

TRADUZIONE DEL BREVETTO EUROPEO

No. 3 138 564

a nome: H. Lundbeck A/S

a: 2500 Valby - Danimarca

dal titolo: Nalmefene per la riduzione del consumo di alcool in popolazioni bersaglio specifiche.

- - - - -

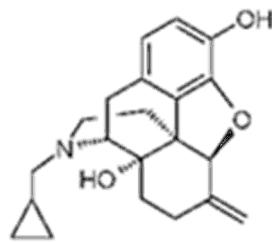
Descrizione

CAMPO DELL' INVENZIONE

La presente invenzione riguarda il nalmefene per l'uso nella riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che ha un alto livello di rischio di bere. La presente invenzione riguarda anche nalmefene per l'uso nella riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che mantiene un elevato DRL (Drinking Risk Level) dopo un periodo di osservazione seguente ad una valutazione iniziale.

Precedenti dell'invenzione

Il nalmefene [17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-eossi-6-metilenmorfinan-3,14-diolo] ha la seguente formula generale:.



e può essere preparato con metodi che sono ben noti nella tecnica ad esempio a partire dalla produzione di naltrexone da norossimorfone come descritto nel documento WO 2012/059103 e successivamente producendo nalmeffene dal naltrexone, per esempio, mediante la reazione di Wittig come descritto nel documento WO 2010/136039.

Il nalmeffene è un noto modulatore di sistema oppioide, con un distinto profilo del recettore μ , δ , e k , che può inibire gli effetti farmacologici sia degli agonisti oppioidi e degli agonisti endogeni somministrati derivati dal sistema degli oppioidi. L'utilità clinica del nalmeffene deriva dalla sua capacità di invertire tempestivamente e selettivamente gli effetti di questi agonisti oppioidi.

Il nalmeffene è stato sviluppato principalmente per l'uso nella gestione della dipendenza da alcool. Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo ha mostrato buon effetto della somministrazione orale giornaliera di da 20 a 80 mg di nalmeffene (Mason et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, (1999), Vol. 56: 719-

724); mentre un altro studio non ha riportato alcuna evidenza di superiorità del nalmefene rispetto al placebo in uno studio di valutazione di dosi giornaliere da 5, 20 e 40 mg di nalmefene (Anton et al., *J. Clin. Psychopharmacol.*, (2004), Vol 24 (4): 421-428). Il documento W003015783 descrive l'uso di nalmefene per ridurre il consumo di alcool. Uno studio più recente, ha mostrato un buon effetto del nalmefene rispetto al placebo quando una dose di 20 mg di nalmefene è stata somministrata quando il paziente ha subito un forte desiderio di alcool (Karhu-Vaara et al., *Alcool. Clin. Exp. Res.*, (2007), vol. 31 No. 7. Pagg. 1179-1187).

Sulla base di prove indipendenti, alti livelli di consumo di alcool sono associati ad un aumentato rischio di danno per la salute, così come le conseguenze sociali negative. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito i livelli di rischio di bere (DRL - Drinking Risk Level) basati sul consumo di alcool nella *International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm, 2000* (Guida internazionale per il monitoraggio dei consumi di alcool e dei danni correlati), Organizzazione Mondiale della Sanità. Si veda la Tabella 1.

Tabella 1: Livelli di rischio di bere (DRL) secondo

l'OMS del consumo di alcool

DRL	Consumo totale di alcool (g/giorno)	
	Uomini	Donne
Rischio molto elevato	>100	>60
Rischio elevato	> da 60 a 100	>da 40 a 60
Rischio medio	> da 40 a 60	>da 20 a 40
Rischio basso	da 1 a 40	da 1 a 20

I livelli di rischio secondo la Tabella 1 possono essere valutati ad esempio calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno per un mese ad esempio per 4 settimane.

Vi è la necessità di un nuovo trattamento da utilizzare nella riduzione del consumo di alcool. La riduzione del consumo di alcool fornisce probabilmente benefici associati ai ridotti rischi di danni correlati alla salute e al diminuito numero di conseguenze sociali negative.

Sommario dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce al nalmefene per uso nel trattamento della dipendenza dall'alcool in un paziente con dipendenza da alcool, in cui detto uso riduce il consumo di alcool; in cui detto paziente con dipendenza da alcool:

ha un DRL (livello di rischio di bere) corrispondente a un consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uo-

mini e > 40 g/giorno per le donne;
in cui detto paziente mantiene un DRL corrispondente
a un consumo > 60 g/giorno di alcool puro gli uomini
e > 40 g/giorno per le donne dopo un periodo di os-
servazione dopo la valutazione iniziale;
e in cui detto periodo di osservazione dopo la valu-
tazione iniziale è di 1-2 settimane come ad esempio
di circa 2 settimane.

Breve descrizione dei disegni

Le Figure 1-12 mostrano la variazione rispetto
al basale in giorni con bere pesante (HDD - Heavy
Drinking Days) in un mese e il consumo totale di al-
cool (TAC - Total Alcohol Consumption) (g/die) per
studio. I risultati sono mostrati per la popolazione
totale allo studio, i pazienti con un DRL elevato al
basale, la popolazione totale dello studio esclusi i
riduttori precoci (ER - Early Reducers) e i pazienti
con un alto DRL al basale e randomizzazione

Le Figure 1a-12a mostrano il cambiamento dal ba-
sale in HDD mensili. Asse X: tempo (mesi); asse Y:
cambiamento in HDD.

Le Figure 1b-12b mostrano il cambiamento dal ba-
sale in TAC mensile (g/giorno). Asse X: tempo (mesi);
asse Y: cambiamento in TAC (g/giorno).

(-□- = placebo, -■- = nalmeffene, *=valore $P < 0,05$).

“B” denota basale, “R” denota randomizzazione.

Figura 1a: Studio 12014A, popolazione allo studio totale, cambiamento in HDD mensile.

Figura 1b: Studio 12014A, popolazione allo studio totale, cambiamento in TAC mensile.

Figura 2a: Studio 12014A, elevato DRL al basale, cambiamento in HDD mensile.

Figura 2b: Studio 12014A, elevato DRL al basale, cambiamento in TAC mensile.

