прошли по крайней мере одну оценку MADRS после исходного уровня в течение периода лечения. Основная выборка для анализа используется для оценки всех конечных точек эффективности.

15 **[00235] Дополнительная выборка для анализа эффективности.** Дополнительная выборка для анализа представляет собой популяцию fITT, определенную как все включенные в исследование субъекты, которые были рандомизированы в период лечения, получили по крайней мере одну дозу лекарства и прошли по крайней мере одну оценку MADRS после исходного уровня в течение периода лечения. Дополнительная выборка для анализа используется для всех конечных точек

20 эффективности для изучения эффекта в общей популяции, что может быть полезно для планирования последующих исследований в программе разработки.

[00236] Выборка для анализа безопасности. Оценка безопасности основана на полной выборке для анализа безопасности, определяемой как все включенные в исследование субъекты, получившие хотя бы одну дозу лекарства в период лечения.

25 **[00237]** Конечные точки эффективности были представлены как для eITT, так и для fITT.

[00238] Уровень значимости. Анализ первичной конечной точки эффективности проводился при уровне значимости 0,20 (односторонний). Анализ вторичных конечных точек эффективности проводился при уровне значимости 0,20 (двусторонний). Никаких

30 корректировок для множественных сравнений не проводилось.

[00239] F. Результаты

[00240] (i) Первичная конечная точка. Изменение общего балла MADRS по сравнению с исходным уровнем лечения на 6-й неделе лечения у пациентов, не ответивших на лечение в течение вводного периода плацебо

[00241] Расширенная выборка для анализа ITT

[00242] Средняя (СО) общая оценка MADRS на исходном уровне лечения составила 29,0 (4,61) в диапазоне от 19 до 41. См. Фиг. 2. Среднее изменение общей оценки MADRS по сравнению с исходным уровнем лечения (СО) на 6-й неделе лечения составило -10,2 (8,44) для атикапранта и -8,2 (8,53) для плацебо. Наблюдаемый размер эффекта составил 0,23. См. таблицы 4–6 и Фиг. 6.

Таблица 4. Сводные данные базовых психиатрических рейтинговых шкал в начале вводного периода и периода лечения; выборка для анализа eITT

	Общая оценка по шкале MADRS			Общая оценка по шкале SHAPS		
	N	Среднее (СО)	Медианное значение (диапазон)	N	Среднее (СО)	Медианное значение (диапазон)
Вводный период, исходный уровень						
Плацебо	61	33,4 (4,25)	34,0 (26; 42)	61	38,0 (6,28)	38,0 (22; 55)
атикапрант	60	32,5 (4,18)	32,0 (25; 45)	60	38,3 (5,66)	38,0 (21; 53)
Всего	121	32,9 (4,22)	33,0 (25; 45)	121	38,1 (5,96)	38,0 (21; 55)
Период лечения, исходный уровень						
Плацебо	61	29,2 (5,47)	29,0 (19; 41)	61	36,8 (5,75)	37,0 (23; 50)
атикапрант	60	28,7 (3,58)	28,5 (21; 36)	60	36,4 (5,16)	36,5 (20; 49)
Всего	121	29,0 (4,61)	29,0 (19; 41)	121	36,6 (5,45)	37,0 (20; 50)

Таблица 5. Общая оценка по шкале MADRS: средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения; выборка для анализа eITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее изменение по сравнению с исх. уровнем (СО)	Среднее изменение по сравнению с плацебо (общее СО)	90% ДИ для среднего изменения по сравнению с плацебо	Размер эффекта
Неделя лечения 1					
Плацебо	61	-2,2 (3,73)			
атикапрант	60	-3,3 (5,21)	-1,1 (4,52)	[-2,4, 0,3]	-0,24
Неделя лечения 3					
Плацебо	59	-4,3 (5,99)			
атикапрант	59	-5,7 (6,38)	-1,4 (6,18)	[-3,3, 0,5]	-0,22
Неделя лечения 4					
Плацебо	60	-6,4 (6,66)			
атикапрант	57	-7,3 (7,35)	-0,9 (7,00)	[-3,1, 1,2]	-0,14

Неделя лечения 5

Плацебо	60	-7,4 (7,15)				
атикапрант	55	-8,4 (7,36)	-1,1 (7,25)	[-3,3, 1,2]		-0,14

Неделя лечения 6

Плацебо	59	-8,2 (8,53)				
атикапрант	59	-10,2 (8,44)	-2,0 (8,49)	[-4,6, 0,6]		-0,23

Отрицательное изменение относительно исходного уровня указывает на улучшение. Отрицательное изменение по сравнению с плацебо указывает на благоприятный эффект атикапранта. Отрицательный размер эффекта указывает на благоприятный эффект атикапранта. Положительный размер эффекта указывает на благоприятный эффект плацебо.

Таблица 6. Общая оценка по шкале MADRS: результаты MMRM — средние значения, рассчитанные МНК, и сравнение с плацебо; выборка для анализа eITT

Период лечения, N анализируемый визит	Среднее (СО)	Среднее (СО)	Средние значения, рассчитанные методом МНК (СО)	Разница средних значений, рассчитанных МНК (СО) \ лечение плацебо	60% ДИ разницы	р- значение ^a	
Неделя лечения 1							
Плацебо	61	26,9 (6,77)	-2,2 (3,73)	-2,0 (0,92)			
атикапрант	60	25,4 (5,93)	-3,3 (5,21)	-3,2 (0,93)	-1,2 (1,24)	[-2,28, - 0,19]	0,1604
Неделя лечения 3							
Плацебо	59	24,8 (8,25)	-4,3 (5,99)	-4,2 (0,92)			
атикапрант	59	23,1 (6,58)	-5,7 (6,38)	-5,6 (0,93)	-1,5 (1,25)	[-2,55, - 0,44]	0,1159
Неделя лечения 4							
Плацебо	60	22,7 (9,10)	-6,4 (6,66)	-6,2 (0,92)			
атикапрант	57	21,5 (7,49)	-7,3 (7,35)	-7,3 (0,93)	-1,1 (1,25)	[-2,19, - 0,09]	0,1811
Неделя лечения 5							
Плацебо	60	21,7 (9,54)	-7,4 (7,15)	-7,2 (0,92)			
атикапрант	55	20,5 (7,44)	-8,4 (7,36)	-8,7 (0,94)	-1,5 (1,25)	[-2,60, - 0,48]	0,1103
Неделя лечения 6							
Плацебо	59	20,9 (10,54)	-8,2 (8,53)	-8,0 (0,92)			

атикапрант 59 18,6 (8,14) -10,2 (8,44) -10,1 (0,93) -2,1 (1,25) [-3,20, - 0,0443
1,09]

^a Односторонний критерий на отсутствие различий между лечениями по модели MMRM с субъектом в качестве случайного эффекта; страна, лечение, время и взаимодействие между этапами лечения как факторы; и общая оценка MADRS на исх. уровне как непрерывная ковариата. Была использована дисперсионно-ковариационная матрица AR(1).

[00243] На основе результатов модели MMRM с субъектом в качестве случайного эффекта; страна, лечение, время и взаимодействие между этапами лечения как факторы; и общий балл MADRS на исходном уровне как непрерывная ковариата. Значительный положительный сигнал эффективности был обнаружен для атикапранта по сравнению с плацебо при одностороннем уровне значимости 0,20. Расчетная средняя разница по МНК на 6-й неделе лечения между атикапрантом и плацебо составила -2,1 с верхним пределом 80% одностороннего ДИ -1,09. Соответствующее значение p составило 0,044. Эффект лечения был выше в группе fITT, чем в группе eITT: -3,1 с верхним пределом 80% одностороннего ДИ -2,2 ($p = 0,002$). Размер эффекта составил 0,36 и 0,23 соответственно. См. Фиг. 2 и 3.

[00244] Полная выборка для анализа ITT

[00245] Средняя (СО) общая оценка MADRS на исходном уровне лечения составила 25,3 (7,86) в диапазоне от 0 до 41. См. Фиг. 7А и 7Б. Средние изменения общей оценки MADRS по сравнению с исходным уровнем лечения на 6-й неделе лечения для fITT были меньше, чем для eITT: -9,7 (8,02) для атикапранта и -6,6 (8,57) для плацебо. Наблюдаемый размер эффекта составил 0,36. Эти результаты иллюстрируют статистическое превосходство над плацебо с продолжительностью эффекта, причем наибольшая разница наблюдается на 6 неделе. См. таблицу 7.

Таблица 7. Сводные данные базовых психиатрических рейтинговых шкал в начале вводного периода и периода лечения; выборка для анализа fITT

	Общая оценка по шкале MADRS			Общая оценка по шкале SHAPS		
	N	Среднее (СО)	Медианное значение (диапазон)	N	Среднее (СО)	Медианное значение (диапазон)
Вводный период, исходный уровень						
Плацебо	83	32,8 (4,25)	33,0 (26; 42)	83	37,8 (6,01)	38,0 (22; 55)
атикапрант	83	32,4 (4,27)	32,0 (21; 45)	83	37,3 (6,23)	38,0 (14; 53)
Всего	166	32,6 (4,25)	32,0 (21; 45)	166	37,6 (6,11)	38,0 (14; 55)
Период лечения, исходный уровень						
Плацебо	83	25,7 (7,73)	26,0 (10; 41)	83	36,3 (5,44)	36,0 (23; 50)

атикапрант	83	24,8 (8,02)	27,0 (0; 36)	83	35,0 (5,85)	36,0 (14; 49)
Всего	166	25,3 (7,86)	26,5 (0; 41)	166	35,6 (5,67)	36,0 (14; 50)

[00246] Также был обнаружен значительный эффект атикапранта по сравнению с плацебо в популяции fITT. Расчетное средняя разница по МНК на 6-й неделе лечения между атикапрантом и плацебо составила -3,1 при 80% верхнем пределе одностороннего ДИ -2,21. Соответствующее значение p составило 0,002. См. таблицы 8–9 и Фиг. 3.

Таблица 8. Общая оценка по шкале MADRS: результаты MMRM — средние значения, рассчитанные МНК, и сравнение с плацебо; выборка для анализа fITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее (CO)	Среднее (CO)	Изменение относительно исходного уровня			
				Среднее, рассчитанные МНК (CO)	Разница средних, рассчитанных МНК (CO) \ лечение плацебо	60% ДИ разницы	p-значение ^a
Неделя лечения 1							
Плацебо	83	24,0 (8,12)	-1,8 (4,00)	-1,7 (0,78)			
атикапрант	83	21,7 (8,78)	-3,1 (4,81)	-3,2 (0,77)	-1,6 (1,03)	[-2,44, -0,70]	0,0653
Неделя лечения 3							
Плацебо	81	22,2 (9,28)	-3,4 (6,50)	-3,4 (0,78)			
атикапрант	80	20,0 (8,53)	-5,1 (6,74)	-5,2 (0,78)	-1,9 (1,04)	[-2,74, -0,99]	0,0368
Неделя лечения 4							
Плацебо	82	20,8 (9,24)	-4,9 (7,02)	-4,8 (0,78)			
атикапрант	78	17,9 (9,32)	-7,2 (7,02)	-7,3 (0,78)	-2,5 (1,04)	[-3,34, -1,59]	0,0093
Неделя лечения 5							
Плацебо	82	19,2 (9,89)	-6,4 (7,16)	-6,3 (0,78)			
атикапрант	76	16,7 (9,47)	-8,3 (7,48)	-8,7 (0,78)	-2,4 (1,05)	[-3,24, -1,47]	0,0125
Неделя лечения 6							
Плацебо	81	19,0	-6,6	-6,5 (0,78)			

		(10,35)	(8,57)				
атикапрант	77	15,9	-9,7	-9,6 (0,79)	-3,1 (1,05)	[-3,97, -2,21]	0,0017
		(9,09)	(8,02)				

^a Односторонний критерий на отсутствие различий между лечениями по модели MMRM с субъектом в качестве случайного эффекта; страна, лечение, время и взаимодействие между этапами лечения как факторы; и общая оценка MADRS на исх. уровне как непрерывная ковариата. Была использована дисперсионно-ковариационная матрица AR(1).

Таблица 9. Общий балл по MADRS (шкала оценки депрессии Монтгомери — Асберга): средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения; выборка для анализа fITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее изменение по сравнению с плацебо (общее CO)	90% ДИ для среднего изменения по сравнению с плацебо	Размер эффекта
Неделя лечения 1				
Плацебо	83			
атикапрант	83	-1,3 (4,43)	[-2,4, -0,2]	-0,29
Неделя лечения 3				
Плацебо	81			
атикапрант	80	-1,7 (6,62)	[-3,4, 0,0]	-0,26
Неделя лечения 4				
Плацебо	82			
атикапрант	78	-2,3 (7,02)	[-4,1, -0,4]	-0,32
Неделя лечения 5				
Плацебо	82			
атикапрант	76	-1,9 (7,31)	[-3,9, -0,0]	-0,26
Неделя лечения 6				
Плацебо	81			
атикапрант	77	-3,0 (8,31)	[-5,2, -0,8]	-0,36

Отрицательное изменение относительно исходного уровня указывает на улучшение. Отрицательное изменение по сравнению с плацебо указывает на благоприятный эффект атикапранта. Отрицательный размер эффекта указывает на благоприятный эффект атикапранта. Положительный размер эффекта указывает на благоприятный эффект плацебо.

[00247] Влияние COVID-19 на первичную оценку эффективности

[00248] Дополнительный анализ проводился с использованием той же модели MMRM, которая описана для первичного анализа всех данных, собранных до 15 марта 2020 года (предполагаемая дата введения ограничений из-за COVID-19 в большинстве

стран, участвующих в исследовании). У 17% субъектов в группе fITT и у 19% в популяции eITT хотя бы один из показателей MADRS был исключен из модели из-за воздействия COVID-19. Результаты анализа подтвердили результаты первичного анализа эффективности как в популяциях eITT, так и в популяциях fITT. Оценка разницы средних значений, рассчитанных МНК, составила –3,0 (верхний предел 80% одностороннего ДИ –1,88) для eITT и –3,4 (верхний предел 80% одностороннего ДИ –2,51) для fITT.

[00249] (ii) Вторичные конечные точки

[00250] Частота ремиссий по шкале MADRS в течение периода лечения

[00251] На 6-й неделе лечения процент субъектов с ремиссией по MADRS (общий балл MADRS ≤ 10) в популяции eITT составлял 16,9% для атикапранта и 16,9% для плацебо. Частота ремиссий на 6-й неделе лечения в популяции fITT составила 31,2% для атикапранта и 22,2% для плацебо. Для обеих популяций (eITT и fITT) на 6-й неделе лечения с использованием критерия хи-квадрат не было обнаружено существенных различий в лечении (двусторонний $p = 0,999$ и $p = 0,203$ соответственно). См. Фиг. 8 и 9.

[00252] Частота ответов по MADRS (улучшение не менее 30%) за период лечения

[00253] Процент субъектов с улучшением общей оценки по MADRS на $\geq 30\%$ на 6-й неделе лечения в популяции eITT составил 57,6% для атикапранта и 45,8% для плацебо. Частота ответа на 6-й неделе лечения в популяции fITT составила 61,8% для атикапранта и 44,4% для плацебо. Для обеих популяций различия в лечении на 6-й неделе лечения были значимыми на уровне двусторонней значимости 20% (критерий хи-квадрат: $p=0,197$ для eITT и $p=0,029$ для fITT).

[00254] Частота ответов по MADRS (улучшение не менее 50%) за период лечения

[00255] Процент субъектов с улучшением общей оценки по MADRS на $\geq 50\%$ на 6-й неделе лечения в популяции eITT составил 35,6% для атикапранта и 22,0% для плацебо. Уровни ответа на 6-й неделе в популяции fITT составляли 38,2% для атикапранта и 23,5% для плацебо. Для обеих популяций различия в лечении на 6-й неделе лечения были значимыми на уровне двусторонней значимости 20% (критерий хи-квадрат: $p=0,104$ для eITT и $p=0,046$ для fITT). См. таблицу 10 и Фиг. 10–13.

Таблица 10. Изменение общего балла по MADRS по сравнению с исходным уровнем лечения на 6-й неделе лечения как у ответивших, так и у не ответивших на лечение пациентов в течение вводного периода плацебо

Значения конечной точки	Плацебо	атикапрант 10 миллиграмм (мг)
Количество проанализированных субъектов	81	77
Единицы: балл по шкале		
Тип измерения: Среднее значение по МНК (стандартная ошибка)	-6,5 ± 0,78	-9,6 ± 0,79
P-значение		= 0,0017
Тип параметра	Разница по среднему значению, рассчитанному МНК	
Оценка по точкам		-3,1
Доверительный интервал		
уровень		80%
стороны		1-стороннее
нижний предел		—
верхний предел		-2,21
Оценка изменчивости	Стандартная ошибка среднего	
Значение дисперсии		1,05

[00256] Изменения общей оценки по SHAPS от исходного уровня лечения до 6-й недели лечения

[00257] *Расширенная выборка для анализа ITT*

5 **[00258]** В популяции eITT в подгруппе субъектов с высоким уровнем ангедонии (исходный общий балл SHAPS ≥ 38) наблюдались большие различия между атикапрантом и плацебо на 6-й неделе лечения, чем у субъектов с низким уровнем ангедонии ($20 \leq$ исходный общий балл SHAPS < 38). Размер эффекта составил 0,38 и 0,11 соответственно.

10 **[00259]** Средняя (СО) общая оценка SHAPS на исходном уровне лечения составила 36,6 (5,45) в диапазоне от 20 до 50. Среднее изменение общей оценки SHAPS по сравнению с исходным уровнем лечения (СО) на 6-й неделе лечения составило -4,6 (6,23) для атикапранта и -4,2 (5,04) для плацебо. Наблюдаемый размер эффекта составил 0,07. См. таблицу 11 и Фиг. 14 и 23.

Таблица 11. Общая оценка по шкале SHAPS: средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения; выборка для анализа eITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее изменение по сравнению с исх. уровнем (CO)	Среднее изменение по сравнению с плацебо (общее CO)	90% ДИ для среднего изменения по сравнению с плацебо	Размер эффекта
Неделя лечения 1					
Плацебо	61	-1,3 (3,17)			
атикапрант	60	-1,9 (4,30)	-0,6 (3,77)	[-1,7, 0,6]	-0,15
Неделя лечения 3					
Плацебо	59	-2,2 (4,65)			
атикапрант	59	-3,4 (5,25)	-1,2 (4,96)	[-2,8, 0,3]	-0,25
Неделя лечения 4					
Плацебо	60	-3,3 (4,47)			
атикапрант	57	-4,5 (5,89)	-1,2 (5,21)	[-2,8, 0,4]	-0,23
Неделя лечения 5					
Плацебо	60	-3,9 (4,88)			
атикапрант	56	-4,3 (6,07)	-0,4 (5,49)	[-2,1, 1,3]	-0,08
Неделя лечения 6					
Плацебо	59	-4,2 (5,04)			
атикапрант	59	-4,6 (6,23)	-0,4 (5,66)	[-2,1, 1,3]	-0,07

Отрицательное изменение относительно исходного уровня указывает на улучшение. Отрицательное изменение по сравнению с плацебо указывает на благоприятный эффект атикапранта. Отрицательный размер эффекта указывает на благоприятный эффект атикапранта. Положительный размер эффекта указывает на благоприятный эффект плацебо.

[00260] Изменения общей оценки SHAPS анализировались с помощью той же модели MMRM, которая использовалась для общей оценки MADRS. Расчетная разница среднего значения, рассчитанного по МНК, с 80% двусторонним ДИ на 6-й неделе лечения между атикапрантом и плацебо составила $-0,7 [-1,81, 0,41]$. См. Фиг. 4 и 5
таблицы 12 и 13, а также Фиг. 15. Соответствующее значение p составило 0,419.