Figura 3a: Studio 12014A, popolazione allo studio totale esclusi gli ER, cambiamento in HDD mensile.

Figura 3b: Studio 12014A, popolazione allo studio totale esclusi gli ER, cambiamento in TAC mensile.

Figura 4a: Studio 12014A, elevato DRL al basale e randomizzazione, cambiamento in HDD mensile.

Figura 4b: Studio 12014A, elevato DRL al basale e randomizzazione, cambiamento in TAC mensile.

Figura 5a: Studio 12023A, popolazione allo studio totale, cambiamento in HDD mensile.

Figura 5b: Studio 12023A, popolazione allo studio totale, cambiamento in TAC mensile.

Figura 6a: Studio 12023A, elevato DRL al basale, cambiamento in HDD mensile.

Figura 6b: Studio 12023A, elevato DRL al basale, cambiamento in TAC mensile.

Figura 7a: Studio 12023A, popolazione allo studio totale esclusi gli ER, cambiamento in HDD mensile.

Figura 7b: Studio 12023A, popolazione allo studio totale esclusi gli ER, cambiamento in TAC mensile.

Figura 8a: Studio 12023A, elevato DRL al basale e randomizzazione, cambiamento in HDD mensile.

Figura 8b: Studio 12023A, elevato DRL al basale e randomizzazione, cambiamento in TAC mensile.

Figura 9a: Studio 12013A, popolazione allo studio totale, cambiamento in HDD mensile.

Figura 9b: Studio 12013A, popolazione allo studio totale, cambiamento in TAC mensile.

Figura 10a: Studio 12013A, elevato DRL al basale, cambiamento in HDD mensile.

Figura 10b: Studio 12013A, elevato DRL al basale, cambiamento in TAC mensile.

Figura 11a: Studio 12013A, popolazione allo studio totale esclusi gli ER, cambiamento in HDD mensile.

Figura 11b: Studio 12013A, popolazione allo studio totale esclusi gli ER, cambiamento in TAC mensile.

le.

Figura 12a: Studio 12013A, elevato DRL al basale e randomizzazione, cambiamento in HDD mensile.

Figura 12b: Studio 12013A, elevato DRL al basale e randomizzazione, cambiamento in TAC mensile.

Definizioni

In tutta la descrizione, il termine "nalmefene" intende comprendere qualsiasi forma di composto, come la base libera e i sali farmaceuticamente accettabili. La base libera e i sali farmaceuticamente accettabili includono forme anidre e le forme solvate quali gli idrati. Le forme anidre e i solvati includono forme amorfe e cristalline. In una particolare forma di realizzazione, il nalmefene è in forma di cloridrato. In un'altra particolare forma di realizzazione, il nalmefene è nella forma di diidrato cloridrato. In tutta la domanda, quando viene specificata una dose per nalmefene, detta dose è calcolata come base libera, vale a dire quando la dose di nalmefene è di 18 mg corrisponde a 18 mg di base libera di nalmefene.

Come qui utilizzato, il termine "totale consumo di alcool" abbreviato con TAC indica il consumo medio di alcool giornaliero totale misurato in g/giorno per un mese (= 28 giorni).

Come qui utilizzato, il termine "giorno di bere pesante" abbreviato HDD indica un giorno con un consumo totale di alcol > 60 g di alcool puro per gli uomini e > 40 g per le donne.

Come qui utilizzato, "dosaggio come necessario" indica ciascun giorno in cui un paziente percepisce un rischio di bere alcolici, una dose di nalmeffene dovrebbe essere assunta, preferibilmente 1-2 ore prima del tempo previsto del bere. Se il paziente ha iniziato a bere alcolici senza prendere nalmeffene, il paziente deve assumere una dose non appena possibile dopo di ciò.

Come qui utilizzato, il termine "livello del rischio di bere" abbreviato con DRL è definito secondo i criteri dell'OMS in base alla Tabella 1 che segue.

Tabella 1: Livelli di rischio di bere (DRL) secondo l'OMS riguardo al consumo di alcool

DRL	Consumo totale di alcool (g/giorno)	
	Uomini	Donne
Rischio molto elevato	>100	>60
Rischio elevato	> da 60 a 100	>da 40 a 60
Rischio medio	> da 40 a 60	>da 20 a 40
Rischio basso	da 1 a 40	da 1 a 20

I livelli di rischio di bere secondo la Tabella

1 possono essere valutati ad esempio calcolando il consumo medio giornaliero di alcool in g/giorno per un periodo come 1 settimana o più, come 2 settimane o più a lungo, come 3 settimane o più a lungo, come 4 settimane o più a lungo, come 1 mese o più a lungo, come 2 mesi o più a lungo, come 3 mesi o più a lungo, come 4 mesi o più a lungo, come 5 mesi o più a lungo, come 6 mesi o più a lungo, come circa 1 anno. La valutazione del DRL può essere eseguita da specialisti e/o medici, come medici generici e/o altri operatori sanitari sulla base delle stime dei pazienti del proprio consumo di alcool. Nei tre studi della Lundbeck di fase III descritti negli esempi (12014A, 12023A e 12013A) il DRL è stato misurato mediante la valutazione del consumo di alcool medio giornaliero in g/giorno per un periodo di 4 settimane fino alla visita iniziale. Dopo un periodo di osservazione di 1-2 settimane il livello di rischio di bere è stato rivalutato mediante la valutazione del consumo medio di alcool giornaliero in g/giorno per detto periodo di osservazione di 1-2 settimane.

In tutta la domanda, il termine "ad alto rischio" o "almeno ad rischio alto" è inteso includere i due gruppi definiti come "ad alto rischio" e "rischio molto elevato", secondo i livelli di rischio di

bere dell'OMS elencati nella Tabella 1, vale a dire pazienti con un livello di rischio di bere corrispondente ad un consumo totale di alcol > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne. La presente invenzione non distingue tra i pazienti con livelli di rischio di bere elevati ed molto elevati, e quando vengono utilizzati i termini "alto livello del rischio di bere" o "elevato DRL" in una rivendicazione o in una forma di realizzazione dell'invenzione si intende includere sia il gruppo definito come "ad alto rischio" che il gruppo definito come "a rischio molto elevato", secondo i livelli di rischio di bere dell'OMS elencati nella Tabella 1.

Come qui utilizzato, il termine "riduttori precoci" abbreviato con ER indica un paziente compreso nei tre studi di fase III della Lundbeck (12014A, 12023A e 12013A) che aveva notevolmente ridotto il consumo di alcool nel periodo tra lo screening e la randomizzazione. Più specificamente, i pazienti definiti ER hanno ridotto il loro consumo alcool da DRL elevato o medio a un livello al di sotto del livello di rischio medio di bere, cioè detti pazienti avevano un consumo di alcool di 0-40 g/giorno per gli uomini e 0-20 g/giorno per le donne, stimato come il consumo di alcool medio giornaliero in un periodo di 1-2 set-

timane tra lo screening e la randomizzazione.

Come qui utilizzato, un "periodo di osservazione in accordo con la pratica clinica" è una osservazione dopo la valutazione iniziale del DRL. Detto periodo è preferibilmente di 1-2 settimane più preferibilmente di circa 2 settimane.

Come qui utilizzato, il termine "adulto" indica una persona che è di almeno 16 anni, come almeno 18 anni di età.

Come qui utilizzato, il termine "adolescente" indica una persona che è tra 12 e 18 anni come tra 12 e 16 anni.

Come qui utilizzato, i termini "supporto motivazionale" e "consulenza focalizzata su una maggiore aderenza al trattamento e riduzione del consumo di alcool" indicano interventi psicologici per il miglioramento della motivazione e possono essere usati in modo intercambiabile con i termini "supporto psico-sociale" o "intervento psico-sociale focalizzato alla aderenza al trattamento e alla riduzione del consumo di alcool". Detto supporto motivazionale può essere somministrato da uno specialista e/o da un medico, come un medico di medicina generale e/o di altri operatori sanitari. Un esempio di tali interventi è il modello BRENDA, che è un intervento motivaziona-

le limitato nel tempo centrato sul paziente, clinica che integra l'uso di farmaci con particolare attenzione alla modifica dei comportamenti e aumentando l'aderenza medica. Il modello BRENDA è stato descritto da Starosta et al., *J. Psychiatr. Pract.* (2006), Vol. 12 (2): 80-89. Il termine "supporto motivazionale iniziale" indica tali interventi di miglioramento della motivazione forniti al paziente prima del trattamento con nalmefene. Il termine "supporto motivazionale continuo" indica tali interventi di rafforzamento motivazionali forniti al paziente in modo concomitante al trattamento con nalmefene ad esempio su base ricorrente.

Come qui usato, "Composizione farmaceutica" si riferisce ad una dose quale una forma di dosaggio orale, quale una forma in dose solida orale, tipicamente compresse o capsule. In una forma di realizzazione preferita, detta forma di dosaggio è adatta per il dosaggio secondo necessità. Detta composizione farmaceutica comprende tipicamente una quantità terapeuticamente efficace di nalmefene e uno o più veicoli farmaceuticamente accettabili. "Composizioni farmaceutiche della presente invenzione" si riferisce a tutte le composizioni farmaceutiche oggetto di rivendicazioni e descrizione.

Come qui usato, una "forma di dosaggio unitario" si riferisce ad una unità di formulazione di una composizione farmaceutica ad es. una compressa o una capsula.

Come qui utilizzato, "quantità terapeuticamente efficace" di un composto indica la quantità/dose di un composto o composizione farmaceutica che è sufficiente per produrre una risposta efficace (cioè, una risposta biologica o medica di un tessuto, sistema, animale o umano trovata un ricercatore, veterinario, medico o altro clinico) dopo una somministrazione ad un paziente. La "quantità terapeuticamente efficace" varierà a seconda, tra l'altro, della malattia e la sua gravità e dell'età, del peso, delle condizioni fisiche e della reattività del paziente da trattare. Inoltre, la "quantità terapeuticamente efficace" può variare se il composto dell'invenzione è combinato con uno o più composti: In tal caso, la quantità di un dato composto potrebbe essere inferiore, ad esempio una quantità sub-efficace. In una forma di realizzazione, una "quantità terapeuticamente efficace" di nalmeffene è di 18 mg.

Come qui usato, "trattamento" e "trattare" si riferisce alla gestione e alla cura di un paziente al fine di combattere una condizione come una malattia o

un disturbo.

Il termine è inteso comprendere l'intero spettro di trattamenti per una data condizione da cui il paziente è affetto, come la somministrazione del principio attivo per alleviare i sintomi o le complicazioni, per ritardare la progressione della malattia, del disordine o della condizione, per alleviare o alleviare i sintomi e le complicanze, e/o per curare o eliminare la malattia, il disturbo o la condizione come pure per prevenire la condizione, in cui la prevenzione è da intendersi come la gestione e la cura di un paziente al fine di combattere la malattia, la condizione o il disordine e comprende la somministrazione dei composti attivi per prevenire l'insorgenza dei sintomi o delle complicazioni.

Il termine "dipendenza da alcool" è un termine comunemente conosciuto per un persona qualificata. Nella 4a edizione aggiornata del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Mentali (DSM-IV-TR) (Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali), quarta edizione di revisione del testo, American Psychiatric Publishing, 2000). Come qui usato, il termine "dipendenza da alcool" è definito come la presenza di tre o più delle sette aree di menomazione

della vita collegate all'alcool nello stesso periodo di 12 mesi. Queste menomazioni sono 1) la tolleranza, 2) la rinuncia, 3) l'alcool è spesso preso in quantità maggiori o per un periodo più lungo rispetto a quanto previsto, 4) il desiderio persistente o tentativi infruttuosi di ridurre o controllare l'assunzione di alcool, 5) una grande quantità del tempo trascorso in attività necessarie per ottenere l'alcool, l'assunzione di alcool, o recupero dai suoi effetti, 6) importanti attività sociali, professionali o ricreative sono abbandonate o ridotte a causa del consumo di alcool, 7) l'uso di alcool è continuato nonostante la conoscenza di avere un problema fisico o psicologico persistente o ricorrente che possa essere stato causato o esacerbato dal consumo di alcool.