Таблица 12. Общая оценка по шкале SHAPS: результаты MMRM — средние значения, рассчитанные МНК, и сравнение с плацебо; выборка для анализа eITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее (CO)	Среднее (CO)	Изменение относительно исходного уровня			
				Средние, рассчитанные МНК (CO)	Разница средних, рассчитанных МНК (CO) \ лечение плацебо	60% ДИ разницы	p-значение ^a
Неделя лечения 1							
Плацебо	61	35,5 (6,00)	-1,3 (3,17)	-0,9 (0,63)			
атикапрант	60	34,5 (5,63)	-1,9 (4,30)	-1,7 (0,64)	-0,8 (0,86)	[-1,90, 0,31]	0,3542
Неделя лечения 3							
Плацебо	59	34,9 (6,09)	-2,2 (4,65)	-1,8 (0,64)			
атикапрант	59	33,0 (6,39)	-3,4 (5,25)	-3,2 (0,64)	-1,4 (0,86)	[-2,53, -0,31]	0,1005
Неделя лечения 4							
Плацебо	60	33,7 (5,89)	-3,3 (4,47)	-2,9 (0,63)			
атикапрант	57	32,0 (6,24)	-4,5 (5,89)	-4,3 (0,64)	-1,4 (0,86)	[-2,48, -0,26]	0,1131
Неделя лечения 5							
Плацебо	60	33,1 (5,88)	-3,9 (4,88)	-3,5 (0,64)			
атикапрант	56	32,4 (6,61)	-4,3 (6,07)	-4,0 (0,64)	-0,5 (0,87)	[-1,65, 0,57]	0,5332
Неделя лечения 6							
Плацебо	59	32,9 (6,04)	-4,2 (5,04)	-3,7 (0,64)			
атикапрант	59	31,9 (6,60)	-4,6 (6,23)	-4,4 (0,64)	-0,7 (0,87)	[-1,81, 0,41]	0,4188

^a Двусторонний критерий на отсутствие различий между лечениями по модели MMRM с субъектом в качестве случайного эффекта; страна, лечение, время и взаимодействие между этапами лечения как факторы; и общая оценка SHAPS на исх. уровне как непрерывная ковариата. Была использована дисперсионно-ковариационная матрица AR(1).

Таблица 13. Общая оценка по шкале SHAPS: результаты MMRM — средние значения, рассчитанные МНК, и сравнение с плацебо; выборка для анализа fITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее (CO)	Среднее (CO)	Изменение относительно исходного уровня			
				Среднее, рассчитанные МНК (CO)	Разница средних, рассчитанных МНК (CO) \ лечение плацебо	60% ДИ разницы	p-значение ^a
Неделя лечения 1							
Плацебо	83	34,8 (5,86)	-1,5 (3,57)	-1,0 (0,54)			
атикапрант	83	32,9 (6,09)	-2,0 (4,05)	-1,9 (0,54)	-1,0 (0,72)	[-1,88, -0,02]	0,1888
Неделя лечения 3							
Плацебо	81	34,3 (6,36)	-2,2 (5,11)	-1,7 (0,54)			
атикапрант	80	31,9 (6,54)	-3,2 (5,07)	-3,1 (0,54)	-1,4 (0,73)	[-2,32, -0,45]	0,0580
Неделя лечения 4							
Плацебо	82	33,4 (5,70)	-3,0 (4,41)	-2,5 (0,54)			
атикапрант	78	30,8 (6,37)	-4,2 (5,70)	-4,1 (0,55)	-1,6 (0,73)	[-2,51, -0,63]	0,0321
Неделя лечения 5							
Плацебо	82	32,6 (5,63)	-3,8 (4,76)	-3,3 (0,55)			
атикапрант	77	30,9 (6,76)	-4,3 (5,70)	-4,1 (0,55)	-0,8 (0,73)	[-1,71, 0,17]	0,2912
Неделя лечения 6							
Плацебо	81	32,2 (5,81)	-4,2 (4,98)	-3,7 (0,55)			
атикапрант	77	30,5 (6,98)	-4,7 (5,91)	-4,5 (0,55)	-0,8 (0,73)	[-1,79, 0,10]	0,2503

^a Двусторонний критерий на отсутствие различий между лечениями по модели MMRM с субъектом в качестве случайного эффекта; страна, лечение, время и взаимодействие между этапами лечения как факторы; и общая оценка SHAPS на исх. уровне как непрерывная ковариата. Была использована дисперсионно-ковариационная матрица AR(1).

[00261] Расчетная разница среднего значения, рассчитанного МНК, с 80% двусторонним ДИ на 6-й неделе лечения между атикапрантом и плацебо составила $-0,8$ $[-1,79, 0,10]$. Соответствующее значение p составило $0,250$. См. Фиг. 4 и 5.

[00262] Полная выборка для анализа ITT

5 **[00263]** Аналогичная тенденция наблюдалась в популяции fITT, и различия были больше по величине, чем те, которые наблюдались в популяции eITT. Размер эффекта составил $0,51$ и $0,29$ соответственно. Средняя (СО) общая оценка SHAPS на исходном уровне лечения составила $35,6$ ($5,67$) в диапазоне от 14 до 50 . Средние изменения общего балла SHAPS по сравнению с исходным уровнем лечения на 6-й неделе лечения для популяции fITT были аналогичны изменениям eITT: $-4,7$ ($5,91$) для атикапранта и $-4,2$ ($4,98$) для плацебо. Наблюдаемый размер эффекта составил $0,08$. См. таблицу 14.

Таблица 14. Общая оценка по шкале SHAPS: средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения; выборка для анализа fITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее изменение по сравнению с исх. уровнем (СО)	Среднее изменение по сравнению с плацебо (общее СО)	90% ДИ для среднего изменения по сравнению с плацебо	Размер эффекта
Неделя лечения 1					
Плацебо	83	$-1,5$ ($3,57$)			
атикапрант	83	$-2,0$ ($4,05$)	$-0,6$ ($3,82$)	$[-1,5, 0,4]$	$-0,15$
Неделя лечения 3					
Плацебо	81	$-2,2$ ($5,11$)			
атикапрант	80	$-3,2$ ($5,07$)	$-1,0$ ($5,09$)	$[-2,4, 0,3]$	$-0,20$
Неделя лечения 4					
Плацебо	82	$-3,0$ ($4,41$)			
атикапрант	78	$-4,2$ ($5,70$)	$-1,2$ ($5,08$)	$[-2,5, 0,1]$	$-0,23$
Неделя лечения 5					
Плацебо	82	$-3,8$ ($4,76$)			
атикапрант	77	$-4,3$ ($5,70$)	$-0,5$ ($5,24$)	$[-1,8, 0,9]$	$-0,09$
Неделя лечения 6					
Плацебо	81	$-4,2$ ($4,98$)			
атикапрант	77	$-4,7$ ($5,91$)	$-0,5$ ($5,45$)	$[-1,9, 1,0]$	$-0,08$

Отрицательное изменение относительно исходного уровня указывает на улучшение. Отрицательное изменение по сравнению с плацебо указывает на благоприятный эффект атикапранта. Отрицательный размер эффекта указывает на благоприятный эффект атикапранта. Положительный размер эффекта указывает на благоприятный эффект плацебо.

[00264] Изменения общего балла по MADRS от исходного уровня лечения до 6-й недели лечения в зависимости от уровня ангедонии на исходном уровне

[00265] *Расширенная выборка для анализа ITT*

[00266] В подгруппе субъектов с высоким уровнем ангедонии (общий балл SHAPS ≥ 38) на исходном уровне лечения, $n = 53$, наблюдались большие различия между атикапрантом и плацебо на 6 неделе лечения, чем у субъектов с низким уровнем ангедонии ($20 \leq$ исходный общий балл SHAPS < 38), $n = 65$: $-3,4$ при 90% 2-стороннем ДИ $[-7,5, 0,7]$ и $-0,9$ при 90% 2-стороннем ДИ $[-4,2, 2,5]$ соответственно (таблица 15). Наблюдаемый размер эффекта составил 0,38 и 0,11 соответственно.

Таблица 15. Общий балл по MADRS (шкала оценки депрессии Монтгомери — Асберга): средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения по уровню ангедонии на исходном уровне лечения; выборка для анализа eITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее изменение по сравнению с исх. уровнем (CO)	Среднее изменение по сравнению с плацебо (общее CO)	90% ДИ для среднего изменения по сравнению с плацебо	Размер эффекта
<u>Низкая ангедония</u>					
Неделя лечения 1					
Плацебо	34	-1,8 (3,43)			
атикапрант	34	-2,3 (5,03)	-0,5 (4,30)	[-2,2, 1,2]	-0,12
Неделя лечения 3					
Плацебо	32	-4,8 (5,70)			
атикапрант	33	-4,9 (5,99)	-0,1 (5,85)	[-2,5, 2,4]	-0,01
Неделя лечения 4					
Плацебо	33	-6,5 (6,16)			
атикапрант	32	-6,4 (7,40)	0,0 (6,80)	[-2,8, 2,9]	0,01
Неделя лечения 5					
Плацебо	33	-7,6 (6,80)			
атикапрант	29	-7,2 (6,46)	0,3 (6,65)	[-2,5, 3,2]	0,05
Неделя лечения 6					
Плацебо	32	-8,3 (8,25)			
атикапрант	33	-9,2 (8,01)	-0,9 (8,13)	[-4,2, 2,5]	-0,11
<u>Высокая ангедония</u>					
Неделя лечения 1					
Плацебо	27	-2,7 (4,08)			
атикапрант	26	-4,6 (5,25)	-1,8 (4,69)	[-4,0, 0,3]	-0,39
Неделя лечения 3					

Плацебо	27	-3,6 (6,35)			
атикапрант	26	-6,7 (6,83)	-3,0 (6,59)	[-6,1, 0,0]	-0,46
Неделя лечения 4					
Плацебо	27	-6,3 (7,34)			
атикапрант	25	-8,5 (7,26)	-2,2 (7,30)	[-5,6, 1,2]	-0,30
Неделя лечения 5					
Плацебо	27	-7,1 (7,67)			
атикапрант	26	-9,7 (8,18)	-2,6 (7,93)	[-6,3, 1,0]	-0,33
Неделя лечения 6					
Плацебо	27	-8,1 (9,01)			
атикапрант	26	-11,5 (8,95)	-3,4 (8,98)	[-7,5, 0,7]	-0,38

Низкий уровень ангедонии (общий балл SHAPS на исходном уровне лечения ≥ 20 и < 38), высокий уровень ангедонии (общий балл SHAPS на исходном уровне лечения ≥ 38). Общая оценка по шкале MADRS варьировалась от 0 до 60, где более высокие значения указывали на более высокую степень тяжести депрессии.

[00267] *Полная выборка для анализа ITT*

[00268] Аналогичная тенденция наблюдалась и в популяции fITT. Различия были больше по величине по сравнению с популяцией eITT: $-4,6$ при 90% 2-стороннем ДИ $[-8,4, -0,8]$ для субъектов с высоким уровнем ангедонии ($n = 63$) и $-2,3$ при 90% 2-стороннем ДИ $[-5,0, 0,4]$ для субъектов с низким уровнем ангедонии уровень ($n=94$). См. таблицу 16. Наблюдаемый размер эффекта составил 0,51 и 0,29 соответственно.

Таблица 16. Общий балл по MADRS (шкала оценки депрессии Монтгомери — Асберга): средние изменения по сравнению с плацебо в течение периода лечения по уровню ангедонии на исходном уровне лечения; выборка для анализа fITT

Период лечения, анализируемый визит	N	Среднее изменение по сравнению с исх. уровнем (CO)	Среднее изменение по сравнению с плацебо (общее CO)	90% ДИ для среднего изменения по сравнению с плацебо	Размер эффекта
<u>Низкая ангедония</u>					
Неделя лечения 1					
Плацебо	49	-1,3 (4,17)			
атикапрант	52	-2,4 (4,59)	-1,0 (4,39)	[-2,5, 0,4]	-0,24
Неделя лечения 3					
Плацебо	47	-3,6 (6,04)			
атикапрант	49	-4,1 (6,67)	-0,5 (6,37)	[-2,7, 1,7]	-0,08
Неделя лечения 4					
Плацебо	48	-4,9 (6,53)			

атикапрант	48	-6,4 (6,77)	-1,5 (6,65)	[-3,8, 0,8]	-0,23
Неделя лечения 5					
Плацебо	48	-6,6 (6,82)			
атикапрант	45	-7,3 (6,90)	-0,7 (6,86)	[-3,1, 1,7]	-0,10
Неделя лечения 6					
Плацебо	47	-6,5 (8,11)			
атикапрант	47	-8,8 (7,48)	-2,3 (7,80)	[-5,0, 0,4]	-0,29

Высокая ангедония

Неделя лечения 1					
Плацебо	34	-2,4 (3,71)			
атикапрант	30	-4,4 (5,04)	-2,0 (4,38)	[-3,8, -0,1]	-0,45
Неделя лечения 3					
Плацебо	34	-3,1 (7,17)			
атикапрант	30	-6,9 (6,66)	-3,8 (6,94)	[-6,7, -0,9]	-0,54
Неделя лечения 4					
Плацебо	34	-4,8 (7,75)			
атикапрант	29	-8,6 (7,32)	-3,8 (7,56)	[-7,0, -0,6]	-0,50
Неделя лечения 5					
Плацебо	34	-6,2 (7,72)			
атикапрант	30	-10,2 (8,04)	-4,0 (7,87)	[-7,3, -0,7]	-0,51
Неделя лечения 6					
Плацебо	34	-6,8 (9,30)			
атикапрант	29	-11,3 (8,69)	-4,6 (9,03)	[-8,4, -0,8]	-0,51

Низкий уровень ангедонии (общий балл SHAPS на исходном уровне лечения ≥ 20 и < 38), высокий уровень ангедонии (общий балл SHAPS на исходном уровне лечения ≥ 38). Общая оценка по шкале MADRS варьировалась от 0 до 60, где более высокие значения указывали на более высокую степень тяжести депрессии.

5 **[00269]** Эти данные показывают, что сегментация на высокую и низкую ангедонию имела преимущество при лечении БДР: более высокий эффект лечения атикапрантом. Кроме того, ответ на плацебо был ниже у пациентов с высокой ангедонией по сравнению с пациентами с низкой ангедонией.

[00270] Изменение общего балла CGI-S на момент лечения по сравнению с исходным уровнем лечения

Таблица 17. Изменение общего балла CGI-S на момент лечения по сравнению с исходным уровнем лечения

Значения конечной точки	Плацебо	атикапрант 10 миллиграмм (мг)
Количество проанализированных субъектов	59	59
Единицы измерения: Оценки по шкале		
Тип измерения: Среднее арифметическое (СО)	-0,76 ± 0,858	-0,92 ± 1,039

[00271] Изменение общего балла SMDDS по сравнению с исходным уровнем лечения на 6-й неделе лечения

Таблица 18. Изменение общего балла SMDDS по сравнению с исходным уровнем лечения на неделе лечения

Значения конечной точки	Плацебо	атикапрант 10 миллиграмм (мг)
Количество проанализированных субъектов	59	59
Единицы измерения: Оценки по шкале		
Тип измерения: Среднее арифметическое (СО)	-8,49 ± 9,567	-8,03 ± 9,957

[00272] Количество субъектов с показателем SATE на 6-й неделе лечения

Таблица 19. Количество субъектов с показателем SATE на 6-й неделе лечения

Значения конечной точки	Плацебо	атикапрант 10 миллиграмм (мг)
Количество проанализированных субъектов	61	60
Ед. изм.: субъекты		
Общая депрессия (ухудшение) (n = 40, 30)	1	0
Общая депрессия (без изменений) (n = 40, 30)	12	9
Общая депрессия (улучшение) (n = 40, 30)	27	21
Ухудшение депрессии (незначительное) (n = 1, 0)	1	0
Ухудшение депрессии (значительное) (n = 1, 0)	0	0
Ухудшение депрессии (очень значительное) (n = 1,0)	0	0
Улучшение депрессии (незначительное) (n = 27, 21)	13	15
Улучшение депрессии (значительное) (n = 27, 21)	11	6
Улучшение депрессии (очень значительное) (n = 27, 21)	3	0

[00273] Изменение общего балла HAM-A6 по сравнению с исходным уровнем лечения на 6-й неделе лечения

Таблица 20. Изменение общего балла НАМ-А6 по сравнению с исходным уровнем лечения на 6-й неделе лечения

Значения конечной точки	Плацебо	атикапрант 10 миллиграмм (мг)
Количество проанализированных субъектов	59	59
Ед. изм.: оценки по шкале		
Тип измерения: Среднее арифметическое (СО)	$-2,19 \pm 2,837$	$-2,73 \pm 2,651$

[00274] Эти данные показывают большее улучшение показателя НАМА6 у пациентов, получавших атикапрант, по сравнению с плацебо.

[00275] Изменение по сравнению с исходным уровнем лечения в руководстве по структурированному интервью для оценки SIGH-A на 6-й неделе лечения

Таблица 21. Изменение по сравнению с исходным уровнем лечения в руководстве по структурированному интервью для оценки SIGH-A на 6-й неделе лечения

Значения конечной точки	Плацебо	атикапрант 10 миллиграмм (мг)
Количество проанализированных субъектов	59	59
Ед. изм.: оценки по шкале		
Тип измерения: Среднее арифметическое (СО)	$-5,37 \pm 6,549$	$-5,85 \pm 5,369$

5 [00276] Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) атикапранта

[00277] C_{max} определяют как максимальную концентрацию атикапранта в плазме.

10 Популяция eITT включала всех включенных субъектов, не ответивших на плацебо, которые были рандомизированы в период лечения, получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата и прошли по крайней мере 1 оценку MADRS после исходного уровня в течение периода лечения. В данном случае «N» (количество проанализированных субъектов) включает количество субъектов, подлежащих оценке по этой конечной точке. В данном случае «n» (проанализированное число) включало всех субъектов, подлежащих оценке для определенных категорий моментов времени.

Таблица 22. C_{max} (10 мг)

Количество проанализированных субъектов	58
Ед. изм.: нанограммы на миллилитр (нг/мл)	
Тип измерения: Среднее арифметическое (СО)	
Неделя 1 (n = 56)	$32,7 \pm 10,9$
Неделя 3 (n = 56)	$33,5 \pm 11,1$
Неделя 6 (n = 56)	$34,3 \pm 11,1$

Статистический анализ этой конечной точки отсутствует.

[00278] (iii) Конечные точки оценки безопасности

[00279] В целом, в полной выборке для анализа безопасности у 40/85 (47,1%) субъектов в группе атикапранта и у 30/84 (35,7%) субъектов в группе плацебо наблюдался по крайней мере одно нежелательное явление, возникшее во время лечения (TEAE) в течение периода лечения. См. таблицу 23.

Таблица 23. Общий обзор нежелательных явлений, возникших во время лечения, в течение периода лечения; Полная выборка для анализа безопасности

	Плацебо (N = 84) n (%)	атикапрант 10 мг (N = 85) n (%)	Всего (N = 169) n (%)
Субъекты с 1 или более TEAE	30 (35,7)	40 (47,1)	70 (41,4)
Всего субъектов, у которых наблюдались несерьезные нежелательные явления	9 (10,7%)	23 (27,1%)	
Субъекты с TEAE, связанным с приемом препарата ^a	13 (15,5)	20 (23,5)	33 (19,5)
Субъекты с TEAE, которое привело к смерти	0	0	0
Субъекты с 1 или более серьезным TEAE	1 (1,2)	0	1 (0,6)
Субъекты с TEAE, которое привело к отмене препарата	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,2)

^a В эту категорию включена возможная, вероятная и очень вероятная взаимосвязь с препаратом. Субъекты представлены в соответствии с лечением, полученным в течение периода лечения.

[00280] Наиболее распространенными TEAE в период лечения были головная боль (с которой столкнулись 10 из 85 субъектов — 11,8% в группе атикапранта и 6 из 84 субъектов — 7,1% в группе плацебо) и диарея (с которой столкнулись 7 из 85 субъектов — 8,2% в группе атикапранта и 2/84 субъектов — 2,4 % в группе плацебо).

10 См. таблицу 24.