Il termine "Timeline Follow-Back" (TLFB) è un metodo per ottenere stime del bere tutti i giorni. Utilizzando aiuti della memoria, come ad esempio un calendario, i pazienti forniscono stime retrospettive del numero di bicchieri standard per ogni giorno. Nei tre studi di fase III della Lundbeck (12014A, 12023A e 12013A) il TLFB è stato già caratterizzato dal seguente approccio. Una giornata è stata definita come un periodo di 24 ore a partire dalle 06:00 e con ter-

mine alle 06:00 della mattina seguente. Alla visita di screening, ogni paziente è stato chiesto di fornire una stima retrospettiva del proprio bere quotidiano rispetto al mese precedente (un mese è stato definito come un periodo di 28 giorni consecutivi). Ad ogni visita successiva, il paziente è stato chiesto di fornire informazioni sul proprio bere dal momento che la visita precedente. Se un paziente ha mancato una visita, il TLFB che è stato completato alla visita successiva è stato esteso a coprire i giorni che avrebbero dovuto essere registrati alla visita mancante. I pazienti potrebbero usare i propri personali calendari per aiutarli a ricordare il proprio bere o potrebbero utilizzare un calendario fornito dal sito per il proprio uso personale. I calendari dovevano essere solo utilizzati come un aiuto di memoria per sostenere l'input dei pazienti al TLFB. I pazienti sono stati invitati a segnalare la loro assunzione di alcool mediante unità standard secondo la definizione nazionale di una unità standard. Le unità standard nazionali sono state definite nelle carte di conversione per una bevanda standard distribuite ai pazienti.

La "insufficienza epatica" può essere valutata da parte del sistema di punteggio di Child-Pugh, come

definito in Child e Turcotte JG. *Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension.* A cura di CG Child. Philadelphia: Saunders 1964: 50-64. I pazienti possono essere classificati secondo questo sistema con, ad es., "Insufficienza epatica moderata o grave".

L'"insufficienza renale" può essere valutata misurando la velocità stimata di filtrazione globale (eGFR - Estimated Global Filtration Rate), come descritto in Stevens et al., *N. Engl. J. Med.* (2006) 354: 2473-2483. I pazienti con "insufficienza renale grave" sono classificati per un eGFR < 30 ml/min per 1,73 m².

Descrizione dettagliata dell'invenzione

L'efficacia del nalmefene nella riduzione del consumo di alcool nei pazienti con dipendenza da alcool (DSM-IV) è stata valutata in due studi di efficacia (Studio 12014A e Studio 12023A) e uno studio di sicurezza (Studio 12013A) come descritto negli esempi. Tutti e tre gli studi erano randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli e controllati con placebo.

Gli studi hanno incluso pazienti ambulatoriali, di età > 18 anni, con una diagnosi primaria di dipendenza da alcool. Un paziente era ammissibile per la

partecipazione allo studio, se, nelle 4 settimane precedenti alla visita di screening (periodo di riferimento), lui/lei aveva HDD > 6, almeno un DRL medio (calcolato come consumo medio di alcool al giorno come in g/giorno, cioè > 40 g/giorno per gli uomini e > 20 g/giorno per le donne calcolati come consumo medio di alcool al giorno sul periodo di 4 settimane precedenti alla visita di screening), e < 14 giorni consecutivi astinenza. Il metodo *timeline followback* (TLFB) è stato utilizzato per ottenere stime del bere quotidiano del paziente.

Alla visita iniziale (visita di screening), sono stati valutati lo stato clinico dei pazienti, la situazione sociale e i modelli di consumo di alcool. Dopo un periodo di osservazione da 1 a 2 settimane il livello di rischio di bere è stato rivalutato calcolando il consumo medio di alcool al giorno in g/giorno nel periodo di osservazione da 1 a 2 settimane, e il trattamento con nalmeffene è stato avviato con la assistenza con un focus sulla motivazione dei pazienti ad aderire al trattamento e a cambiare il loro comportamento di bere.

L'efficacia del nalmeffene è stata misurata utilizzando due punti finali co-primari: la variazione del numero mensile di giorni di bere pesanti (HDD) e

la variazione nel consumo medio giornaliero totale di alcool (TAC) al mese (= 28 giorni). Nei due studi di efficacia da 6 mesi e nello studio di sicurezza di 12 mesi, il nalmefene era superiore al placebo nel ridurre il numero di HDD e TAC a 6 mesi (si vedano la Tabella 6 e le Figure 1, 5 e 9).

Gli inventori hanno trovato che in pazienti con un DRL elevato al basale, cioè consumo di alcool > 60 g/giorno negli uomini e > 40 g/giorni nelle donne al basale (basato sul consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno per 4 settimane precedenti la visita iniziale), l'effetto del nalmefene su HDD e TAC è stato più pronunciato rispetto al placebo rispetto alla popolazione totale cioè il nalmefene ha un effetto migliore in questo gruppo di pazienti rispetto alla popolazione totale dello studio (si vedano la Tabella 6 e le Figure 2, 6 e 10). Pertanto, in un aspetto, la presente invenzione riguarda il nalmefene per l'uso nella riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che ha un alto livello di rischio di bere cioè un livello di rischio di bere corrispondente a > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne. In una forma di realizzazione, la presente invenzione riguarda nalmefene per uso nella riduzione del consumo

di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che ha almeno un livello di rischio elevato di consumo secondo i criteri dell'OMS, come un livello di rischio elevato o molto elevato di bere secondo i criteri dell'OMS.

Inoltre, gli inventori hanno osservato che una percentuale significativa dei pazienti inclusi nelle tre fasi di studio di fase III (18%, 33% e 39% negli studi 12014A, 12023A e 12013A, rispettivamente) aveva notevolmente ridotto il proprio consumo di alcool nel periodo di osservazione da 1 a 2 settimane tra lo screening e randomizzazione, cioè questi pazienti avevano ridotto il loro consumo di alcool da DRL elevato o medio al di sotto di DRL medio nel periodo di osservazione da 1 a 2 settimane tra lo screening e la randomizzazione. Questi pazienti sono stati caratterizzati come riduttori precoci (ER). È stato trovato che nel gruppo di pazienti che non erano ER, l'effetto di nalmefene su HDD e TAC era più pronunciato rispetto al placebo rispetto alla popolazione totale, cioè il nalmefene ha un effetto migliore in questo gruppo di pazienti che nella popolazione totale di studio (si vedano la Tabella 6 e le Figure 3, 7 e 11). Pertanto, in un altro aspetto, la presente invenzione riguarda nalmefene per l'uso nella riduzione

del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che mantiene il livello di consumo di alcool dopo un periodo di osservazione secondo la pratica clinica, ad esempio un periodo di osservazione di 1-2 settimane. In una forma di realizzazione, l'invenzione riguarda nalmeffene per l'uso nella riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che mantiene almeno DRL medio dopo un periodo di osservazione secondo la pratica clinica, ad esempio, un periodo di osservazione di 1-2 settimane.