Таблица 24. Нежелательные явления, возникшие во время лечения, по системам организма или классам органов и терминам, взятым из словаря, у >= 5% субъектов в любой группе лечения в течение периода лечения; Полная выборка для анализа безопасности

	Плацебо (N = 84) n (%)	атикапрант 10 мг (N=85) n (%)	Всего (N = 169) n (%)
Предпочтительный термин системы организма			
Общее к-во субъектов с НЯ	30 (36)	40 (47)	70 (41)
Инфекции и инвазии	9 (11)	13 (15)	22 (13)

Назофарингит	2 (2)	5 (6)	7 (4)
Расстройства нервной системы	9 (11)	13 (15)	22 (13)
Головная боль	6 (7)	10 (12)	16 (10)
Расстройства желудочно-кишечного тракта	9 (11)	12 (14)	21 (12)
Диарея	2 (2)	7 (8)	9 (5)
Заболевания кожи и подкожной ткани	3 (4)	6 (7)	9 (5)
Зуд	0	5 (6)	5 (3)

Процентные значения рассчитывали с числом субъектов в каждой группе в качестве знаменателя.

Заявленная версия словаря: MedDRA22.1. Субъекты представлены в соответствии с лечением, полученным в течение периода лечения.

[00281] Всего было 2 субъекта, которые прекратили лечение в течение периода лечения из-за нежелательных явлений, возникших во время лечения: 1 субъект в группе, получавшей атикапрант 10, из-за диареи, тошноты, рвоты и головной боли, а другой субъект в группе, получавшей плацебо, из-за острого калькулезного холецистита.

5

[00282] В целом, у 17 из 169 субъектов в период лечения наблюдались TEAE, представляющие особый интерес: 13/85 (15,3%) в группе, получавшей атикапрант, и 4/84 (4,8%) в группе, получавшей плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими во время лечения, были головная боль и диарея. Наиболее распространенными TEAE, представляющими особый интерес в течение периода лечения, были диарея и зуд (у 5/85 субъектов — 5,9% в группе, получавшей атикапрант, и 0/84 субъектов в группе, получавшей плацебо). Кроме того, 1 пациент в группе, получавшей плацебо (1,19%), испытывал острый холецистит по сравнению с 0 пациентами, получавшими атикапрант. См. таблицу 25.

10

Таблица 25. Нежелательные явления, представляющие особый интерес, во время периода лечения;

Полная выборка для анализа безопасности

	Плацебо (N = 84)	атикапрант 10 мг (N=85)	Всего (N=169)
Предпочтительный термин системы организма	n (%)	n (%)	n (%)
Общее кол-во субъектов с нежелательными явлениями, представляющими особый интерес	4 (4,8)	13 (15,3)	17 (10,1)
Расстройства желудочно-кишечного тракта	4 (4,8)	9 (10,6)	13 (7,7)
Летальные исходы, связанные с лечением / все			
Диарея	2 (2,4)	7 (8,2)	9 (5,3)

Боли в верхней части живота	2 (2,4)	0	2 (1,2)
Диспепсия	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,2)
Боль в животе	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Заболевания кожи и подкожной ткани	0	5 (5,9)	5 (3,0)
Зуд	0	5 (5,9)	5 (3,0)

Процентные значения рассчитывали с числом субъектов в каждой группе в качестве знаменателя.

Заявленная версия словаря: MedDRA22.1. Субъекты представлены в соответствии с лечением, полученным в течение периода лечения.

[00283] Произошло два серьезных нежелательных явления. У одного субъекта в группе плацебо во время периода лечения наблюдался острый калькулезный холецистит, а у другого субъекта — во время вводного периода — суицидальные мысли. Участие обоих субъектов было прекращено из-за этих НЯ.

5 **[00284]** О смертельных случаях не сообщалось.

[00285] (iv) Анализ ангедонии

[00286] Пациенты в более крупной группе fTT сохраняли исходный уровень депрессии и тяжести ангедонии, соответствующий группе eTT. См. таблицы 26–28.

Таблица 26. Частота субъектов с ангедонией на исходном уровне лечения; выборка для анализа fTT

	N	Без ангедонии (общий балл SHAPS < 20)	Ангедония (общий балл SHAPS >= 20)
Исходный уровень / день 22			
Плацебо	83	0	83 (100%)
атикапрант	83	1 (1,2%)	82 (98,8%)
Всего	166	1 (0,6%)	165 (99,4%)

Классификация ангедонии основана на расчете общего балла SHAPS на 22-й день визита.

10 **[00287]** Результаты показывают, что эффект лечения выше у пациентов с большей ангедонией на исходном уровне. См. Фиг. 16.

Таблица 27. Частота возникновения разных уровней ангедонии у субъектов на исходном уровне лечения и на 6-й неделе лечения; выборка для анализа eTT

	N	Без ангедонии (общий балл SHAPS < 20)	Низкий уровень ангедонии (20 <= общий балл SHAPS < 38)	Высокий уровень ангедонии (общий балл SHAPS >= 38)
Период лечения, исходный уровень				
Плацебо	61	0	34 (55,74%)	27 (44,26%)
атикапрант	60	0	34 (56,67%)	26 (43,33%)
Всего	121	0	68 (56,2%)	53 (43,8%)

Неделя лечения 6

Плацебо	59	0	46 (77,97%)	13 (22,03%)
атикапрант	59	3 (5,08%)	48 (81,36%)	8 (13,56%)
Всего	118	3 (2,54%)	94 (79,66%)	21 (17,8%)

Классификация ангедонии основана на пересчитанной общей оценке SHAPS во время визитов для анализов на исходном уровне лечения и на 6-й неделе лечения.

Таблица 28. Частота возникновения разных уровней ангедонии у субъектов на исходном уровне лечения и на 6-й неделе лечения; выборка для анализа fITT

	N	Без ангедонии (общий балл SHAPS < 20)	Низкий уровень ангедонии (20 > = общий балл SHAPS < 38)	Высокий уровень ангедонии (общий балл SHAPS >= 38)
Период лечения, исходный уровень				
Плацебо	83	0	49 (59,04%)	34 (40,96%)
атикапрант	83	1 (1,2%)	52 (62,65%)	30 (36,14%)
Всего	166	1 (0,6%)	101 (60,84%)	64 (38,55%)
Неделя лечения 6				
Плацебо	81	0	66 (81,48%)	15 (18,52%)
атикапрант	77	7 (9,09%)	62 (80,52%)	8 (10,39%)
Всего	158	7 (4,43%)	128 (81,01%)	23 (14,56%)

Классификация ангедонии основана на пересчитанной общей оценке SHAPS во время визитов для анализов на исходном уровне лечения и на 6-й неделе лечения.

[00288] Результаты показывают, что эффект лечения выше у пациентов с высокой ангедонией на исходном уровне. См. Фиг. 17А и 17Б. На Фиг. 17А, т. е. группа с высокой ангедонией, группа, получающая плацебо + антидепрессант перорально, показывает меньший ответ на плацебо по сравнению с группой с низкой ангедонией на Фиг. 17Б. Аналогичным образом, лечебный эффект группы атикапрант + пероральный антидепрессант выше в группе с высокой ангедонией по сравнению с группой с низкой ангедонией. В целом размер эффекта больше в каждом отдельном моменте времени (начиная с 1-й недели) в группе с высокой ангедонией. Показатель LSMD в группе с высокой ангедонией более чем в два раза выше, чем в группе с низкой ангедонией на 6 неделе. Кроме того, при рассмотрении уровня симптомов наблюдается большее улучшение по пунктам, связанным с ангедонией и дисфорией, в подгруппе с высокой ангедонией по сравнению с низкой ангедонией. См. Фиг. 18.

15 **[00289]** (v) Изменение веса

[00290] В начальный момент времени средний вес субъектов в группе, получавшей плацебо, составлял 76,17 кг по сравнению с 78,66 в группе, получавшей атикапрант. Через 6 недель фазы двойного слепого лечения средний вес в группе, получавшей плацебо, составил 75,75 кг по сравнению с 78,57 кг в группе, получавшей атикапрант. Это указывает на то, что вес в обеих группах оставался относительно стабильным в течение 6-недельного периода двойного слепого лечения. Это неожиданно, поскольку другие дополнительные методы лечения БДР приводят к увеличению среднего веса. See, Thase M, et al. *J Clin Psych.* 2015: 76(9), 1224-1231; Thase, *J Clin Psych.* 2015, 76(9):1232-1240; El Khalili, *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010, 13, 917-932; Marcus, *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008, 28:156–165; Berman, *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68:843–853; Berman, American College of Neuropsychopharmacology, 2008, Annual Meeting Abstracts (Scottsdale, Ariz, Dec 7–11, 2008). Nashville, Tenn, ACNP, 2008; Earley, American College of Neuropsychopharmacology, 2007, Annual Meeting Abstracts (Boca Raton, Fla, Dec 9– 13, 2007). Nashville, TN, ACNP, 2007). См. таблицу 29.

Таблица 29. Средняя масса тела по группам лечения (кг)

	Плацебо n = 84	Атикапрант, n = 85
Скрининг, среднее (СО)	76,39 (1,61)	78,42 (1,65)
Вводный период, исходный уровень, среднее значение (СО)	76,17 (1,61)	78,66 (1,65)
Период отмены, исходный уровень, среднее значение (СО)	75,75 (1,62)	78,57 (1,71)
Абсолютное изменение (период отмены — вводный период)	-0,42	-0,09
Относительное изменение в %	-0,55%	-0,11%

15 **[00291]** (vi) Коэффициент завершения

[00292] Пациенты, прошедшие этап скрининга, были включены в вводную фазу, за которой следовала двойная слепая фаза. Пациенты, которые ответили на плацебо во время вводной фазы, были помечены как не ответившие на лечение. Пациенты, которые не ответили на плацебо, были помечены как не ответившие на лечение. Фаза двойного слепого лечения затем продолжалась еще 6 недель, после чего у пациентов наступал период отмены.

25 **[00293]** Из 121 субъекта в расширенной популяции (60 в группе, принимавшей атикапрант, и 61 в группе, принимавшей плацебо) 117 (96,7%) завершили исследование. Общий уровень завершения полной выборки для анализа ИТТ составляет 95%. Это контрастирует с показателями завершения исследований, составившими

около 85% в исследованиях с применением дополнительного арипипразола (Pae, CNS Drugs, 2011; 25, 109-127) и 45–62% для дополнительного кветиапина (El Khalili, цитируемый выше). Всего 4 субъекта (3,3%) прекратили исследование: 2 субъекта в группе плацебо и 2 субъекта в группе лечения атикапрантом. См. таблицы 30 и 31.

Таблица 30. Информация о завершении / досрочном прекращении участия в исследовании; выборка для анализа eITT

	Плацебо (N = 61)	атикапрант 10 мг (N = 60)	Всего (N = 121)
Субъект завершил лечение/исследование			
Завершили	59 (96,7%)	58 (96,7%)	117 (96,7%)
Прекратили участие	2 (3,3%)	2 (3,3%)	4 (3,3%)
Причина прекращения/завершения			
Отсутствие эффективности	0	1 (1,7%)	1 (0,8%)
Несоблюдение режима приема препарата	0	1 (1,7%)	1 (0,8%)
Прекращение участия субъектом	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)
Другие	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)

Процентные значения рассчитывали с числом субъектов в каждой группе в качестве знаменателя.

5

Таблица 31. Информация о завершении / досрочном прекращении участия в исследовании; полная выборка для анализа безопасности

	Плацебо (N = 84)	атикапрант 10 мг (N=85)	Всего (N = 169)
Субъект завершил лечение/исследование			
Завершили	81 (96,4%)	79 (92,9%)	160 (94,7%)
Прекратили участие	3 (3,6%)	6 (7,1%)	9 (5,3%)
Причина прекращения/завершения			
Нежелательное явление	1 (1,2%)	1 (1,2%)	2 (1,2%)
Отсутствие эффективности	0	2 (2,4%)	2 (1,2%)
Несоблюдение режима приема препарата	0	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Отклонение от протокола	0	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Прекращение участия субъектом	1 (1,2%)	0	1 (0,6%)
Другие	1 (1,2%)	1 (1,2%)	2 (1,2%)

Процентные значения рассчитывали с числом субъектов в каждой группе в качестве знаменателя.

[00294] (vii) Сексуальное функционирование

[00295] Нарушения сексуального функционирования являются частым побочным эффектом лечения антидепрессантами и могут очень беспокоить пациентов и их

сексуальных партнеров. Само по себе большое депрессивное расстройство связано с усилением сексуальной дисфункции, а многие фармакологические методы лечения, как известно, еще больше ухудшают сексуальную функцию. По результатам масштабного опроса почти 5000 пациентов из Франции было подсчитано, что у пациентов с БДР, не получавших лечение, распространенность сексуальной дисфункции составила 65%.
 5 Распространенность сексуальной дисфункции увеличилась до 71% у пациентов, получавших терапию антидепрессантами.

[00296] Сексуальное удовольствие является важным компонентом гедонистического тона. Схема вознаграждения мозга контролируется несколькими
 10 областями: прилежащим ядром, вентральной областью покрышки и миндалевидным телом. Предполагается, что лечение каппа-опиоидными рецепторами может восстановить нормальный гомеостатический баланс у пациентов с гиперактивацией. Лечение атикапрантом потенциально может улучшить симптомы ангедонии. Другие симптомы, связанные со схемой вознаграждения, включают: сексуальное удовольствие,
 15 отсутствие интереса и отсутствие удовольствия.

[00297] Сексуальное функционирование пациентов оценивалось с использованием стандартной, общепринятой оценочной шкалы: ASEX. См. таблицу 32.

Таблица 32. Показатели ASEX по группам лечения

	Плацебо n = 84	Атикапрант, n = 85
Исходный уровень	22,04	21,26
Конечный показатель	21,36	19,79
Абсолютное изменение	-0,68	-1,47
Относительное изменение в %	-3,09%	-6,91%

[00298] Среднее изменение общего балла ASEX по сравнению с исходным уровнем лечения (CO) к 6-й неделе составило -1,5 (4,02) балла для атикапранта по сравнению с -0,7 (2,98) балла для плацебо. Более низкий балл по ASEX указывает на улучшение. Снижение показателя на 6-й неделе было более значительным в группе атикапранта по сравнению с группой плацебо. Это неожиданно, поскольку ожидается, что дополнительное лечение другими агентами ухудшит сексуальное функционирование, т. е. увеличит показатель ASEX с течением времени. См. Фиг. 19.

[00299] Пациенты, получавшие атикапрант, имели заметные улучшения сексуальной функции. Также было проведено исследование изменений на уровне отдельных пунктов и выяснилось, что наибольшие изменения наблюдались в пунктах, связанных с абсолютным удовольствием: удовлетворенностью оргазмом, достижением

оргазма и вагинальной смазкой/эрекцией. Больше всего улучшений видно в пунктах 3, 4 и 5 на Фиг. 20.

[00300] (viii) Начало эффекта

5 **[00301]** Начало эффекта атикапранта можно оценить на основе исследования. На Фиг. 7Б показано изменение среднего значения по методу наименьших квадратов по сравнению с исходным уровнем. Значительный эффект лечения в пользу атикапранта был замечен уже на 3-й неделе. На этом этапе атикапрант показал статистически лучший эффект по сравнению с плацебо.

10 **[00302] Пример 2. Однократная доза атикапранта в качестве дополнительной терапии антидепрессантами**

15 **[00303]** Дизайн исследования. Шестинедельное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости атикапранта у взрослых и пожилых людей (от 18 до 74 лет), страдающих БДР с выраженной ангедонией (БДР ANH+), и у которых наблюдался неадекватный ответ на СИОЗС или серотонин и ИОЗСН в текущем депрессивном эпизоде. См. Фиг. 21.

20 **[00304]** Для всех субъектов это исследование будет состоять из 3 фаз: фаза скрининга приемлемости (до 4 недель до введения первой дозы), фаза двойного слепого лечения продолжительностью 6 недель и последующее наблюдение в течение 1–2 недель. Субъекты, завершившие двойную слепую фазу, могут участвовать в открытом долгосрочном исследовании безопасности.

25 **[00305]** Размер выборки и рандомизация. Приблизительно 544 субъекта с БДР с выраженной ангедонией (БДР ANH+) и без выраженной ангедонии (БДР ANH–) будут рандомизированы в соотношении 1 : 1 для дополнительной терапии плацебо или атикапрантом, чтобы получить как минимум 314 взрослых субъектов, соответствующих заранее определенным критериям для соответствия критериям БДР ANH+ для включения в первичный анализ. Рандомизация будет стратифицирована по месту проведения исследования, возрастной группе (взрослые [< 65 лет], пожилые люди [≥ 65 лет]), исходной ангедонии и исходному общему баллу MADRS. Все субъекты будут продолжать принимать базовый антидепрессант (СИОЗС/ИОЗСН) в течение всего исследования.

30 **[00306]** Дозы и способ применения. Все подходящие субъекты будут получать атикапрант или плацебо в дополнение к СИОЗС/ИОЗСН на исходном уровне, что будет

продолжаться в течение всего исследования. Исследуемый препарат будет приниматься ежедневно.

[00307] Критерии включения:

-
1. Возраст от 18 до 74 лет (включительно).

 2. Быть стабильным с медицинской точки зрения на основании физического осмотра (включая краткое неврологическое обследование), истории болезни, показателей жизнедеятельности (включая артериальное давление) и ЭКГ в 12 отведениях, выполненной при скрининге и на исходном уровне. При наличии отклонений, не указанных в критериях включения и исключения, необходимо определить их значимость.

 3. Быть стабильным с медицинской точки зрения на основании клинических лабораторных исследований, проведенных при скрининге. Если результаты биохимического анализа сыворотки, гематологии или анализа мочи выходят за пределы нормальных референтных диапазонов, на этапе скрининга разрешается провести еще один повторный анализ лабораторных показателей, которые могут привести к исключению.

 4. Соответствовать диагностическим критериям DSM-5 для рецидивирующего или единичного эпизода БДР без психотических проявлений (DSM-5 296.22, 296.23, 296.32 или 296.33), основанных на клинической оценке и SCID-CT. У субъектов в возрасте 65 лет и старше первый эпизод депрессии должен произойти до 55 лет. Продолжительность текущего депрессивного эпизода должна составлять ≤ 18 месяцев.

 5. Неадекватный ответ как минимум на 1, но не более чем на 2 антидепрессанта (СИОЗС/ИОЗСН), введенные в адекватной дозе и продолжительности в текущем эпизоде депрессии. Неадекватный ответ определяется как снижение тяжести депрессивных симптомов на 26–50% и общая хорошая переносимость по шкале MGH-ATRQ. Адекватное исследование определяется как лечение антидепрессантами в течение как минимум 6 недель (и не более 12 месяцев в текущем эпизоде) в стабильной терапевтической дозе или выше, указанной в MGH-ATRQ, и должно включать текущее лечение субъекта антидепрессантами. Если субъект получил 2 курса лечения СИОЗС/ИОЗСН в достаточной дозе и продолжительности в текущем эпизоде и продемонстрировал улучшение по обоим показателям на $\leq 25\%$, то субъект не будет соответствовать критериям
-

исключения (первому критерию исключения).

6. Должны быть подтверждены текущий большой депрессивный эпизод, тяжесть симптомов депрессии, наличие ангедонии и ответ на лечение антидепрессантами в текущем депрессивном эпизоде. Получает и хорошо переносит любой из следующих СИОЗС или ИОЗСН для лечения симптомов депрессии в любой форме, которая доступна в стране-участнике: циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, милнаципран, левомилнаципран, пароксетин, сертралин, венлафаксин, десвенлафаксин в стабильной дозе (на терапевтическом уровне дозы) в течение как минимум 6 недель и не более 12 месяцев в текущем эпизоде при скрининге. Вышеуказанные СИОЗС/ИОЗСН должны быть одобрены для лечения БДР. В исследование допускаются субъекты, принимающие флувоксамин в качестве исходного СИОЗС и имеющие нормальную функцию почек и печени.

 7. Общий балл по HDRS-17 ≥ 22 в начале скрининга и не должен демонстрировать клинически значимое улучшение (которое определяется как улучшение общего балла по HDRS-17 $> 20\%$) от начала до конца скрининга (с первого до последнего независимого рейтинга HDRS-17).

 8. Симптомы ангедонии основаны на клинической оценке и подтверждены положительным ответом на ангедонию (симптомы MDE, пункт 2) на SCID-CT при скрининге и исходном уровне (день 1 до рандомизации).

 9. ИМТ от 18 до 40 кг/м² (включительно).

 10. Амбулаторно на скрининге.

 11. Перед рандомизацией женщина детородного возраста должна иметь отрицательный высокочувствительный тест на беременность в сыворотке (β -ХГЧ) при скрининге и отрицательный результат теста на беременность в моче в первый день двойной слепой фазы.

 12. Использование противозачаточных средств мужчинами и женщинами должно соответствовать местным правилам, касающимся использования методов контрацепции субъектами клинических исследований.
-

13. У женщины должна быть либо:

- постменопауза
- необратимая стерильность
- или способна к деторождению и применять высокоэффективный метод контрацепции (процент неудач $< 1\%$ в год при последовательном и правильном использовании).

14. Женщина должна отказаться от донорства яйцеклеток (ооцитов) или замораживать их для дальнейшего использования в целях вспомогательной репродукции во время исследования и в течение как минимум 1 месяца после приема последней дозы исследуемого препарата.

15. Во время исследования и в течение как минимум 1 цикла сперматогенеза (определяемого примерно как 3 месяца) после приема последней дозы исследуемого препарата мужчина:

- который ведет половую жизнь с женщиной детородного возраста, должен использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив со спермицидной пеной/гелем/пленкой/кремом/свечи), а его партнерша должна использовать высокоэффективный метод контрацепции.
- который ведет половую жизнь с беременной женщиной, должен использовать презерватив.
- должен отказаться от донорства спермы.

Критерии исключения:

1. Устойчивость к лечению БДР в анамнезе, определяемая как отсутствие ответа на 2 или более адекватных антидепрессанта в текущем эпизоде, о чем свидетельствует отсутствие или минимальное улучшение (улучшение $\leq 25\%$) при лечении антидепрессантом в адекватной дозе (согласно MGH-ATRQ) и с адекватной продолжительностью (не менее 6 недель).

2. Текущий или предыдущий диагноз психотического расстройства или БДР с психотическими особенностями по DSM-5, биполярное или родственное расстройство (подтвержденное SCID-CT), умственная отсталость (диагностические коды DSM-5 317, 318.0, 318.1, 318.2, 315.8 и 319), расстройство аутистического спектра, пограничное расстройство личности, антисоциальное расстройство личности, истерическое расстройство личности, нарциссическое расстройство личности или соматоформные расстройства.

-
3. Текущий активный диагноз DSM-5 обсессивно-компульсивного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, нервной анорексии или нервной булимии.
-
4. Первичный диагноз DSM-5: паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство или специфическая фобия, которая была основным направлением психиатрического лечения в течение последних 2 лет. Они допускаются в качестве вторичного диагноза, если БДР является основным направлением лечения.
-
5. Анамнез или доказательства клинически значимого несоблюдения текущей терапии антидепрессантами.
-
6. Наличие в анамнезе расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ средней и тяжелой степени, включая расстройство, связанное с употреблением алкоголя, согласно критериям DSM-5, в течение 6 месяцев до скрининга или положительных результатов тестов на злоупотребление алкоголем и/или наркотиками (например, опиатами [включая метадон], кокаином, амфетаминами, метамфетаминами, каннабиноидами, КБД, барбитуратом, МДМА) при скрининге или на исходном уровне. Допускается одно повторное тестирование во время скрининга. Употребление табака и кофеина не является критерием для исключения.
-
7. Получение в течение последних 5 лет любого предшествующего лечения антидепрессантами с кетамином/эскетамином, электросудорожной терапией, стимуляцией блуждающего нерва или устройством для глубокой стимуляции мозга. Субъекты, которые ранее принимали до 2 доз кетамин/эскетамин и не продолжили лечение (например, не получили эффекта от лечения или испытывали проблемы с переносимостью), могут быть рассмотрены для включения в исследование.
-
8. Гомицидальные идеи/намерения или суицидальные идеи с некоторым намерением действовать в течение 3 месяцев перед началом фазы скрининга согласно клиническому заключению или на основании C-SSRS в соответствии с ответом «да» на пункт 4 (активная суицидальная идеация с некоторым намерением действовать без конкретного плана) или на пункт 5 (активная суицидальная идеация со специфическим планом или намерением) в отношении суицидальной идеации по C-SSRS или анамнез суицидального поведения в
-

течение прошедшего года перед началом фазы скрининга. Субъекты, сообщившие о суицидальных мыслях с намерением совершить действие или о суицидальном поведении до начала фазы двойного слепого лечения, должны быть исключены.

9. Когнитивные нарушения, которые могут сделать информированное согласие недействительным или ограничить способность субъекта соблюдать требования исследования. У субъекта имеется нейродегенеративное заболевание (например, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, болезнь Паркинсона с клиническими признаками когнитивных нарушений) или признаки MCI. Субъекты в возрасте ≥ 65 лет: имеют MMSE < 25 или < 23 для субъектов с образованием ниже уровня средней школы.

10. Судороги в настоящее время или в анамнезе (неосложненные фебрильные судороги у детей без последствий не являются критерием для исключения).

11. Клинически значимые отклонения ЭКГ при скрининге или в первый день до рандомизации, которые могут поставить под угрозу безопасность субъектов или целостность исследования, определяемые как:

- Во время скрининга и/или в первый день интервал QT корректируется в соответствии с формулой Friderici (QTcF): ≥ 450 мс (мужчины); ≥ 470 мс (женщины).
 - Признаки атриовентрикулярной блокады второй и третьей степени.
 - Особенности нововыявленной ишемии.
 - Другие клинически значимые аритмии или нарушения сердечного ритма.
-

12. В анамнезе или симптомы и признаки, указывающие на цирроз печени (например, варикозное расширение вен пищевода, асцит и увеличение протромбинового времени) или значения АЛТ или АСТ $\geq 3 \times$ ВГН или общий билирубин $> 1,5 \times$ ВГН на этапе скрининга. Повтор скринингового теста на отклонения от нормы АЛТ и АСТ разрешен в течение периода скрининга, если существует альтернативное объяснение значения, выходящего за пределы диапазона.

13. Субъект может участвовать в исследовании при повышении уровня билирубина, если повышение уровня билирубина соответствует болезни Жильбера.

14. Положительный результат теста на наркотики, вызывающие злоупотребление (например, барбитураты, метадон, опиаты, кокаин, РСР, МДМА и

амфетамин/метамфетамин) в начале фазы скрининга или в первый день фазы двойного слепого лечения перед рандомизацией.

15. Субъекты, имеющие положительный результат теста при скрининге из-за назначенных психостимуляторов, принимаемых по любому показанию, должны прекратить прием препарата по крайней мере за 2 недели до первого дня фазы двойного слепого лечения (до рандомизации). Для рандомизации субъекта результат теста на злоупотребление наркотиками в первый день (до рандомизации) должен быть отрицательным. Субъектам с положительным результатом теста при скрининге из-за назначенных или безрецептурных опиатов или барбитуратов, может быть разрешено продолжить фазу скрининга, если прием препарата будет прекращен по крайней мере за 1 неделю или 5 периодов полураспада, в зависимости от того, что дольше, до дня 1 фазы двойного слепого лечения (до рандомизации). Для рандомизации субъекта результат теста на злоупотребление наркотиками в первый день (до рандомизации) должен быть отрицательным.

- Периодическое употребление каннабиноидов до начала фазы скрининга не является фактором для исключения, если субъект не соответствует критериям расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ.
- Положительный тест на каннабиноиды в начале этапа скрининга не является критерием для исключения; однако положительный результат теста на каннабиноиды перед приемом препарата в первый день фазы двойного слепого лечения является критерием для исключения.

16. Прием общей суточной дозы бензодиазепинов, превышающей эквивалент 6 мг/день лоразепама в начале фазы скрининга.

17. Недавние (последние 3 месяца) в анамнезе или текущие признаки и симптомы:

- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
 - Клинически значимые или нестабильные сердечно-сосудистые, респираторные, желудочно-кишечные, неврологические, гематологические, ревматологические, иммунологические или эндокринные нарушения.
 - Неконтролируемый сахарный диабет 1 или 2 типа. Субъекты с сахарным диабетом типа 1 или типа 2, находящиеся под контролем (гемоглобин A1c $\leq 8,0\%$ и глюкоза ≤ 150 мг/дл при скрининге), могут подходить для участия, если
-

в остальном они здоровы с медицинской точки зрения и находятся на стабильном режиме приема сахароснижающих препаратов в течение не менее чем 2 месяцев до скрининга).

18. Текущие признаки/симптомы гипотиреоза или гипертиреоза. Для субъектов, имеющих в анамнезе заболевания щитовидной железы, а также для субъектов, у которых, независимо от анамнеза щитовидной железы, значение ТТГ выходит за пределы допустимого диапазона, будет проведен тест FT₄. Если значение FT₄ выходит за пределы нормы и считается клинически значимым, субъект не подлежит включению в исследование.

19. Субъекты, страдавшие ранее от заболеваний/расстройств щитовидной железы, которые лечатся гормонами щитовидной железы, должны принимать стабильную дозировку в течение 3 месяцев до начала фазы скрининга. Субъекты, принимающие добавки для щитовидной железы в качестве антидепрессантов, не подлежат включению в исследование. Наличие болезни Кушинга, болезни Аддисона, первичной аменореи или других признаков серьезных соматических нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

20. Серьезное заболевание, особенно нестабильное заболевание.

21. Постоянное лечение от психологических заболеваний (например, когнитивно-поведенческая терапия, межличностная психотерапия, психодинамическая психотерапия и т. д.), начатое в течение 6 недель до начала скрининга. Субъект, который постоянно получает лечение от психологических заболеваний в течение периода более 6 недель, соответствует критериям включения, если лечение от психологических заболеваний будет иметь стабильную продолжительность и частоту.

22. Серьезное заболевание, особенно нестабильное заболевание.

23. Клинически значимые жалобы со стороны ЖКТ согласно клиническому заключению (за исключением симптомов расстройства оси I) при скрининге или на исходном уровне или в анамнезе подтвержденного заболевания желудка (включая, помимо прочего, подтвержденную язвенную болезнь, гастрит [включая атрофический гастрит], кровотечение верхних отделов ЖКТ, пищевод Баррета, болезнь Крона, язвенный колит, предраковые состояния ЖКТ или любое другое клинически значимое заболевание ЖКТ, синдром раздраженного

кишечника).

24. Требуется длительное применение ИПП. В анамнезе длительное применение НПВП или аспирина. (Разрешены низкие дозы аспирина, например, при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний).

25. Злокачественные новообразования в анамнезе в течение 5 лет до начала этапа скрининга (исключения составляют плоскоклеточный и базальноклеточный рак кожи и рак *in situ* шейки матки, а также злокачественные новообразования, которые считаются излеченными с минимальным риском рецидива).

26. Известные аллергии, гиперчувствительность, непереносимость или противопоказания к атикапранту и/или его вспомогательным веществам.

27. Принимались любые запрещенные методы лечения, дозировка которых не разрешена в первый день.

28. Получали исследуемый препарат (включая исследуемые вакцины) или использовали инвазивное исследуемое медицинское устройство в течение 60 дней до начала фазы скрининга, или принимали участие в 2 или более клинических интервенционных исследованиях БДР или других психиатрических состояний (с различными исследуемыми препаратами) в течение предыдущего 1 года до начала фазы скрининга или в настоящее время участвует в исследовательском интервенционном исследовании.

29. Для женщины — наличие беременности, кормление грудью или планирование беременности во время участия или в течение 6 недель после приема последней дозы исследуемого препарата.

30. Для мужчины — планирование зачатия ребенка во время участия в исследовании или в течение 90 дней после приема последней дозы исследуемого вмешательства.

31. Диагностика синдрома приобретенного иммунодефицита. Тестирование на вирус иммунодефицита человека не требуется.

32. Любое состояние или ситуация/обстоятельство, участие в которых не отвечает интересам субъекта (например, ставит под угрозу благополучие) или которые могут помешать, ограничить или исказить оценки, указанные в протоколе.

[00308] Цели и конечные точки исследования клинической эффективности

[00309] Оценка первичных и вторичных (ключевых и других) конечных точек будет проводиться по шкале FAS, включающей взрослых (не пожилых) субъектов с БДР ANH+, принимавших хотя бы 1 дозу исследуемого препарата.

5 [00310] Первичная. Оценить клиническую эффективность атикапранта по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии к антидепрессантам (СИОЗС или ИОЗСН) в улучшении депрессивных симптомов у взрослых субъектов с БДР ANH+ и неадекватным ответом на текущий антидепрессант, что оценивалось по изменению общего балла по шкале MADRS от исходного уровня с 1-го дня (предрандомизация) до конца 6-недельной фазы двойного слепого лечения (день 43):

- 10
- Изменение общего балла MADRS по сравнению с исходным уровнем на 43-й день.

[00311] Ключевая вторичная конечная точка эффективности. Чтобы оценить эффективность атикапранта по сравнению с плацебо у взрослых субъектов с БДР ANH+ в качестве дополнительной терапии к антидепрессанту на основе оценки результатов ангедонии, сообщаемой пациентами:

- 15
- Изменение общего балла по шкале оценки размерной ангедонии (DARS) по сравнению с исходным уровнем на 43-й день.

[00312] Другая вторичная конечная точка эффективности. Оценить эффективность атикапранта по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с БДР ANH+ в качестве дополнительной терапии по следующим критериям:

- 20
- Доля пациентов, ответивших на лечение, на 43-й день (снижение общего балла MADRS на $\geq 50\%$).
 - Доля субъектов с ремиссией депрессивных симптомов, определенная как общий балл MADRS ≤ 12 на 43-й день.
 - Изменение исходного уровня на 43-й день в MADRS 6
 - Изменение общего балла PHQ-9 по сравнению с исходным уровнем на 43-й день.
 - Изменение общего балла SHAPS по сравнению с исходным уровнем на 43-й день.
 - Изменение симптомов тревоги по сравнению с исходным уровнем к 43-му дню с использованием GAD-7.
- 25
- 30

[00313] Поисковые цели. Оценить эффективность атикапранта по сравнению с плацебо у взрослых субъектов с БДР ANH+ и у всех субъектов с БДР (взрослых и

пожилых пациентов с БДР ANH+ и БДР ANH-) в качестве дополнительной терапии по следующим направлениям:

- Изменение общего балла MADRS по сравнению с базовым уровнем с течением времени.
- 5 ● Изменение по сравнению с исходным уровнем с течением времени показателя фактора ангедонии по шкале MADRS.
- Изменение исходного уровня с течением времени в результатах ангедонии, сообщаемых пациентами (SHAPS, DARS).
- Изменение общего балла PHQ-9 по сравнению с базовым уровнем с течением времени.
- 10 ● Изменение качества жизни и состояния здоровья, связанного со здоровьем, по сравнению с исходным уровнем к 43-му дню, согласно оценке опросника EQ-5D-5L.
- Изменение общего балла SDS по сравнению с исходным уровнем на 43-й день.
- 15 ● Изменение показателя CGI-S по сравнению с базовым уровнем с течением времени.
- Изменение симптомов тревоги по сравнению с исходным уровнем с течением времени с использованием GAD-7.
- 20 ● Изменение симптомов депрессии по сравнению с исходным уровнем с течением времени с использованием PGI-S.
- Изменение сексуального функционирования, сообщаемого пациентами, с использованием ASEX по сравнению с исходным уровнем к 43-му дню.

25 **[00314]** Оценить эффективность атикапранта по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с БДР ANH- в качестве дополнительной терапии по следующим критериям:

- Изменение общего балла MADRS по сравнению с базовым уровнем с течением времени.
- Изменение общего балла DARS по сравнению с базовым уровнем с течением времени.

30 **[00315]** Цели безопасности (все). Следующие конечные точки безопасности будут оцениваться отдельно для взрослых и пожилых людей; анализируемая популяция для оценки безопасности для каждой возрастной группы будет включать всех рандомизированных субъектов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата:

- НЯ, включая AESI. НЯ может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (включая аномальный результат), симптом или заболевание, связанные по времени с применением лекарственного (исследуемого или не исследуемого) препарата, независимо от того, связаны они с данным лекарственным (исследуемым или не исследуемым) препаратом или нет. TEAE представляли собой НЯ, возникшие на этапе лечения и ухудшившиеся по сравнению с исходным уровнем. Полная анализируемая популяция для оценки безопасности включала всех включенных в исследование субъектов, получивших хотя бы 1 дозу исследуемого препарата в период лечения.

- Основные показатели жизнедеятельности;
- ЭКГ, лабораторные показатели
- Вес/ИМТ
- Оценка суицидальности с использованием C-SSRS
- Оценка симптомов абстиненции с помощью PWC-20

[00316] В. Сопутствующая терапия и запрещенные методы лечения

[00317] Фоновая терапия. Все субъекты будут продолжать принимать базовый антидепрессант (СИОЗС/ИОЗСН) в течение всего исследования. Разрешены следующие антидепрессанты: циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, милнаципран, левомилнаципран, пароксетин, сертралин, венлафаксин и десвенлафаксин. Субъекты будут продолжать принимать только один из этих разрешенных антидепрессантов в адекватной и переносимой дозе (т. е. монотерапию) во время исследования. Никакие изменения в приеме антидепрессантов или дозы не допускаются с момента скрининга до окончания исследования.

[00318] Запрещенные способы лечения. Субъекты не должны использовать следующие лекарства или пищевые добавки до или во время исследования, как указано, за исключением случаев лечения НЯ или симптомов обострения, предпочтительно после визита ЕОТ:

- ИМАО в течение 4 недель до скрининга и до первого контрольного визита.
- Антипсихотические препараты, по крайней мере, за 14 дней до первого дня и до первого контрольного визита.

- Снотворные препараты или пищевые добавки (как минимум за 7 дней до дня 1 и до первого контрольного визита), включая, помимо прочего, бензодиазепины, небензодиазепиновые снотворные средства (например, золпидем, зопиклон, залеплон, эсзопиклон, суворексант и рамелтеон), седативные антигистаминные препараты, включая безрецептурные снотворные средства (например, димедрол, доксиламин и гидроксизин) и мелатонин/агомелатин.

Субъекты, которые принимали бензодиазепины и/или разрешенные небензодиазепиновые снотворные препараты на этапе скрининга, могут продолжать прием этих препаратов (в дозах, равных или менее эквивалентных 6 мг/день лоразепама) на этапе двойного слепого лечения. На этапе двойного слепого лечения не допускается увеличение дозы сверх эквивалента 6 мг/день лоразепама или новых бензодиазепиновых препаратов.

- Антидепрессанты, не относящиеся к СИОЗС/ИОЗСН (например, доксепин, тразодон, мirtазапин, бупропион, трициклические антидепрессанты, агомелатин и SAME), по крайней мере, за 7 дней до первого дня и до первого контрольного визита.
- Любая форма новой психотерапии или изменения в существующей психотерапии запрещены во время скрининга и двойного слепого этапа.
- Опиаты и стабилизаторы настроения (например, литий и противосудорожные препараты) минимум за 7 дней до первого дня и до первого контрольного визита.
- Стимуляторы (например, дексамфетамин, метилфенидат, дексметилфенидат), пероральные системные стероиды и средства для подавления аппетита (эфедрин) и изоксуприн, по крайней мере, за 7 дней до дня 1 и до окончания приема.
- Терапия магнитной и электростимуляцией: электросудорожная терапия, стимуляция блуждающего нерва, глубокая стимуляция мозга, TMS любого типа или DCS или электрическая стимуляция, от скрининга до визита в конце исследования. Использование TMC, DCS или электростимуляции перед скринингом не является исключением.
- ТЗ, гормон щитовидной железы или другие добавки для функции щитовидной железы, назначаемые при депрессии.

Эти лекарства разрешены при назначении для контроля уже существующего заболевания/расстройства щитовидной железы.

- Кетамин или эскетамин в течение 5 лет до и во время исследования (допускается до 2 доз в течение жизни до скрининга).
- 5 • Психоделики (например, псилоцибин).
- Мемантин.
- Другие исследуемые препараты в течение 30 дней до и во время исследования.