Si è riscontrato che in pazienti a DRL elevato sia al basale e alla randomizzazione; ovvero pazienti che hanno avuto un elevato DRL al basale basato sul consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno per un periodo di 4 settimane precedente la visita iniziale e che manteneva un DRL elevato nel periodo di osservazione da 1 a 2 settimane tra lo screening e la randomizzazione; l'effetto di nalmeffene su HDD e TAC era ancora più marcato rispetto al placebo rispetto alla popolazione totale, cioè il nalmeffene ha particolarmente un buon effetto in questo gruppo di pazienti rispetto al suo effetto nella popolazione totale dello studio (si vedano la Tabella 6 e le Figure 4, 8 e 12). Pertanto, una forma di realizzazione del-

la presente invenzione riguarda nalmeffene per l'uso nella riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che hanno un livello di rischio di consumo elevato, cioè il consumo di alcool > 60 g/giorni di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne, e che continua ad avere un elevato livello di rischio di bere dopo un periodo di osservazione secondo la pratica clinica.

In una forma di realizzazione, i pazienti secondo l'invenzione hanno una diagnosi di dipendenza da alcool secondo i criteri DSM-IV-TR. I pazienti potrebbero presentare una diagnosi di disturbo di uso di alcool secondo i criteri DSM-V.

In un aspetto separato, la presente invenzione riguarda un metodo per condurre uno studio clinico per valutare l'efficacia di un trattamento sulla riduzione dei consumi di alcolici, in cui il metodo comprende le seguenti fasi;

- a) screening dei pazienti in base al loro livello di rischio di bere,
- b) rivalutazione del livello di rischio bere dopo un periodo di osservazione, quale un periodo di osservazione da 1 a 2 settimane, ad esempio un periodo di osservazione di 2 settimane,
- c) esclusione dei pazienti dello studio che hanno

considerevolmente ridotto il loro consumo di alcool nel periodo di osservazione della fase b).

In una ulteriore forma di realizzazione detti pazienti selezionati per lo screening secondo la fase a) hanno una diagnosi primaria di dipendenza da alcool DSM-IV. In un'altra ulteriore forma di realizzazione, detti pazienti esclusi nella fase c) hanno ridotto il loro consumo di alcool ad un livello di rischio di bere da DRL elevato o medio al di sotto di DRL medio o da DRL elevato al di sotto di DRL elevato.

Secondo la presente invenzione, nalmefene o un suo sale farmaceuticamente accettabile può essere somministrato in qualsiasi modo adatto, ad esempio per via orale o parenterale, e può essere presentato in una qualsiasi forma adatta per tale somministrazione, ad esempio in forma di compresse, capsule, polveri, sciroppi o soluzioni o dispersioni iniettabili. In un'altra forma di realizzazione, e secondo lo scopo della presente invenzione, il nalmefene viene somministrato in forma di un'entità farmaceutica solida, opportunamente come una compressa o una capsula o in forma di una sospensione, soluzione o dispersione iniettabile. Inoltre, nalmefene può essere somministrato con un veicolo farmaceuticamente accet-

tabile, ad esempio un coadiuvante e/o un diluente.

Metodi per la preparazione di preparazioni farmaceutiche solide o liquide sono ben noti nella tecnica. Si veda, ad esempio, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21a ed, Lippincott Williams & Wilkins (2005). Le compresse possono quindi essere preparate miscelando i principi attivi con un veicolo normale, come un coadiuvante e/o un diluente, e successivamente comprimendo la miscela in una macchina di compressione. Esempi non limitativi di coadiuvanti e/o diluenti comprendono: amido di mais, lattosio, talco, stearato di magnesio, gelatina, lattosio, gomme e simili. Qualsiasi altro coadiuvante o additivo come coloranti, aromatizzanti e conservanti possono anche essere utilizzati a condizione che siano compatibili con i principi attivi. Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione comprendono quindi, tipicamente, una quantità terapeuticamente efficace di nalmefene e uno o più veicoli farmaceuticamente accettabili. Una formulazione orale adeguata di nalmefene è descritta in WO 2012/059103.

Senza limitare l'invenzione in alcun modo, si intende che uno qualsiasi degli aspetti o delle forme di realizzazione di questa domanda di brevetto è adatto per i medicinali e le composizioni farmaceu-

tiche qui descritte.

Il nalmeffene può essere somministrato come forma di dosaggio orale, quale una forma di dosaggio orale solida, tipicamente compresse o capsule, o come forma di dosaggio orale liquida. Il nalmeffene può essere somministrato in una forma di dosaggio a rilascio immediato o una forma di dosaggio a rilascio controllato o protratto. Il nalmeffene può essere convenientemente somministrato oralmente in forme di dosaggio unitarie, come compresse o capsule contenenti il principio attivo in una quantità da circa 1 a circa 100 mg, ad esempio da 5 a 50 mg. Tipicamente, la composizione farmaceutica comprende da 10 mg a 20 mg, per esempio circa 10 mg, circa 11 mg, circa 12 mg, circa 13 mg, circa 14 mg, circa 15 mg, circa 16 mg, circa 17 mg, circa 18 mg, circa 19 mg o circa 20 mg di nalmeffene. In una forma di realizzazione preferita, la composizione farmaceutica comprende circa 18 mg di nalmeffene. In una forma di realizzazione, la forma di dosaggio unitario comprende nalmeffene in una quantità terapeuticamente efficace.

In una forma di realizzazione, il nalmeffene è preso quando necessario, cioè, ogni giorno in cui un paziente percepisce un rischio di bere alcolici, dovrebbe essere assunta una dose di nalmeffene, preferi-

bilmente 1-2 ore prima dell'orario previsto del bere. In una forma di realizzazione, se il paziente ha iniziato a bere alcool senza prendere nalmeffene, il paziente deve assumere una dose di nalmeffene appena possibile dopo di ciò.