[00319] Пример 3. Рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости фиксированных доз атикапранта 5 мг и 10 мг в качестве дополнительной терапии у взрослых и пожилых пациентов с БДР с выраженной ангедонией и неадекватным ответом на терапию антидепрессантами

[00320] Дизайн исследования. 8-недельное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости атикапранта у взрослых и пожилых людей (от 18 до 74 лет), страдающих БДР с выраженной ангедонией и у которых наблюдался неадекватный ответ на СИОЗС и ИОЗСН в текущем депрессивном эпизоде. См. Фиг. 22.

[00321] Для всех субъектов это исследование будет состоять из 3 этапов:

- этап скрининга приемлемости (до 4 недель до введения первой дозы),
- двойная слепая фаза лечения продолжительностью 8 недель,
- и последующий этап продолжительностью 1–2 недели.

[00322] В исследовании будут участвовать примерно 624 субъекта (рандомизированных в соотношении 2 : 1 : 1 с плацебо, атикапрантом 5 мг и атикапрантом 10 мг). Целью этого набора участников является как минимум 556 взрослых субъектов с БДР с выраженной ангедонией и примерно 68 пожилых субъектов (≥ 65 лет) с БДР с выраженной ангедонией.

[00323] Субъекты, завершившие фазу двойного слепого лечения, могут участвовать в открытом долгосрочном исследовании безопасности.

[00324] Размер выборки и рандомизация. Приблизительно 624 взрослых (< 65 лет) и пожилых (≥ 65 лет) субъектов с БДР с выраженной ангедонией будут рандомизированы в соотношении 2 : 1 : 1 для приема дополнительного плацебо, 5 мг атикапранта или 10 мг атикапранта, чтобы получить как минимум 556 взрослых

5 субъектов, соответствующих заранее определенным критериям БДР с выраженной ангедонией, подходящих для включения в первоначальную популяцию для анализа эффективности. Рандомизация будет стратифицирована по месту проведения исследования, возрастной группе (взрослые, пожилые) и исходному общему баллу MADRS. Все субъекты будут продолжать принимать базовый антидепрессант (СИОЗС/ИОЗСН) в течение всего исследования.

10 [00325] Дозы и способ введения. Все субъекты, соответствующие критериям включения, будут получать атикапрант 5 мг, атикапрант 10 мг или плацебо в дополнение к исходному уровню СИОЗС/ИОЗСН, что будет продолжаться в течение всего исследования. Исследуемый препарат будет приниматься ежедневно.

[00326] Критерии включения:

-
1. Возраст от 18 до 74 лет (включительно).

 2. Стабильность с медицинской точки зрения на основании физического осмотра (включая краткое неврологическое обследование), истории болезни, показателей жизнедеятельности (включая артериальное давление) и ЭКГ в 12 отведениях, выполненной при скрининге и на исходном уровне.

 3. Стабильность с медицинской точки зрения на основании клинических лабораторных анализов, проведенных при скрининге. Если результаты биохимического анализа сыворотки, гематологии или анализа мочи выходят за пределы нормальных референтных диапазонов, на этапе скрининга разрешается провести еще один повторный анализ лабораторных показателей, которые могут привести к исключению.

 4. Соответствие диагностическим критериям DSM-5 для рецидивирующего или единичного эпизода БДР без психотических проявлений (DSM-5 296,22, 296,23, 296,32 или 296,33), основанных на клинической оценке и подтвержденных SCID-CT. У субъектов в возрасте 65 лет и старше первый эпизод депрессии должен произойти до 55 лет. Продолжительность текущего депрессивного эпизода должна составлять ≤ 18 месяцев.

 5. Симптомы ангедонии основаны на клинической оценке и подтверждены положительным ответом на ангедонию (симптомы MDE, пункт 2) на SCID-CT при скрининге и исходном уровне (день 1 до рандомизации).

 6. Общий балл SHAPS ≥ 38 при скрининге и на исходном уровне (день 1 до рандомизации), что соответствует выраженной (высокой степени) ангедонии.

-
7. Неадекватный ответ как минимум на 1, но не более чем на 2 антидепрессанта (СИОЗС/ИОЗСН), введенных в адекватной дозе и продолжительности в текущем эпизоде депрессии. Неадекватный ответ определяется как снижение тяжести депрессивных симптомов на 26–50% и общая хорошая переносимость по шкале MGH-ATRQ. Адекватное исследование определяется как лечение антидепрессантами в течение как минимум 6 недель (и не более 12 месяцев в текущем эпизоде) в стабильной терапевтической дозе или выше, указанной в MGH-ATRQ, и должно включать текущее лечение субъекта антидепрессантами. Если субъект получил 2 курса лечения СИОЗС/ИОЗСН в достаточной дозе и продолжительности в текущем эпизоде и продемонстрировал улучшение по обоим показателям на $\leq 25\%$, то субъект не будет соответствовать критериям исключения (первому критерию исключения).
-
8. Должны быть подтверждены текущий большой депрессивный эпизод, тяжесть симптомов депрессии, наличие ангедонии и ответ на лечение антидепрессантами в текущем депрессивном эпизоде. Получает и хорошо переносит любой из следующих СИОЗС или ИОЗСН для лечения симптомов депрессии в любой форме, который доступен в стране-участнике циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, милнаципран, левомилнаципран, пароксетин, сертралин, венлафаксин, десвенлафаксин в стабильной дозе (на терапевтическом уровне дозы) в течение как минимум 6 недель и не более 12 месяцев в текущем эпизоде при скрининге. СИОЗС/ИОЗСН должны быть одобрены для лечения БДР.
-
9. Общий балл по HDRS-17 ≥ 22 в начале скрининга и не должен демонстрировать клинически значимое улучшение (которое определяется как улучшение общего балла по HDRS-17 $> 20\%$) от начала до конца скрининга (с первого до последнего независимого рейтинга HDRS-17).
-
10. ИМТ от 18 до 40 кг/м² (включительно).
-
11. Амбулаторно на скрининге.
-
12. Перед рандомизацией женщина детородного возраста должна иметь отрицательный высокочувствительный тест на беременность в сыворотке (β хорионический гонадотропин человека [β -ХГЧ]) при скрининге и отрицательный результат теста на беременность в моче в первый день двойной слепой фазы.
-

13. Использование противозачаточных средств мужчинами и женщинами должно соответствовать местным правилам, касающимся использования методов контрацепции субъектами клинических исследований.

14. У женщины должна быть либо:

- Период постменопаузы: Состояние постменопаузы определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины. Высокий уровень ФСГ в постменопаузальном диапазоне, основанный на референсном диапазоне центральной лаборатории, может быть использован для подтверждения постменопаузального состояния у женщин, не использующих гормональную контрацепцию или заместительную гормональную терапию, однако при отсутствии аменореи в течение 12 месяцев однократного измерения ФСГ недостаточно.
 - Необратимая стерильность
 - Способна к деторождению и применять высокоэффективный метод контрацепции (процент неудач <1% в год при последовательном и правильном использовании).
 - Остается на высокоэффективном методе и в течение как минимум 1 месяца после приема последней дозы исследуемого препарата.
 - Женщина должна отказаться от донорства яйцеклеток (ооцитов) или замораживать их для дальнейшего использования в целях вспомогательной репродукции во время исследования и в течение как минимум 1 месяца после приема последней дозы исследуемого препарата.
 - Во время исследования и в течение как минимум 1 цикла сперматогенеза (определяемого примерно как 3 месяца) после приема последней дозы исследуемого препарата мужчина, (а) который ведет половую жизнь с женщиной детородного возраста, должен использовать барьерный метод контрацепции, а его партнерша должна использовать высокоэффективный метод контрацепции. (b) который ведет половую жизнь с беременной женщиной, должен использовать презерватив; (с) должен отказаться от донорства спермы.
-

Критерии исключения:

-
1. Устойчивый к лечению БДР в анамнезе, определяемый как отсутствие ответа на 2 или более адекватных антидепрессанта в текущем эпизоде, о чем свидетельствует отсутствие или минимальное улучшение (улучшение $\leq 25\%$) при лечении антидепрессантом в адекватной дозе (согласно MGH-ATRQ) и продолжительностью (не менее 6 недель).

 2. Текущий или предыдущий диагноз психотического расстройства или БДР с психотическими особенностями по DSM-5, биполярное или родственное расстройство (подтвержденное SCID-CT), умственная отсталость (диагностические коды DSM-5 317, 318.0, 318.1, 318.2, 315.8 и 319), расстройство аутистического спектра, пограничное расстройство личности, антисоциальное расстройство личности, истерическое расстройство личности, нарциссическое расстройство личности или соматоформные расстройства.

 3. Текущий активный диагноз DSM-5 обсессивно-компульсивного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, нервной анорексии или нервной булимии.

 4. Первичный диагноз DSM-5: паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство или специфическая фобия, которая была основным направлением психиатрического лечения в течение последних 2 лет. Они допускаются в качестве вторичного диагноза, если БДР является основным направлением лечения.

 5. Анамнез или доказательства клинически значимого несоблюдения текущей терапии антидепрессантами.

 6. Наличие в анамнезе расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ средней и тяжелой степени, включая расстройство, связанное с употреблением алкоголя, согласно критериям DSM-5, в течение 6 месяцев до скрининга или положительных результатов тестов на злоупотребление алкоголем и/или наркотиками (например, опиатами [включая метадон], кокаином, амфетаминами, метамфетаминами, каннабиноидами, КБД, барбитуратом, МДМА) при скрининге или на исходном уровне. Допускается одно повторное тестирование во время скрининга. Употребление табака и кофеина не является критерием для исключения.

 7. Получение в течение последних 5 лет любого предшествующего лечения
-

антидепрессантами с кетамином/эскетамином, электросудорожной терапии, стимуляцией блуждающего нерва или устройством для глубокой стимуляции мозга. Субъекты, которые ранее принимали до 2 доз кетамина/эскетамин и не продолжили лечение (например, не получили эффекта от лечения или испытывали проблемы с переносимостью), могут быть рассмотрены для включения в исследование.

8. Гомицидальные идеи/намерения или суицидальные идеи с некоторым намерением действовать в течение 3 месяцев перед началом фазы скрининга согласно клиническому заключению или на основании C-SSRS в соответствии с ответом «да» на пункт 4 (активная суицидальная идеация с некоторым намерением действовать без конкретного плана) или на пункт 5 (активная суицидальная идеация со специфическим планом или намерением) в отношении суицидальной идеации по C-SSRS, или анамнез суицидального поведения в течение прошедшего года перед началом фазы скрининга. Субъекты, сообщившие о суицидальных мыслях с намерением совершить действие или о суицидальном поведении до начала фазы двойного слепого лечения, должны быть исключены.

9. Когнитивные нарушения, которые могут сделать информированное согласие недействительным или ограничить способность субъекта соблюдать требования исследования. У субъекта имеется нейродегенеративное заболевание (например, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, болезнь Паркинсона с клиническими признаками когнитивных нарушений) или признаки MCI. Субъекты в возрасте ≥ 65 лет: имеют MMSE < 25 или < 23 для субъектов с образованием ниже уровня средней школы.

10. Судороги в настоящее время или в анамнезе (неосложненные фебрильные судороги у детей без последствий не являются критерием для исключения).

11. Клинически значимые отклонения электрокардиографии (ЭКГ) при скрининге или в первый день до рандомизации, которые могут поставить под угрозу безопасность субъектов или целостность исследования, определяемые как:

- Во время скрининга и/или в первый день интервал QT корректируется в соответствии с формулой Friderici (QTcF): ≥ 450 мс (мужчины); ≥ 470 мс (женщины).
 - Признаки атриовентрикулярной блокады второй и третьей степени.
 - Особенности нововыявленной ишемии.
-

-
- Другие клинически значимые аритмии или нарушения сердечного ритма.
-

12. В анамнезе или симптомы и признаки, указывающие на цирроз печени (например, варикозное расширение вен пищевода, асцит и увеличение протромбинового времени) ИЛИ значения АЛТ или АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ или общий билирубин $> 1,5 \times \text{ВГН}$ на этапе скрининга. Повтор скринингового теста на отклонения от нормы АЛТ и АСТ разрешен в течение периода скрининга при условии, что существует альтернативное объяснение значения, выходящего за пределы диапазона.

13. Субъект может участвовать в исследовании при повышении уровня билирубина, если повышение уровня билирубина соответствует болезни Жильбера.

14. Положительные результаты теста на наркотики, вызывающие злоупотребление (например, барбитураты, метадон, опиаты, кокаин, РСР, МДМА и амфетамин/метамфетамин) в начале фазы скрининга или в первый день фазы двойного слепого лечения перед рандомизацией.

15. Субъекты, имеющие положительный результат теста при скрининге из-за назначенных психостимуляторов, принимаемых по любому показанию, должны прекратить прием препарата по крайней мере за 2 недели до первого дня фазы двойного слепого лечения (до рандомизации). Для рандомизации субъекта результат теста на злоупотребление наркотиками в первый день (до рандомизации) должен быть отрицательным. В противном случае субъектам, которые имеют положительный результат теста при скрининге из-за назначенных или безрецептурных опиатов или барбитуратов, может быть разрешено продолжить фазу скрининга, если прием препарата будет прекращен по крайней мере за 1 неделю или 5 периодов полураспада, в зависимости от того, что дольше, до дня 1 фазы двойного слепого лечения (до рандомизации). Для рандомизации субъекта результат теста на злоупотребление наркотиками в первый день (до рандомизации) должен быть отрицательным.

16. Периодическое употребление каннабиноидов до начала фазы скрининга не является исключительным, если субъект не соответствует критериям расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ. Положительный тест на каннабиноиды в начале этапа скрининга не является критерием для исключения; однако положительный результат теста на каннабиноиды перед приемом препарата в первый день фазы двойного слепого лечения является критерием для исключения.

17. Прием общей суточной дозы бензодиазепинов, превышающей эквивалент 6 мг/день

лоразепама в начале фазы скрининга.

18. Недавние (последние 3 месяца) в анамнезе или текущие признаки и симптомы:

- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин)
- Клинически значимые или нестабильные сердечно-сосудистые, респираторные, желудочно-кишечные, неврологические, гематологические, ревматологические, иммунологические или эндокринные нарушения.
- Неконтролируемый сахарный диабет 1 или 2 типа. Субъекты с сахарным диабетом типа 1 или типа 2, находящиеся под контролем (гемоглобин A1c $\leq 8,0\%$ и глюкоза ≤ 150 мг/дл при скрининге), могут подходить для участия, если в остальном они здоровы с медицинской точки зрения и находятся на стабильном режиме приема сахароснижающих препаратов в течение не менее чем 2 месяцев до скрининга).

19. Текущие признаки/симптомы гипотиреоза или гипертиреоза. Для субъектов, имеющих в анамнезе заболевания щитовидной железы, а также для субъектов, у которых, независимо от анамнеза щитовидной железы, значение TSH выходит за пределы допустимого диапазона, будет проведен тест FT₄. Если значение FT₄ выходит за пределы нормы и считается клинически значимым, субъект не подлежит включению в исследование.

20. Субъекты, страдавшие ранее от заболеваний/расстройств щитовидной железы, которые лечатся гормонами щитовидной железы, должны принимать стабильную дозировку в течение 3 месяцев до начала фазы скрининга. Субъекты, принимающие добавки для щитовидной железы в качестве антидепрессантов, не подлежат включению в исследование.

21. Болезнь Кушинга, болезнь Аддисона, первичная аменорея или другие признаки серьезных соматических нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

22. Серьезное заболевание, особенно нестабильное заболевание

23. Постоянное лечение от психологических заболеваний (например, когнитивно-поведенческая терапия, межличностная психотерапия, психодинамическая психотерапия и т. д.), начатое в течение 6 недель до начала скрининга. Субъект, который постоянно получает лечение от психологических заболеваний в течение периода более 6 недель, соответствует критериям включения.

-
24. Серьезное заболевание, особенно нестабильное заболевание.
-
25. Клинически значимые жалобы со стороны ЖКТ (за исключением симптомов расстройства оси I) при скрининге или на исходном уровне или в анамнезе заболевания желудка (включая, помимо прочего, подтвержденную язвенную болезнь, гастрит [включая атрофический гастрит], кровотечение верхних отделов ЖКТ, пищевод Баррета, болезнь Крона, язвенный колит, предраковые состояния ЖКТ или любое другое клинически значимое заболевание ЖКТ, синдром раздраженного кишечника).
-
26. Требуется длительное применение ИПП. В анамнезе длительное применение НПВП или аспирина. (Разрешены низкие дозы аспирина, например, при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний).
-
27. Злокачественные новообразования в анамнезе в течение 5 лет до начала этапа скрининга (исключения составляют плоскоклеточный и базальноклеточный рак кожи и рак *in situ* шейки матки, а также злокачественные новообразования, которые считаются излеченными с минимальным риском рецидива).
-
28. Известные аллергии, гиперчувствительность, непереносимость или противопоказания к атикапранту и/или его вспомогательным веществам.
-
29. Принимались любые запрещенные методы лечения, дозировка которых не разрешена в первый день.
-
30. Прием общей суточной дозы бензодиазепинов, превышающей эквивалент 6 мг/день лоразепама в начале фазы скрининга.
-
31. Получали исследуемый препарат (включая исследуемые вакцины) или использовали инвазивное исследуемое медицинское устройство в течение 60 дней до начала фазы скрининга, или принимали участие в 2 или более клинических интервенционных исследованиях БДР или других психиатрических состояний (с различными исследуемыми препаратами) в течение предыдущего 1 года до начала фазы скрининга или в настоящее время участвует в исследовательском интервенционном исследовании.
-
32. Для женщины — наличие беременности, кормление грудью или планирование беременности во время участия в этом исследовании или в течение 6 недель после приема последней дозы исследуемого препарата.
-
33. Для мужчины — планирование зачатия ребенка во время участия в этом исследовании или в пределах 90 дней после приема последней дозы исследуемого
-

лекарственного средства.

34. Диагностика синдрома приобретенного иммунодефицита. Для этого исследования не требуется тестирование на вирус иммунодефицита человека.

35. Любое состояние или ситуация/обстоятельство, участие в которых не отвечает интересам субъекта (например, ставит под угрозу благополучие) или которые могут помешать, ограничить или исказить оценки, указанные в протоколе.

[00327] Цели и конечные точки исследования клинической эффективности

[00328] Оценка первичных и вторичных (ключевых и других) конечных точек

будет проводиться на полной анализируемой выборке (FAS), в которую входят взрослые (не пожилые) субъекты с БДР с выраженной ангедонией, принявшие хотя бы 1 дозу исследуемого препарата.

[00329] Первичная. Оценить эффективность 2 фиксированных доз атикапранта (5 мг и 10 мг) по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии к антидепрессанту (СИОЗС или СИОЗС) в улучшении симптомов депрессии у взрослых субъектов (18–64 лет) с БДР с выраженной ангедонией и неадекватной реакцией на текущий антидепрессант

- Изменение общего балла MADRS по сравнению с исходным уровнем на 43-й день.

[00330] Ключевая вторичная конечная точка эффективности. Чтобы оценить эффективность атикапранта в дозе 10 мг по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с БДР с выраженной ангедонией в качестве дополнительной терапии к антидепрессанту на основе оценки результатов ангедонии, сообщаемой пациентами:

- Изменение общего балла по шкале оценки размерной ангедонии (DARS) по сравнению с исходным уровнем на 43-й день.

[00331] Другая вторичная конечная точка эффективности. Оценка эффективности атикапранта по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии антидепрессантом (СИОЗС или ИОЗСН) у взрослых субъектов с БДР с выраженной ангедонией:

- Доля ответивших на 43-й и 57-й день (снижение общего балла MADRS на $\geq 50\%$).
- Доля субъектов с ремиссией депрессивных симптомов, определенная как общий балл MADRS ≤ 12 на 43-й и 57-й день.
- Изменение исходного уровня на 43-й и 57-й день в MADRS-6.

- Изменение исходного уровня на 43-й и 57-й дни в анкете о состоянии здоровья пациента, общий балл из 9 пунктов (PHQ-9).