In una forma di realizzazione, nalmeffene è nella forma del diidrato cloridrato.

Il nalmeffene secondo la presente invenzione è inteso essere utilizzato per il dosaggio nell'uomo adulto o adolescente. In una forma di realizzazione, il nalmeffene è inteso per essere utilizzato per il dosaggio in esseri umani di 12 anni o più grandi, come ad esempio, di 14 anni o più grandi, come ad esempio, di 16 anni o più grandi, come ad esempio di 18 anni o più grandi.

L'uso dei termini "un, uno" e "una" e "il, lo, la" e referenti simili nel contesto della descrizione dell'invenzione devono essere interpretato per coprire sia il singolare che il plurale, se non diversamente indicato nel presente documento o chiaramente contraddetto da contesto. Ad esempio, la frase "composto" deve essere inteso come riferito a vari "composti" della presente invenzione o un particolare aspetto descritto, se non diversamente indicato.

La presente descrizione di qualsiasi aspetto o

aspetto dell'invenzione che utilizza termini come "comprendente", "avente", "includente" o "contenente" con riferimento ad un elemento o elementi è destinato a fornire un supporto per un aspetto simile o un aspetto dell'invenzione che "consiste", "consiste essenzialmente", o "sostanzialmente comprende" l'elemento o gli elementi particolari, se non diversamente indicati o chiaramente contraddetti dal contesto (ad esempio, una composizione qui descritta come comprendente un elemento particolare va intesa come anche descrivere una composizione formata da quell'elemento, se non indicato diversamente o chiaramente contraddetta dal contesto).

Si dovrebbe comprendere che i vari aspetti, forme di realizzazione, implementazioni e caratteristiche dell'invenzione citate possono essere richieste separatamente o in una qualsiasi combinazione.

Forme di realizzazione secondo l'invenzione

Nel seguito, sono descritte forme di realizzazione dell'invenzione. La prima forma di realizzazione è indicata con E1, la seconda forma di realizzazione è indicato con E2 e così via.

E1. Nalmefene per uso nella riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che ha un elevato DRL.

E2. Nalmefene secondo la forma di realizzazione 1, in cui detto paziente ha un DRL corrispondente ad un consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne.

E3. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-2, in cui detto DRL viene stabilito calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno per un periodo precedente la valutazione, in cui detto periodo è di 1 settimana o più a lungo, come 2 settimane o più a lungo, come 3 settimane o più a lungo a lungo, come 4 settimane o più a lungo, come 1 mese o più a lungo, come 2 mesi o più a lungo, come 3 mesi o più a lungo, come 4 mesi o più a lungo, come 5 mesi o più a lungo, come 6 mesi o più a lungo, come circa 1 anno.

E4. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-3, in cui detto paziente è stato identificato come avente un DRL elevato.

E5. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-4, in cui detto paziente continua avere un DRL elevato nonostante un sostegno motivazionale iniziale.

E6. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-4, in cui detto paziente mantiene un DRL elevato dopo un periodo di osservazione secon-

do la pratica clinica come un periodo di osservazione di 1-2 settimane, come un periodo di osservazione di 2 settimane.

E7. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-5, in cui detto paziente mantiene un DRL elevato dopo un periodo di osservazione di 1-2 settimane dopo la valutazione iniziale del DRL, ad esempio, dopo un periodo di osservazione di circa 2 settimane dopo la valutazione iniziale del DRL.

E8. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 5-7, in cui detto DRL mantenuto elevato è valutato calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno durante detto periodo di osservazione.

E9. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 5-8, in cui detto DRL mantenuto corrisponde al consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne.

E10. Nalmefene per l'uso nella riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che mantiene il livello di consumo di alcool nonostante un sostegno motivazionale iniziale.

E11. Nalmefene per l'uso nella riduzione del consumo di alcool in un paziente che mantiene il livello di consumo di alcool dopo un periodo di osser-

vazione in accordo con la pratica clinica come un periodo di osservazione di 1-2 settimane, ad esempio un periodo di osservazione di circa 2 settimane .

E12. Nalmefene per l'uso nella riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che mantiene almeno un DRL medio dopo un periodo di osservazione seguente alla valutazione iniziale come un periodo di osservazione di 1-2 settimane, come un periodo di osservazione di circa 2 settimane.

E13. Nalmefene secondo le forme di realizzazione 10-12, in cui detto DRL mantenuto corrisponde ad un consumo > 40 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 20 g/giorno per le donne.

E14. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 10-13, in cui detto paziente ha un DRL elevato alla valutazione iniziale.

E15. Nalmefene secondo la forma di realizzazione 14, in cui detto paziente ha un DRL corrispondente ad un consumo > 60 g/giorni di alcool puro per uomini e > 40 g/giorno per le donne alla valutazione iniziale.

E16. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 14-15, in cui detto paziente mantiene un elevato DRL dopo detto periodo di osservazione.

E17. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme

di realizzazione 10-16, in cui detto DRL mantenuto è valutato calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno durante detto periodo di osservazione.

E18. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 14-17, in cui detto DRL elevato alla valutazione iniziale è valutata calcolando il consumo medio giornaliero di alcool in g/giorno per un periodo precedente alla valutazione, in cui detto periodo è di 1 settimana o più a lungo, come 2 settimane o più a lungo, come 3 o più settimane, come 4 settimane o più a lungo, come 1 mese o più a lungo, come 2 mesi o più a lungo, come 3 mesi o più a lungo, come 4 mesi o più a lungo, come 5 mesi o più a lungo, come 6 mesi o più a lungo, come circa 1 anno.

E19. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 14-18, in cui detto paziente è stato identificato come avente un elevato DRL.

E20. Nalmefene per l'uso nella riduzione di consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che ha un DRL corrispondente al consumo > 60 g/die di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne valutato calcolando il consumo medio di alcool al giorno in g/giorno per un periodo precedente di valutazione; in cui detto paziente mantiene una

DRL corrispondente al consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne dopo un periodo di osservazione dopo la valutazione iniziale, valutato calcolando il consumo medio giornaliero di alcool in g/giorno oltre detto periodo di osservazione.