[00332] Поисковые цели. Оценить эффективность атикапранта по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с БДР с выраженной ангедонией в качестве дополнительной терапии по следующим критериям:

- Изменение общего балла MADRS по сравнению с базовым уровнем с течением времени.
- Изменение по сравнению с исходным уровнем с течением времени показателя фактора ангедонии по шкале MADRS.
- Изменение исходного уровня с течением времени в результатах ангедонии, сообщаемых пациентами (SHAPS, DARS).
- Изменение общего балла PHQ-9 по сравнению с базовым уровнем с течением времени.
- Изменение качества жизни и состояния здоровья, связанного со здоровьем, по сравнению с исходным уровнем к 43-му дню, согласно оценке опросника EQ-5D-5L.
- Изменение общего балла по шкале Шихана (SDS) от исходного уровня к 43-му дню.
- Изменение показателя CGI-S по сравнению с базовым уровнем с течением времени.
- Изменение симптомов тревоги по сравнению с исходным уровнем с течением времени с использованием GAD-7.
- Изменение симптомов депрессии по сравнению с исходным уровнем с течением времени с использованием PGI-S.
- Изменение сексуального функционирования, сообщаемого пациентами, с использованием ASEX по сравнению с исходным уровнем к 43-му дню.

[00333] Цели безопасности (все). Следующие конечные точки безопасности будут оцениваться отдельно для взрослых и пожилых людей; анализируемая популяция для оценки безопасности для каждой возрастной группы будет включать всех рандомизированных субъектов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата:

- НЯ, включая AESI
- Основные показатели жизнедеятельности;
- ЭКГ

- Лабораторные значения
- Вес/ИМТ
- Оценка суицидальности с использованием C-SSRS
- Оценка симптомов абстиненции с помощью PWC-20

5 **[00334] Другие цели (поисковые):**

- Идентифицировать диагностические биомаркеры и исследовать изменения биомаркеров, связанных с БДР, в зависимости от клинического ответа на симптомы депрессии и ангедонии при монотерапии атикапрантом.
- Определить генетические и другие факторы, которые могут влиять на фармакокинетику (ФК), безопасность или переносимость атикапранта.

10 **[00335] В. Сопутствующая терапия и запрещенные методы лечения**

[00336] Фоновая терапия. Все субъекты будут продолжать принимать базовый антидепрессант (СИОЗС/ИОЗСН) в течение всего исследования. Разрешены следующие антидепрессанты: циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, милнаципран, левомилнаципран, пароксетин, сертралин, венлафаксин и десвенлафаксин. Субъекты будут продолжать принимать только один из этих разрешенных антидепрессантов в адекватной и переносимой дозе (т. е. монотерапию) во время исследования. Никакие изменения в приеме антидепрессантов или дозы не допускаются с момента скрининга до окончания исследования.

20 **[00337] Запрещенные способы лечения**

[00338] Субъекты не должны использовать следующие лекарства или пищевые добавки до или во время исследования, как указано, за исключением случаев лечения НЯ или симптомов обострения, предпочтительно после визита ЕОТ:

- ИМАО в течение 4 недель до скрининга и до первого контрольного визита.
- Антипсихотические препараты, по крайней мере, за 14 дней до первого дня и до первого контрольного визита.
- Снотворные препараты или пищевые добавки (как минимум за 7 дней до дня 1 и до первого контрольного визита), включая, помимо прочего, бензодиазепины, небензодиазепиновые снотворные средства (например, золпидем, зопиклон, залеплон, эзопиклон, суворексант и рамелтеон), седативные антигистаминные препараты, включая безрецептурные снотворные средства (например, димедрол, доксиламин и гидроксизин) и мелатонин. Субъекты, которые принимали бензодиазепины и/или разрешенные небензодиазепиновые снотворные препараты на этапе

скрининга, могут продолжать прием этих препаратов (в дозах, равных или менее эквивалентных 6 мг/день лоразепама) на этапе двойного слепого лечения. На этапе двойного слепого лечения не допускается увеличение дозы сверх эквивалента 6 мг/день лоразепама или новых бензодиазепиновых препаратов.

5

- Антидепрессанты, не относящиеся к СИОЗС/ИОЗСН (например, доксерин, тразодон, мirtазапин, бупропион, трициклические антидепрессанты, агомелатин и SAMe), по крайней мере, за 7 дней до первого дня и до первого контрольного визита.

10

- Любая форма новой психотерапии или изменения в существующей психотерапии запрещены во время скрининга и двойного слепого этапа данного исследования.

- Опиаты и стабилизаторы настроения (например, литий и противосудорожные препараты) минимум за 7 дней до первого дня и до первого контрольного визита.

15

- Стимуляторы (например, дексамфетамин, метилфенидат, дексметилфенидат), пероральные системные стероиды и средства для подавления аппетита (эфедрин) и изоксуприн, по крайней мере, за 7 дней до дня 1 и до окончания приема.

20

- Терапия магнитной и электростимуляцией: электросудорожная терапия, стимуляция блуждающего нерва, глубокая стимуляция мозга, TMS любого типа или DCS или электрическая стимуляция, от скрининга до визита в конце исследования. Использование TMS, DCS или электростимуляции перед скринингом не является исключением.

25

- ТЗ, гормон щитовидной железы или другие добавки для функции щитовидной железы, назначаемые при депрессии. Эти лекарства разрешены при назначении для контроля уже существующего заболевания/расстройства щитовидной железы.

30

- Кетамин или эскетамин в течение 5 лет до и во время исследования (допускается до 2 доз в течение жизни до скрининга).
- Психоделики (например, псилоцибин).
- Мемантин.
- Другие исследуемые препараты в течение 30 дней до и во время исследования.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения большого депрессивного расстройства у пациента-человека, страдающего ангедонией, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли.
2. Способ по п. 1, в котором у пациента наблюдался неадекватный ответ на другую терапию антидепрессантами до лечения атикапрантом.
3. Способ по п. 2, в котором другая терапия антидепрессантами включает селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН) или их комбинацию.
4. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий дополнительное лечение эффективным количеством одного или более антидепрессантов.
5. Способ по п. 4, в котором один или более антидепрессантов представляют собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН) или их комбинацию.
6. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором атикапрант представляет собой S-атикапрант или его фармацевтически приемлемую соль.
7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором эффективное количество атикапранта составляет от примерно 2 до примерно 35 мг.
8. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором эффективное количество атикапранта составляет примерно 10 мг.
9. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором атикапрант вводят перорально.
10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором атикапрант вводят один раз в день.
11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент имеет балл по шкале удовольствия Снейта — Гамильтона (SHAPS), равный 20 или выше.
12. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент имеет показатель SHAPS 22 или выше, 24 или выше, 26 или выше, 28 или выше, 30 или выше, 32 или выше, 34 или выше, 36 или выше или 38 или выше.
13. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент имеет показатель SHAPS, равный 38 или выше.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент имеет умеренную или тяжелую ангедонию.
15. Способ по п. 14, в котором у пациента наблюдается умеренная ангедония.
16. Способ по п. 14, в котором у пациента наблюдается тяжелая ангедония.
- 5 17. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором у пациента не наблюдается прибавки веса во время лечения атикапрантом.
18. Способ по п. 17, в котором массу тела пациента оценивают на момент первоначального введения атикапранта.
19. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором у пациента не
10 наблюдается снижения сексуального функционирования во время лечения атикапрантом.
20. Способ по п. 19, в котором сексуальное функционирование пациента оценивают во время первоначального введения атикапранта.
21. Способ по п. 19 или п. 20, в котором сексуальное функционирование включает
15 половое влечение, сексуальное возбуждение, вагинальную смазку, эрекцию, достижение оргазма или удовлетворенность оргазмом.
22. Способ по любому из пп. 19–21, в котором сексуальное функционирование оценивают по Аризонской шкале сексуального опыта (ASEX).
23. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ангедония пациента
20 снижается по меньшей мере на 40%, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем после 6 недель лечения атикапрантом.
24. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ангедония пациента
25 снижается в течение от около 3 недель до около 6 недель, что измеряется изменением общего балла по шкале ангедонии по сравнению с исходным уровнем.
25. Способ по п. 23 или п. 24, в котором шкала ангедонии представляет собой шкалу оценки Снейта — Гамильтона (SHAPS).
26. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором введение
30 атикапранта достигает максимальной концентрации (C_{\max}) атикапранта в плазме от около 20 до около 45 нг/мл.
27. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором введение атикапранта достигает максимальной концентрации (C_{\max}) атикапранта в плазме от около 25 до около 35 нг/мл.

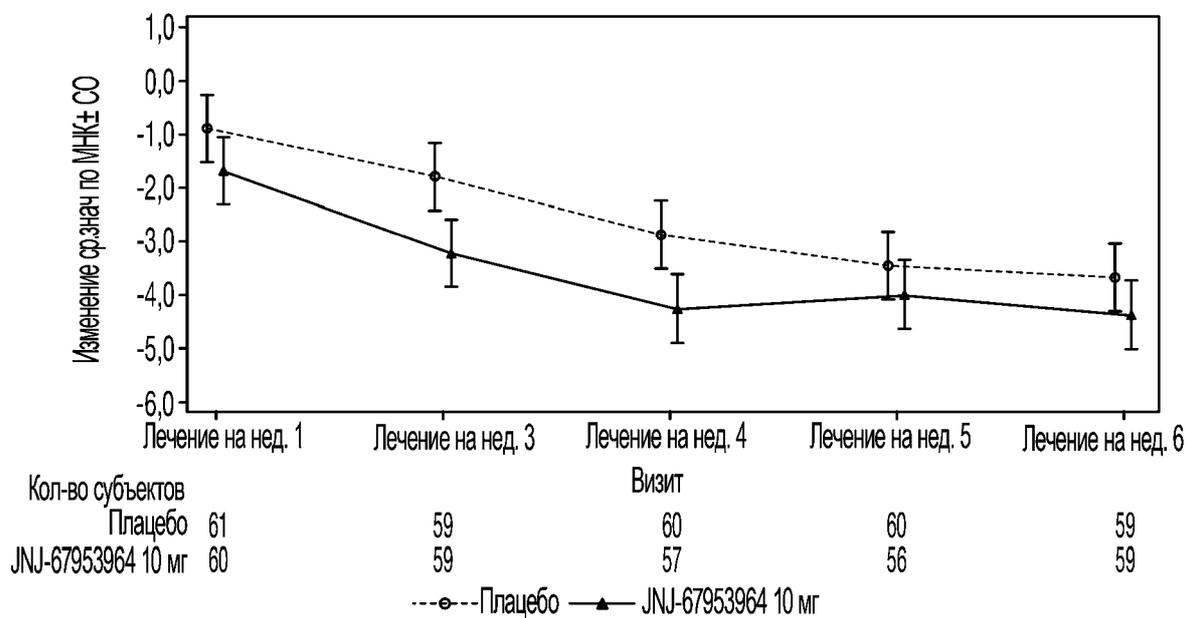
28. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором введение атикапранта достигает максимальной концентрации (C_{\max}) атикапранта в плазме от примерно 30 до примерно 35 нг/мл.
29. Атикапрант или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе по любому из пп. 1–28.
- 5 30. Применение атикапранта или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для применения в способе лечения по любому из пп. 1–28.

Популяция лечения	Разн. сред.знач. по МНК (СО) JNJ — плацебо	60% ДИ JNJ — плацебо	р-значение
Расширенная выборка JNJ-67953964 10 мг	-2,14 (1,252)	[-3,20, -1,09]	0,0443
Полная выборка JNJ-67953964 10 мг	-3,09 (1,049)	[-3,97, -2,21]	0,0017

← В пользу активн. — В пользу плацебо →

-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4

ФИГ. 3



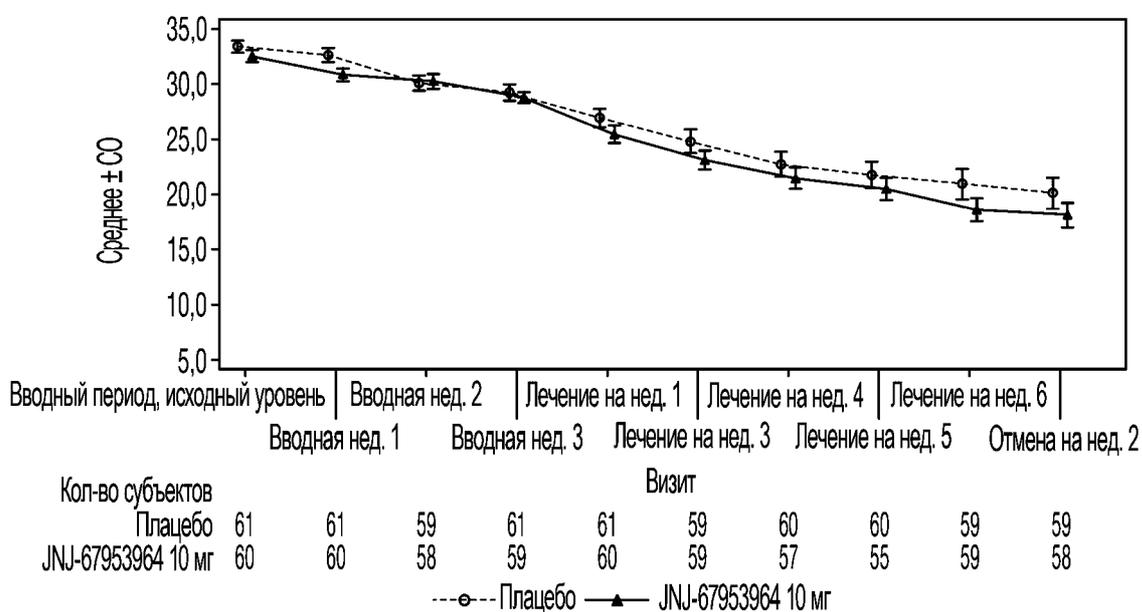
ФИГ. 4

Популяция лечения	Разн. сред.знач. по МНК (CO) JNJ — плацебо	80% ДИ JNJ — плацебо	p-значение
Расширенная выборка JNJ-67953964 10 мг	-0,70 (0,865)	[-1,81, 0,41]	0,4188
Полная выборка JNJ-67953964 10 мг	-0,85 (0,735)	[-1,79, 0,10]	0,2503

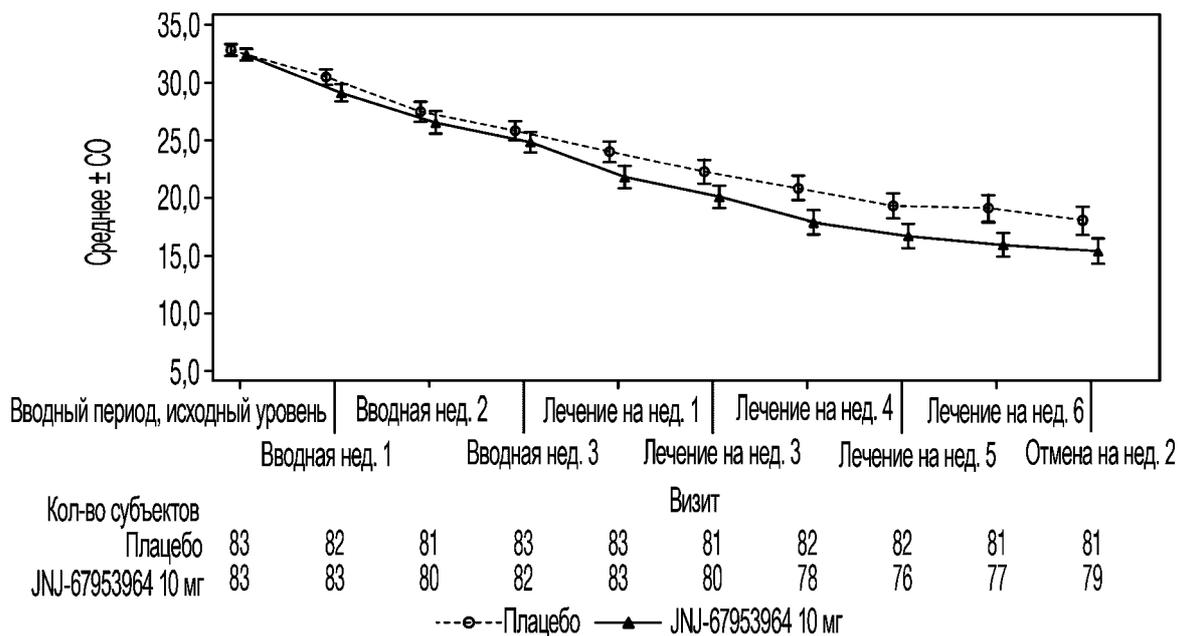
← В пользу активн. -- В пользу плацебо →