E21. Nalmefene secondo la forma di realizzazione 20, in cui detto periodo precedente alla valutazione è di 1 settimana o più a lungo, come 2 settimane o più a lungo, come 3 settimane o più a lungo, come 4 settimane o più a lungo, ad esempio 1 mese o più a lungo, come 2 mesi o più a lungo, come 3 mesi o più a lungo, come 4 mesi o più a lungo, come 5 mesi o più a lungo, come 6 mesi o più a lungo, come circa 1 anno.

E22. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 20-21, in cui detto periodo di osservazione seguente la valutazione iniziale è di 1-2 settimane ad esempio circa 2 settimane.

E23. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-22, in cui detto nalmefene deve essere utilizzato quando necessario, ad esempio ogni giorno in cui il paziente percepisce un rischio di bere alcolici, preferibilmente 1-2 ore prima del tempo previsto di bere.

E24. Nalmefene per l'uso nella riduzione del

consumo dell'alcool in un paziente con dipendenza da alcool, in cui detto uso comprende le seguenti fasi;

a) identificazione di un paziente con dipendenza da alcool i) che ha un DRL elevato, e/o ii) che mantengono il DRL del consumo di alcool dopo un periodo di osservazione seguente la valutazione iniziale, e

b) somministrare al paziente nalmeffene identificato nella fase a), in cui detto nalmeffene deve essere somministrato quando necessario, ad esempio ogni giorno in cui il paziente percepisce un rischio di bere alcolici, preferibilmente 1-2 ore prima del tempo previsto di bere.

E25. Nalmeffene in base alla forma di realizzazione 24, in cui il detto periodo di osservazione seguente la valutazione iniziale è di 1-2 settimane, come ad esempio circa 2 settimane.

E26. Nalmeffene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 21-25, in cui detto paziente identificato nella fase a) ha un DRL corrispondente al consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne.

E27. Nalmeffene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 24-26, in cui detto DRL elevato identificato nella fase a) i) è stato valutato calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in

g/giorno per un periodo precedente la valutazione, in cui detto periodo di 1 settimana o più a lungo, come 2 settimane o più a lungo, come 3 settimane o più a lungo, come 4 settimane o più a lungo, come 1 mese o più a lungo, come 2 mesi più, come 3 mesi o più a lungo, come 4 mesi o più a lungo, come 5 mesi o più a lungo, come 6 mesi o più a lungo, come circa 1 anno.

E28. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 24-27, in cui detto DRL mantenuto nella fase a) ii) è valutato calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno durante detto periodo di osservazione.

E29. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-28, in cui detto paziente non richiede una disintossicazione immediata e/o in cui detto paziente non ha sintomi fisici.

E30. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-29, in cui detto paziente è soggetto ad un supporto motivazionale continuo.

E31. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-30, in cui detto paziente è oggetto di consulenza focalizzata su una maggiore aderenza al trattamento e riduzione del consumo di alcol.

E32. Nalmefene in base alla forma di realizzazione 31, in cui detta consulenza è eseguita secondo

il modello BRENDA.

E33. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-32, in cui detto paziente è un paziente a cui l'astinenza immediata non è un obiettivo di trattamento.

E34. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-33, in cui detto nalmefene deve essere utilizzato per un periodo di trattamento di 6-12 mesi, ad esempio, 6 mesi.

E35. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-34, in cui detto paziente è un adulto o un adolescente.

E36. Nalmefene secondo una delle forme di realizzazione 1-35, in cui detto paziente è di 12 anni o più grandi, come ad esempio 14 anni o più grandi, come ad esempio di 16 anni o più grandi, come ad esempio di 18 anni o più grandi.

E37. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-36, in cui detto nalmefene viene utilizzato in una dose di 10-20 mg come 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg.

E38. Nalmefene secondo una forma di realizzazione 37, in cui detto nalmefene è utilizzato in una dose di 18 mg.

E39. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-38, in cui detto nalmefene è usato nella forma di un sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile.

E40. Nalmefene secondo la forma di realizzazione 39, in cui detto nalmefene è utilizzato sotto forma di sale cloridrato.

E41. Nalmefene secondo la forma di realizzazione 40, in cui detto nalmefene viene usato in forma di cloridrato diidrato.

E42. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-41, in cui detto nalmefene viene utilizzato in una forma cristallina.

E43. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-42, in cui detto nalmefene viene usato in una forma di dosaggio orale come compresse o capsule.

E44. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1-43, in cui detto nalmefene è usato in combinazione con un ulteriore principio attivo.

E45. Nalmefene secondo una delle forme di realizzazione 1-44, in cui detto paziente non rientra in una o più delle seguenti categorie: i pazienti che assumono analgesici oppioidi, pazienti oppioidi-dipendenti senza interruzione di successo, i pazienti

con sintomi acuti di astinenza da oppiacei, pazienti per i quali si sospetta l'uso recente di oppiacei, i pazienti con insufficienza epatica moderata o grave, i pazienti con insufficienza renale moderata o grave, i pazienti con corrente o recente dipendenza da oppioidi, i pazienti con una storia recente di sindrome di astinenza acuta da alcool (tra cui allucinazioni, convulsioni e delirium tremens).

E46. Un procedimento per la riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che ha un DRL elevato, il quale procedimento comprende la somministrazione di una quantità terapeutica-mente efficace di nalmefene a detto paziente.

E47. Il procedimento secondo la forma di realizzazione 46, in cui detto paziente ha un DRL corrispondente ad un consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne.

E48. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-47, in cui detto DRL è stabilito calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno per un periodo precedente la valutazione, in cui detto periodo è di 1 settimana o più a lungo, come 2 settimane o più a lungo, come 3 settimane o più a lungo, come 4 settimane o più a lungo, come 1 mese o più a lungo, come 2 mesi o più a lungo,

come 3 mesi o più a lungo, come 4 mesi o più a lungo, come 5 mesi o più a lungo, come 6 mesi o più a lungo, come circa 1 anno.

E49. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-48, in cui detto paziente è stato identificato come avente un DRL elevato.

E50. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-49, in cui detto paziente continua ad avere un DRL elevato nonostante il sostegno motivazionale iniziale.