-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4

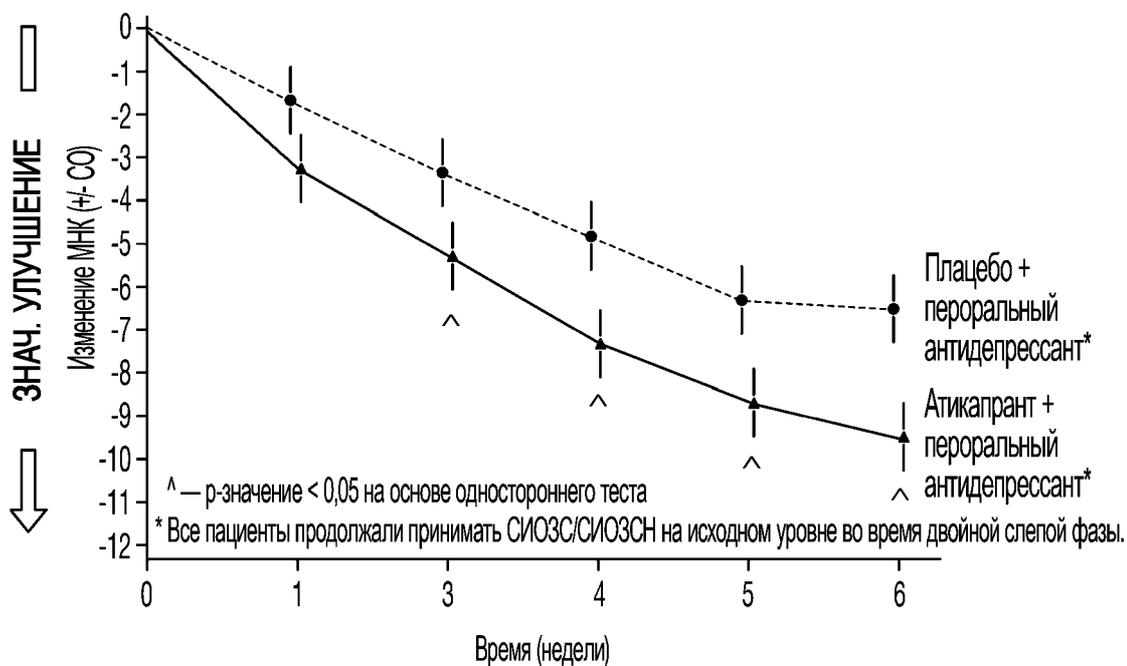
ФИГ. 5



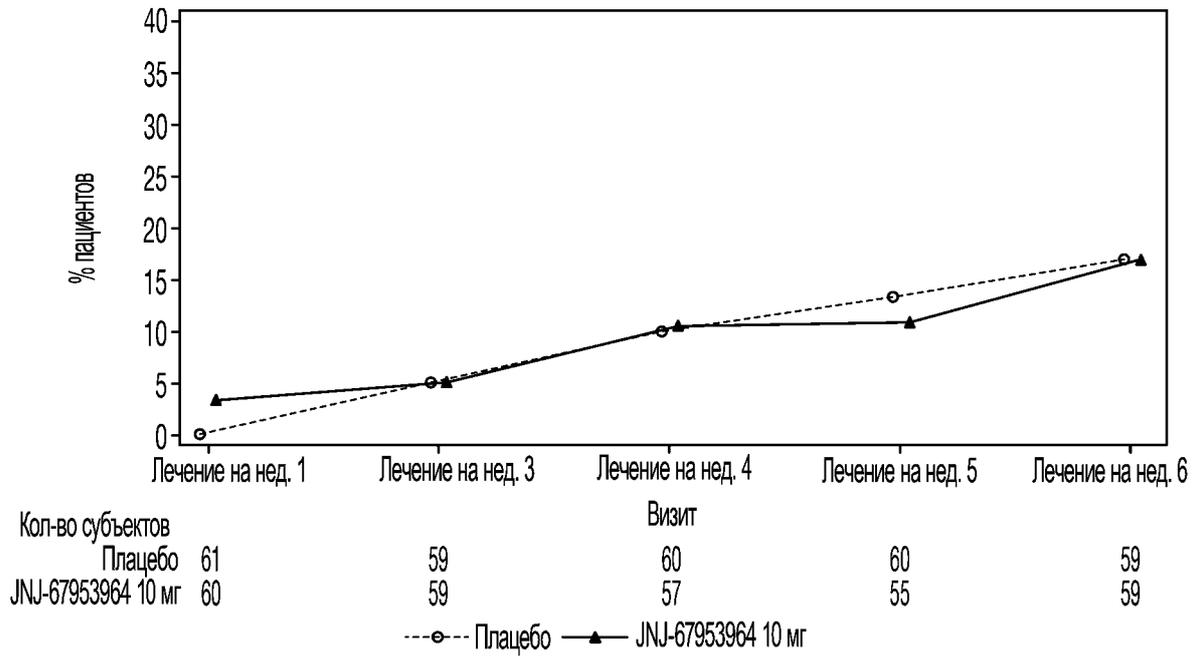
ФИГ. 6



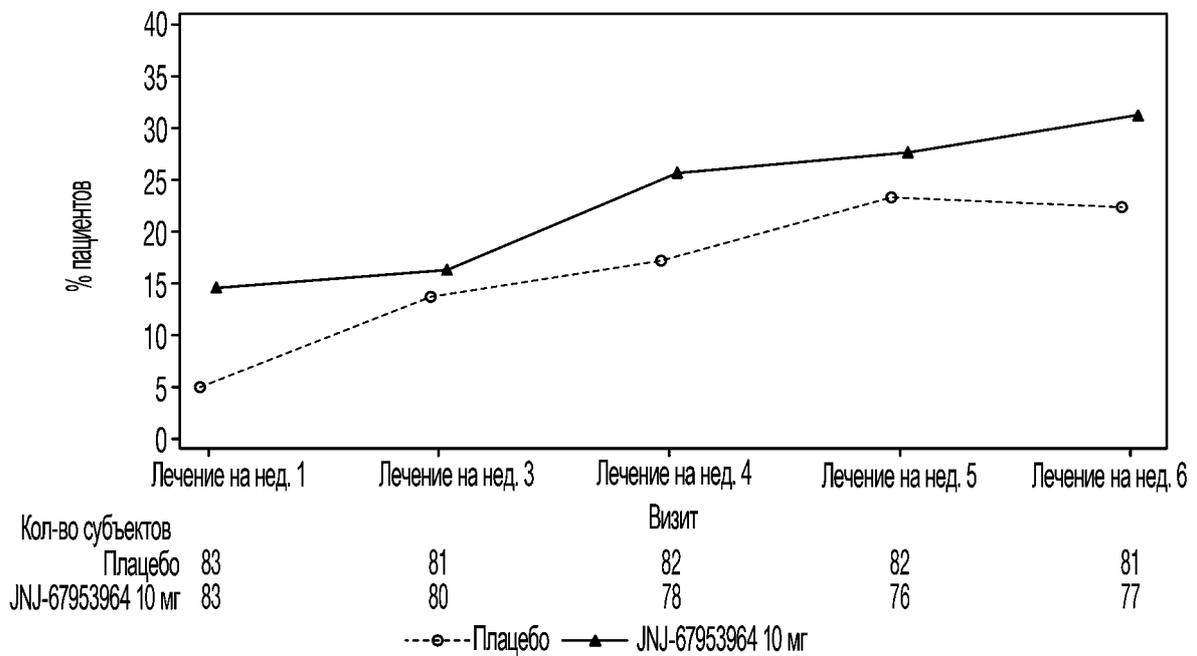
ФИГ. 7А



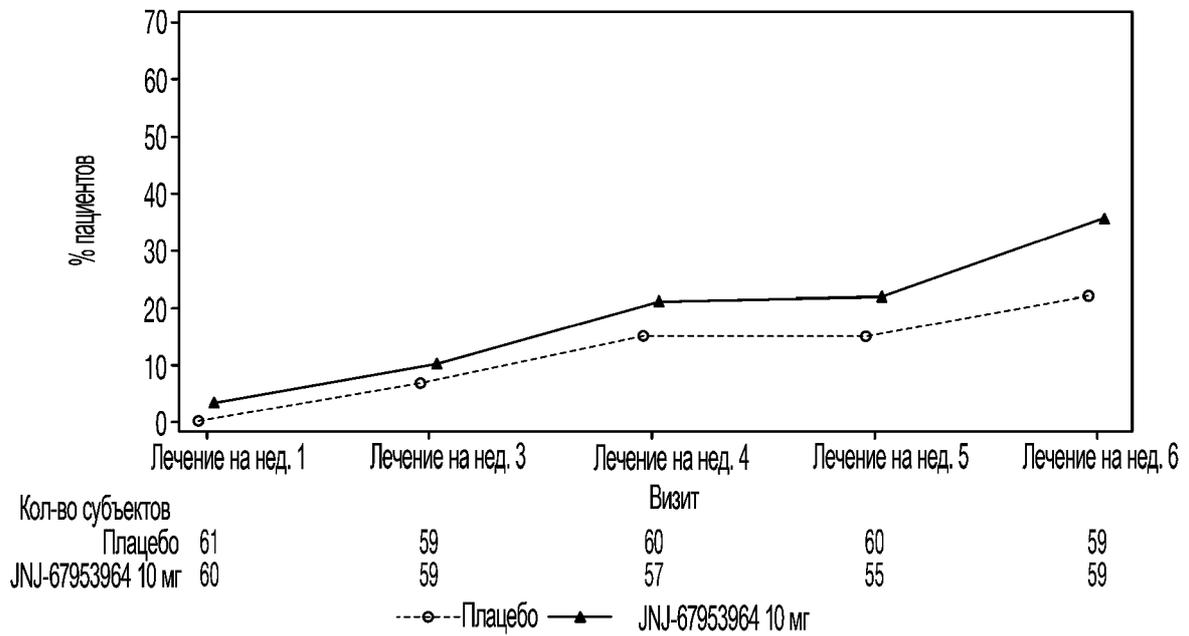
ФИГ. 7Б



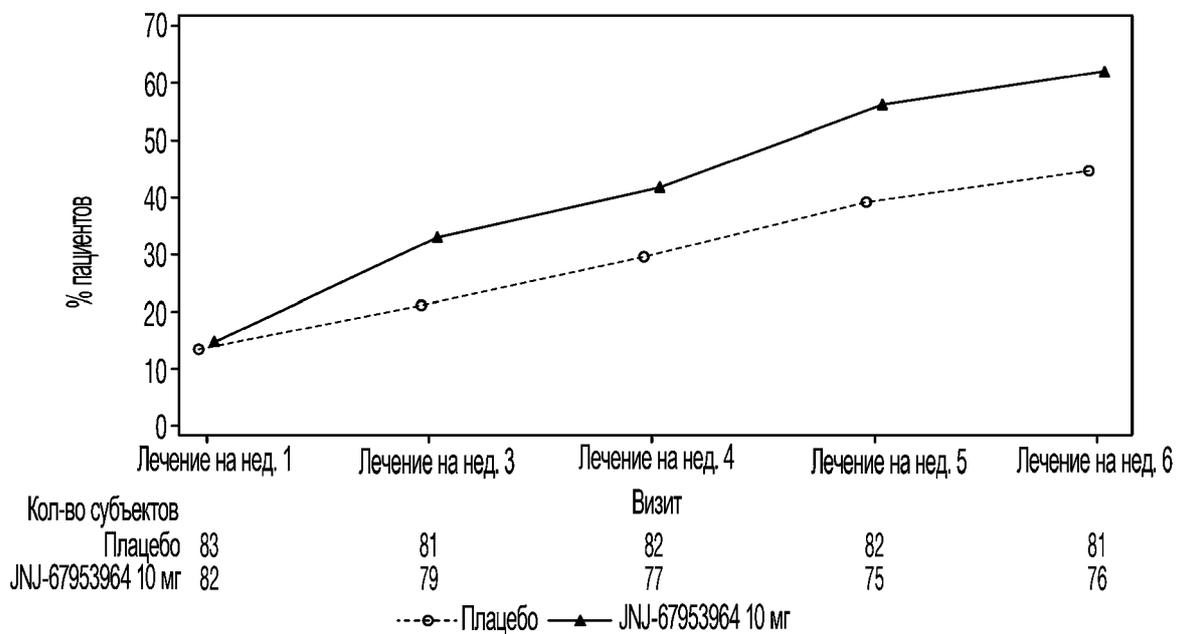
ФИГ. 8



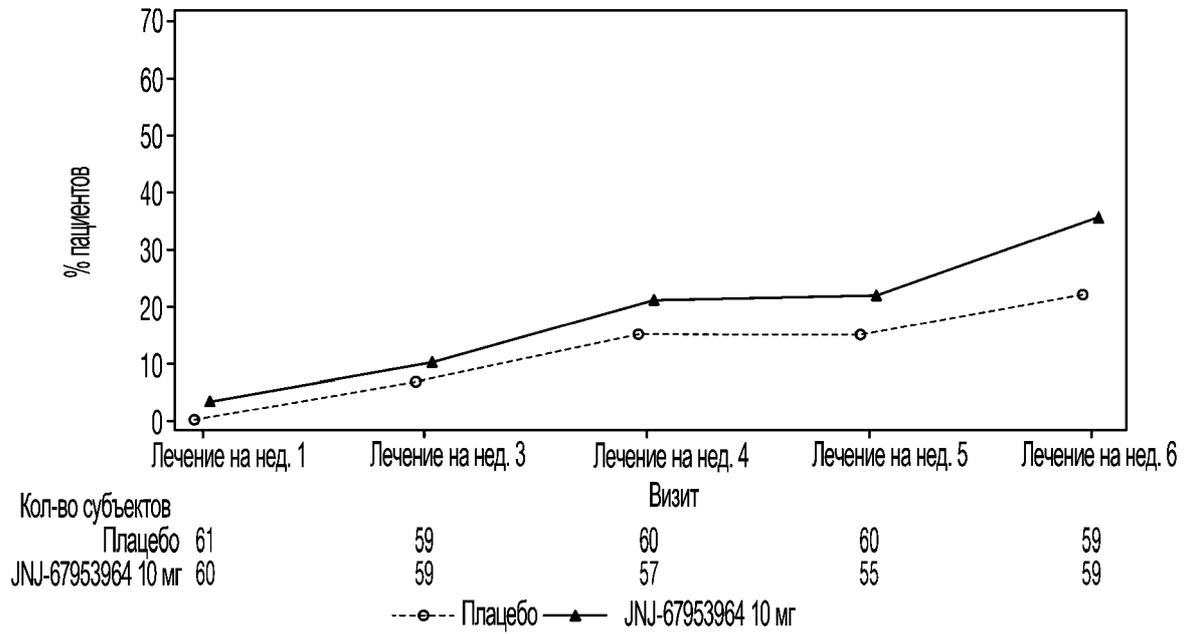
ФИГ. 9



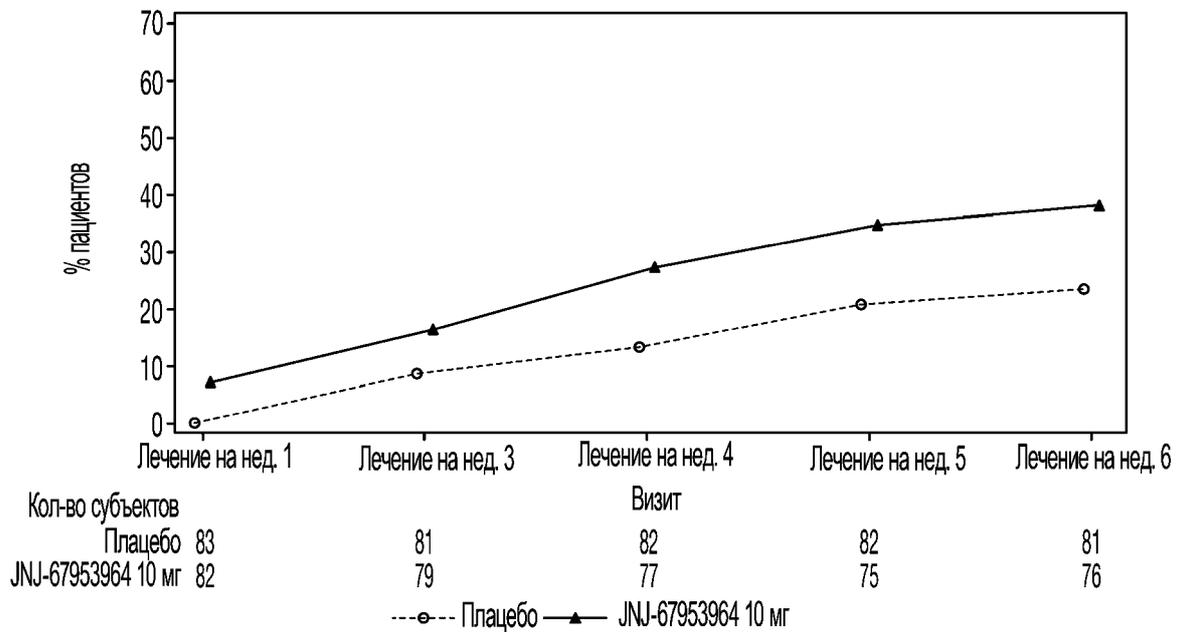
ФИГ. 10



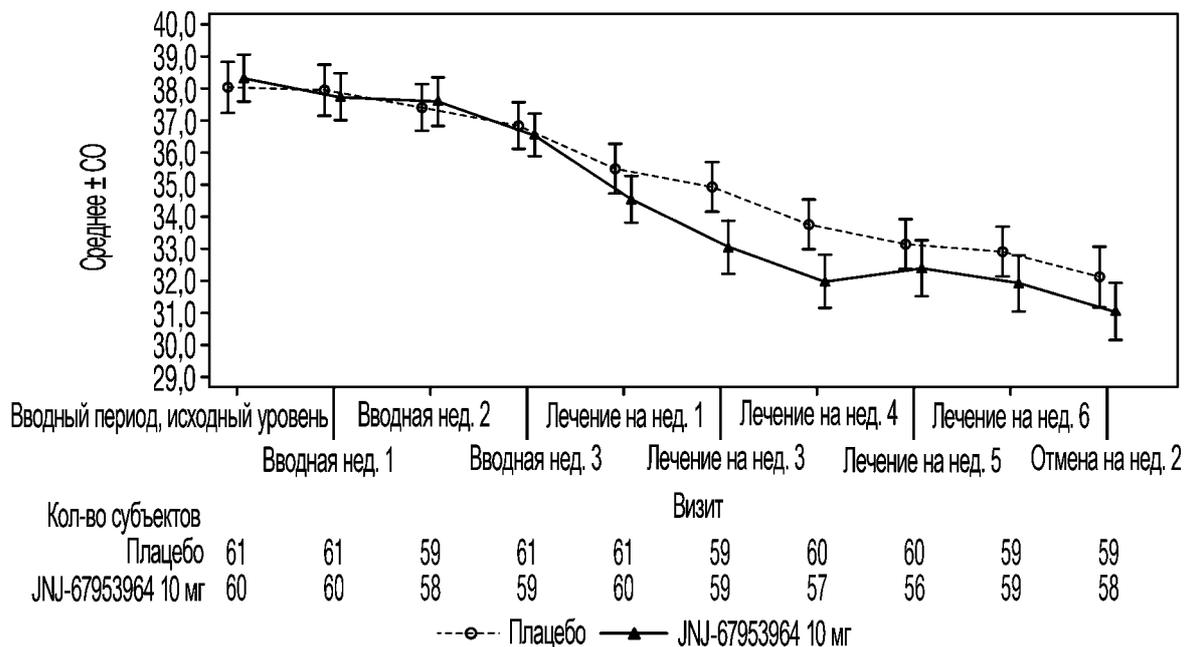
ФИГ. 11



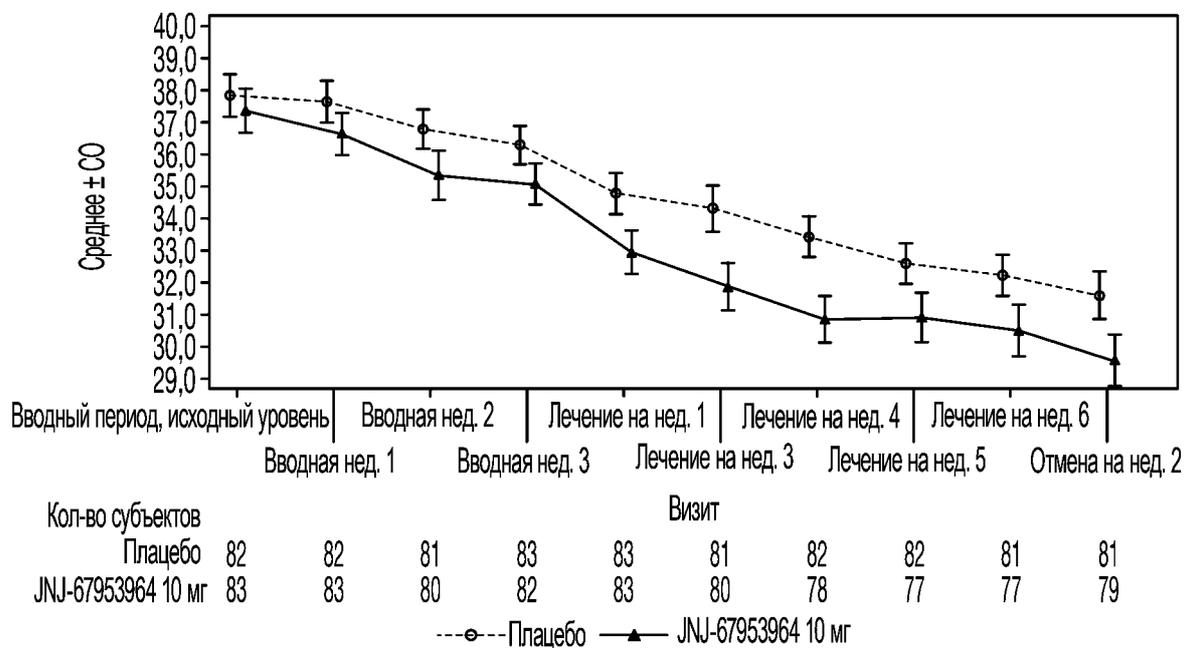
ФИГ. 12



ФИГ. 13

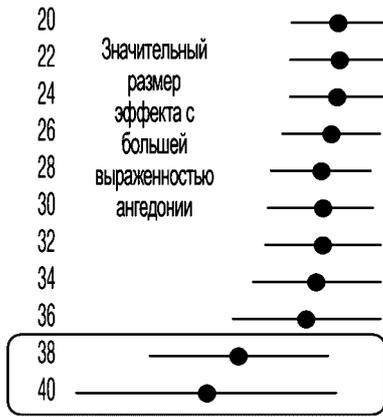


ФИГ. 14



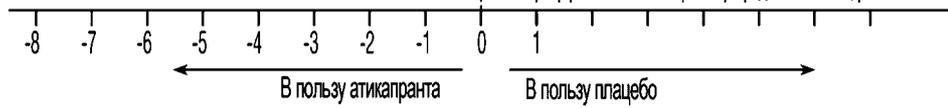
ФИГ. 15

Пороговое значение
общего балла SHAPS

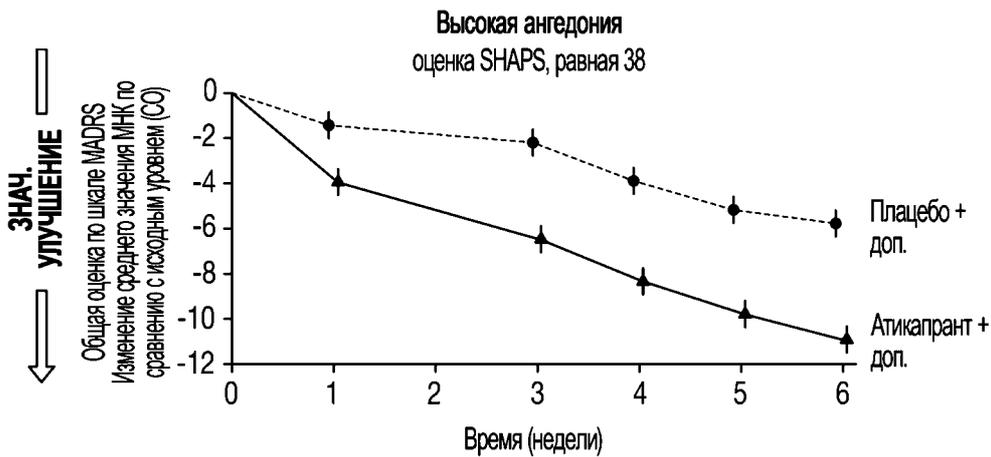


LSMD (ДИ 60%)	Атикапрант (n)	Плацебо (n)	Размер эффекта
-3,15 (-4,04, -2,26)	76	81	0,38
-3,16 (-4,05, -2,27)	75	81	0,38
-3,17 (-4,07, -2,27)	75	81	0,38
-3,30 (-4,19, -2,40)	75	80	0,40
-3,47 (-4,40, -2,55)	71	79	0,41
-3,47 (-4,44, -2,50)	62	74	0,42
-3,43 (-4,48, -2,39)	58	66	0,40
-3,56 (-4,71, -2,42)	49	60	0,41
-3,74 (-5,07, -2,41)	41	47	0,41
-4,94 (-6,55, -3,33)	29	34	0,55
-5,53 (-7,88, -3,19)	18	20	0,6

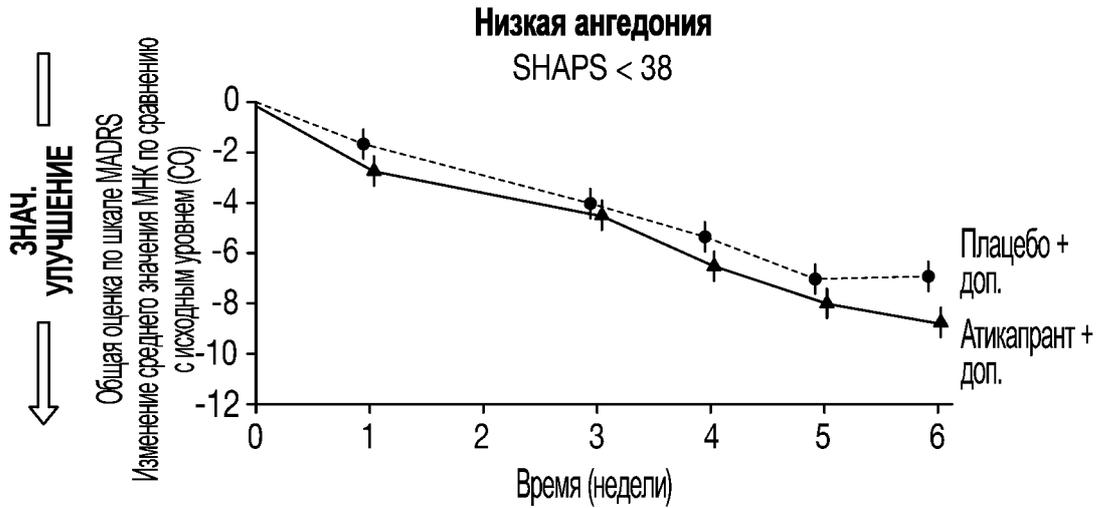
Размер эффекта основан на разнице средних значений, рассчитанных МНК, и объединенном СО.



ФИГ. 16



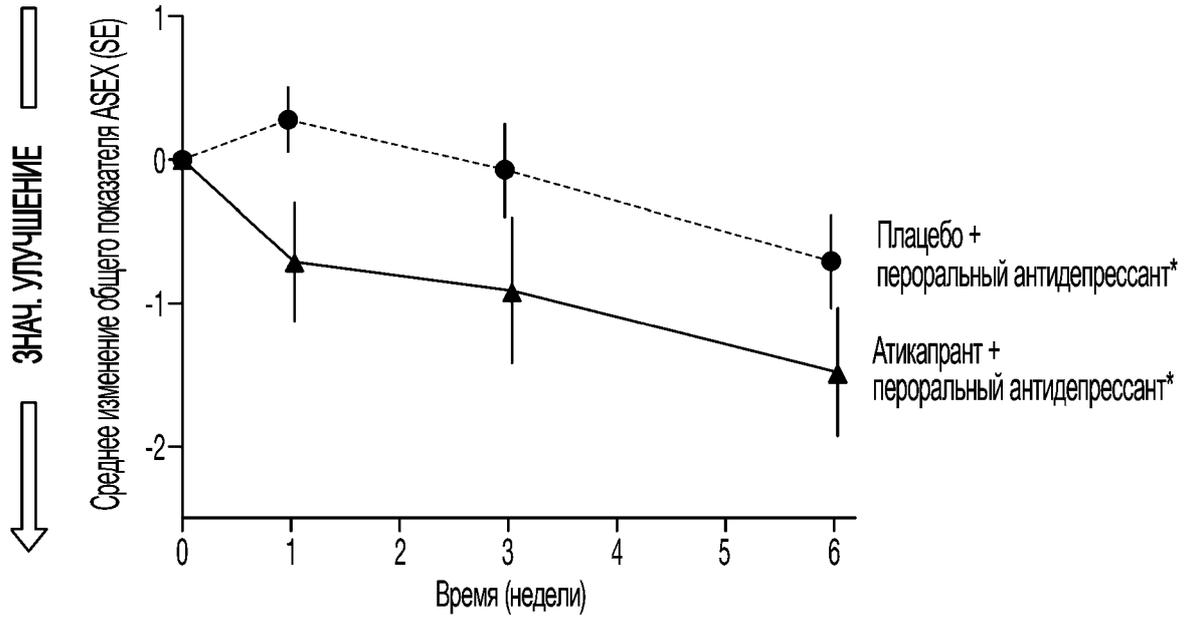
ФИГ. 17А



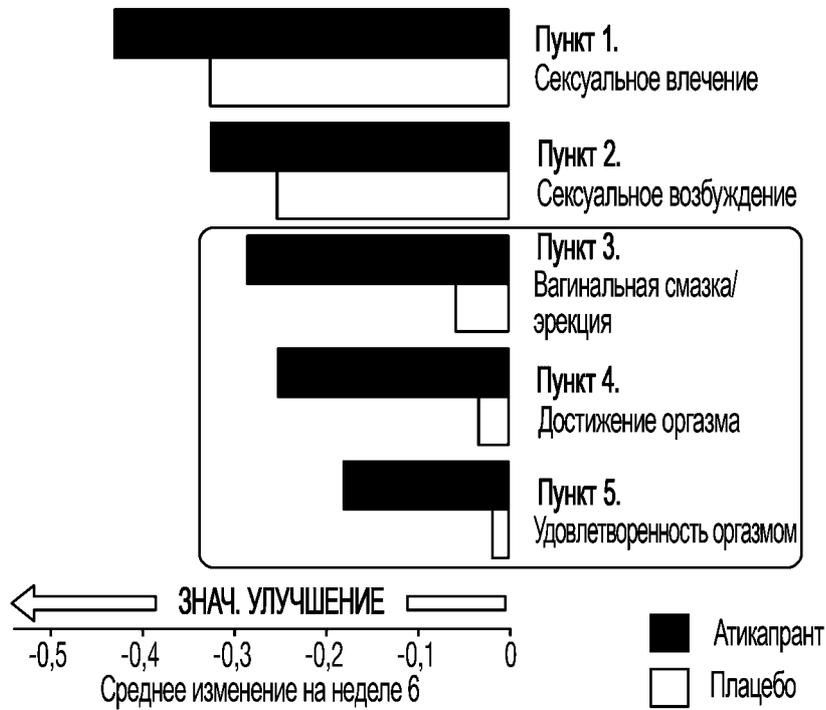
ФИГ. 17Б



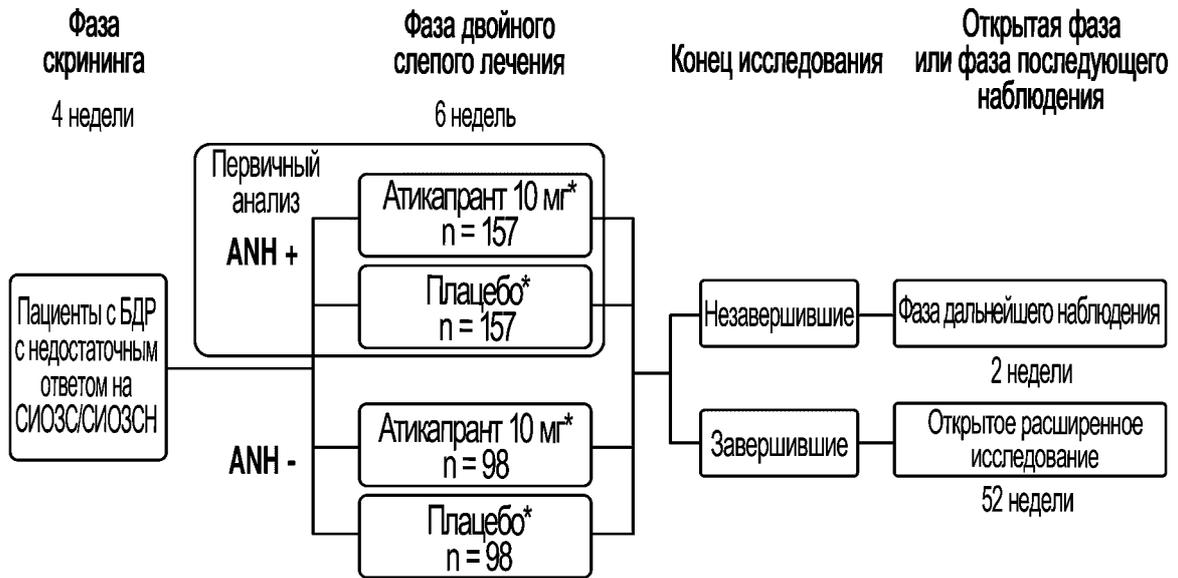
ФИГ. 18



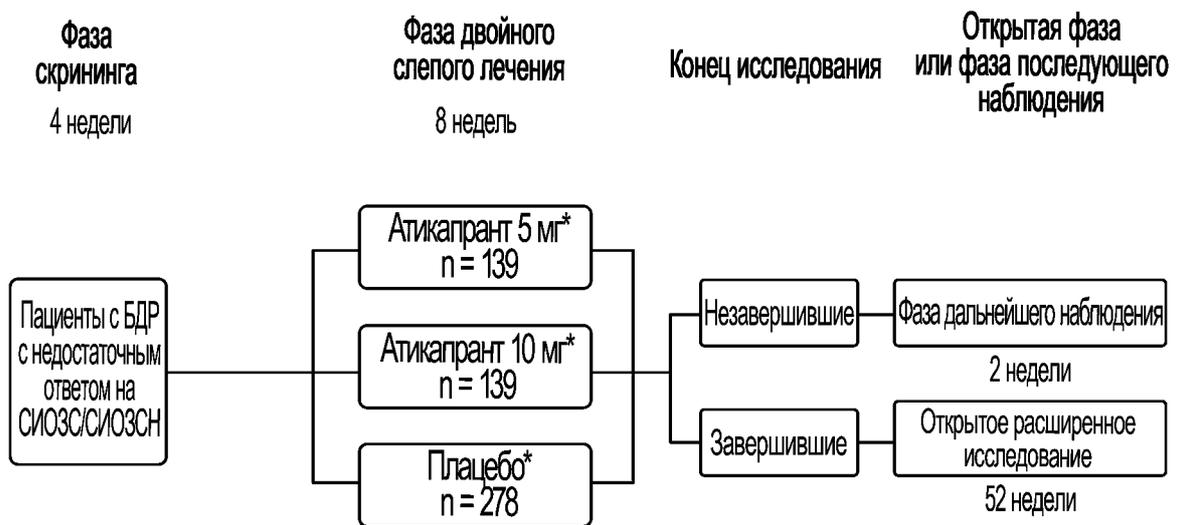
ФИГ. 19



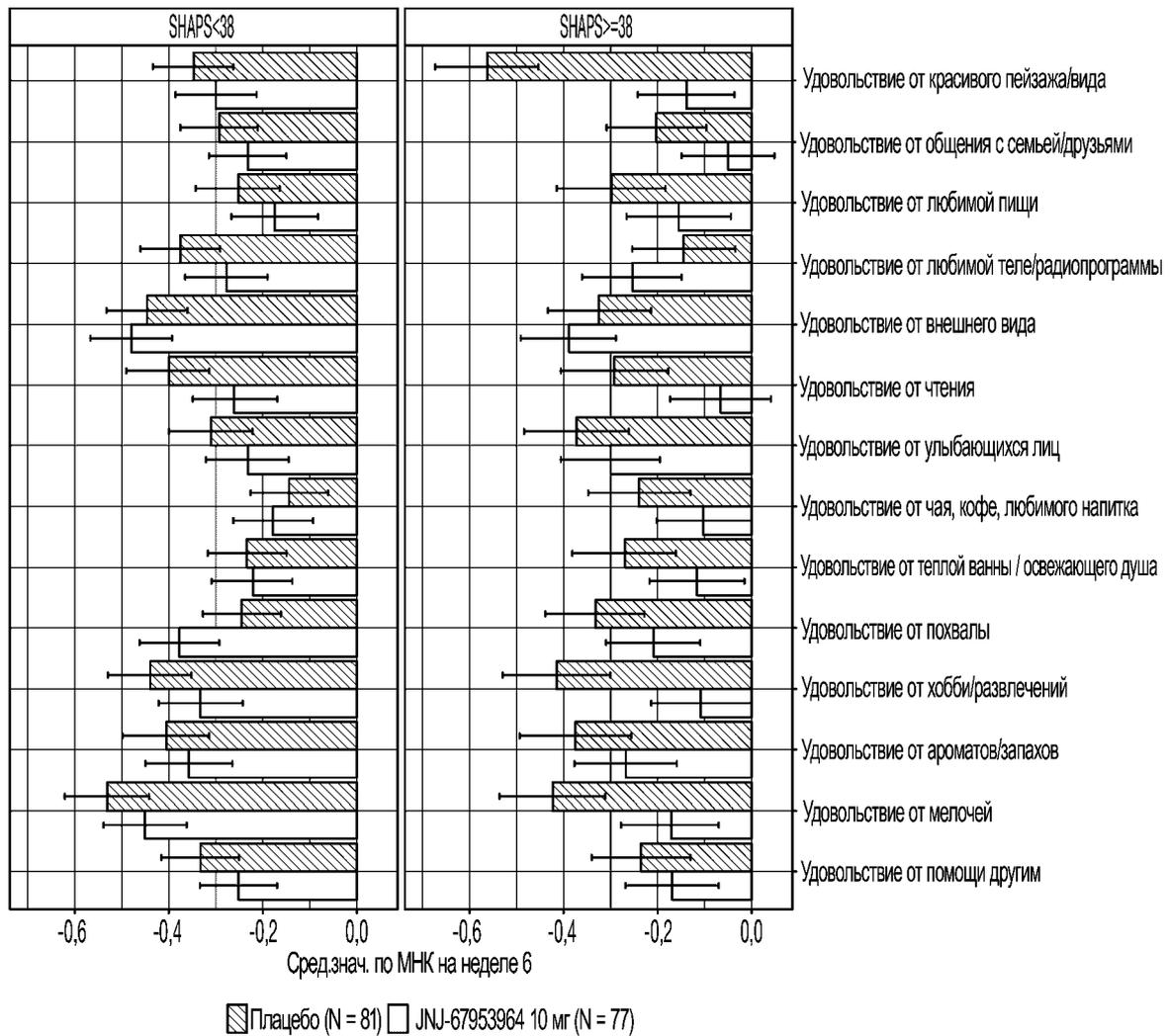
ФИГ. 20



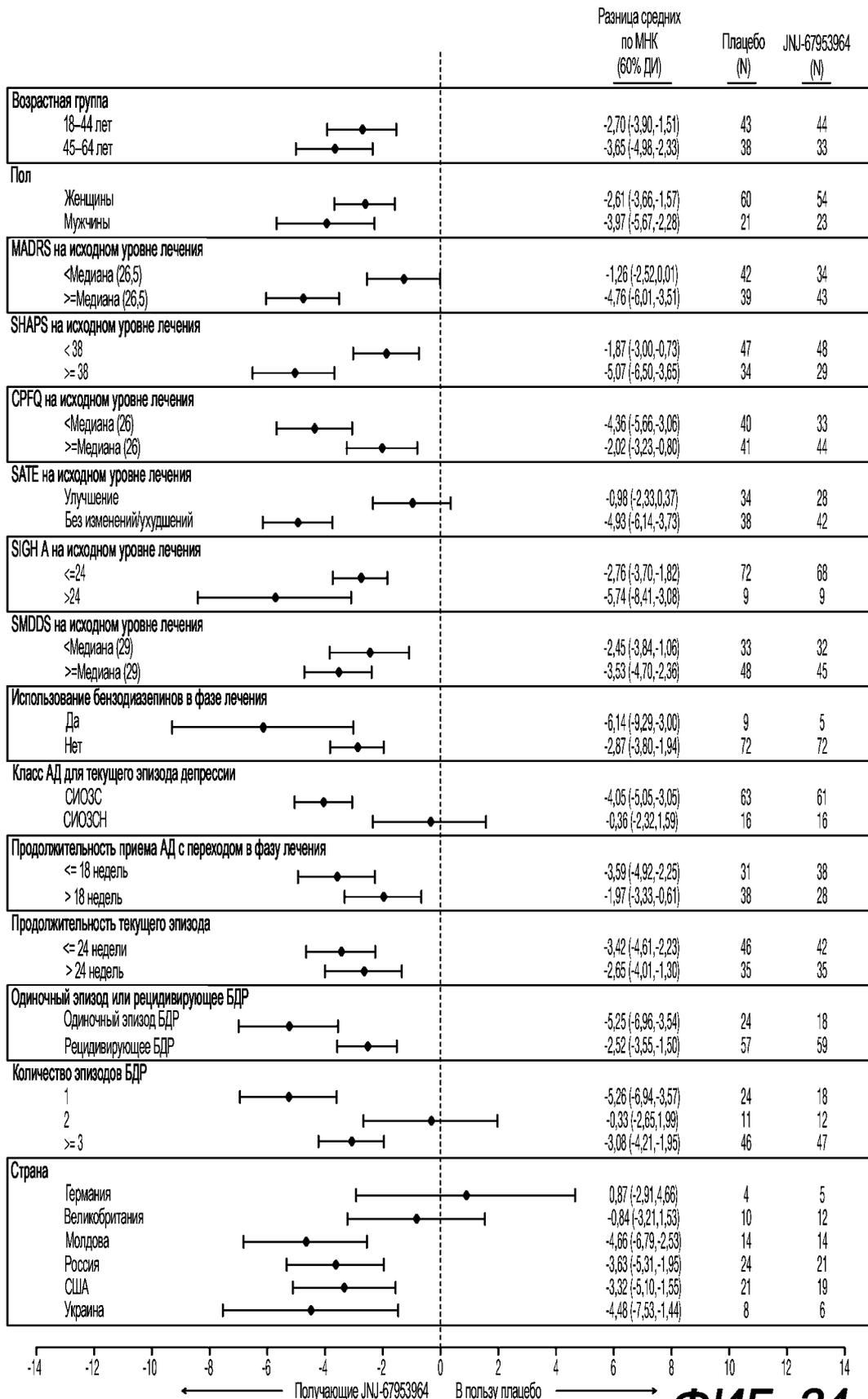
ФИГ. 21



ФИГ. 22



ФИГ. 23



ФИГ. 24