E51. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-50, in cui detto paziente mantiene un DRL elevato dopo un periodo di osservazione secondo la pratica clinica come un periodo di osservazione di 1-2 settimane, ad esempio, un periodo di osservazione di circa 2 settimane.

E52. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-50, in cui detto paziente mantiene un DRL elevato, dopo un periodo di osservazione di almeno 1 settimana dopo la valutazione iniziale del DRL ad esempio dopo un periodo di osservazione di circa 2 settimane dopo la valutazione iniziale del DRL.

E53. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 50-52, in cui detto DRL mante-

nuta elevato è valutato calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno durante detto periodo di osservazione.

E54. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 50-53, in cui detto DRL mantenuto corrisponde ad un consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne.

E55. Un procedimento per la riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che mantiene il livello di consumo di alcool, nonostante il sostegno motivazionale iniziale, il quale procedimento comprende la somministrazione di una quantità terapeuticamente efficace di nalmeffene a detto paziente.

E56. Un procedimento per la riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che mantiene il livello di consumo di alcool dopo un periodo di osservazione secondo la pratica clinica come un periodo di osservazione di 1-2 settimane come un periodo di osservazione di circa 2 settimane, il quale procedimento comprende la somministrazione di una quantità terapeuticamente efficace di nalmeffene a detto paziente.

E57. Un procedimento per la riduzione del consu-

mo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che mantiene almeno un DRL medio dopo un periodo di osservazione seguente la valutazione iniziale come un periodo di osservazione di 1-2 settimane, ad esempio un periodo di osservazione di circa 2 settimane , il quale procedimento comprende la somministrazione di una quantità terapeuticamente efficace di nalmeffene a detto paziente.

E58. Il procedimento secondo le forme di realizzazione 55-57, in cui detto DRL mantenuto corrisponde ad un consumo > 40 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 20 g/giorno per le donne.

E59. Il Procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 55-58, in cui detto paziente ha un DRL elevato alla valutazione iniziale.

E60. Il procedimento secondo la forma di realizzazione 59, in cui detto paziente ha un DRL corrispondente ad un consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne nella valutazione iniziale.

E61. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 55-60, in cui detto paziente mantiene un DRL elevato dopo detto periodo di osservazione.

E62. Il procedimento secondo una qualsiasi delle

forme di realizzazione 55-61, in cui detto DRL mantenuto è valutato calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno durante detto periodo di osservazione.

E63. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 59-62, in cui detto DRL elevato alla valutazione iniziale è valutato calcolando il consumo medio giornaliero di alcool in g/giorno per un periodo precedente la valutazione, in cui detto periodo è di 1 settimana o più a lungo, come 2 settimane o più a lungo, come 3 settimane o più a lungo, come 4 settimane o più a lungo, come 1 mese o più a lungo, come 2 mesi o più a lungo, come 3 mesi o più a lungo, come 4 mesi o più a lungo, come 5 mesi o più a lungo, ad esempio 6 mesi o più a lungo, come circa 1 anno.

E64. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 59-63, in cui detto paziente è stato identificato come avente un DRL elevato.

E65. Un procedimento per la riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che ha un DRL corrispondente al consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne valutato calcolando il consumo medio giornaliero di alcool in g/giorno per un periodo precedente la

valutazione, in cui detto paziente mantiene un DRL corrispondente al consumo > 60 g/giorno di alcool puro per uomini e > 40 g/giorno per le donne dopo un'osservazione seguente alla valutazione iniziale, valutata calcolando il consumo di alcool medio giornaliero in g/giorno per detto periodo di osservazione, il quale metodo comprende la somministrazione di una quantità terapeuticamente efficace di nalmeffene a detto paziente.

E66. Il procedimento secondo la forma di realizzazione 65, in cui detto periodo precedente alla valutazione è di 1 settimana o più a lungo, come 2 settimane o più a lungo, come 3 settimane o più a lungo, come 4 settimane o più a lungo, come 1 mese o più a lungo, come 2 mesi o più a lungo, come 3 mesi o più a lungo, come 4 mesi o più a lungo, come 5 mesi o più a lungo, come 6 mesi o più a lungo, ad esempio circa 1 anno.

E67. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 65-66, in cui detto periodo di osservazione seguente alla valutazione iniziale è di 1-2 settimane ad esempio circa 2 settimane.

E68. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-67, in cui detto nalmeffene viene somministrato quando necessario, ad esempio

ogni giorno in cui il paziente percepisce un rischio di bere alcolici, preferibilmente 1-2 ore prima del tempo previsto di bere.

E69. Il procedimento per la riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool, in cui detto metodo comprende le seguenti fasi;

a) identificazione di un paziente con dipendenza da alcool i) che ha un DRL elevato, e/o ii) che mantiene il DRL del consumo di alcool dopo un periodo di osservazione seguente alla valutazione iniziale, e

b) somministrazione di una quantità terapeutica-mente efficace di nalmefene al paziente identificato nella fase a), in cui detto nalmefene è da somministrare quando necessario, ad esempio ogni giorno in cui il paziente percepisce un rischio di bere alcolici, preferibilmente 1-2 ore prima del tempo previsto di bere.

E70. Il procedimento secondo la forma di realizzazione 69, in cui detto periodo di osservazione seguente alla valutazione iniziale è di 1-2 settimane, come circa 2 settimane.

E71. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 69-70, in cui il paziente identificato nella fase a) ha un DRL corrispondente al consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomi-

ni e > 40 g/giorno per le donne.

E72. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 69-71, in cui detto DRL elevato identificato nella fase a) i) è stato valutato calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno per un periodo precedente la valutazione, in cui detto periodo è di 1 settimana o più a lungo, come 2 settimane o più a lungo, come 3 settimane o più a lungo, come 4 settimane o più a lungo, ad esempio 1 mese o più a lungo, come 2 mesi o più a lungo, come 3 mesi o più a lungo, come 4 mesi o più a lungo, come 5 mesi o più a lungo, come 6 mesi o più a lungo, come circa 1 anno.

E73. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 69-72, in cui detto DRL mantenuto nella fase a) ii) è valutato calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno durante detto periodo di osservazione.

E74. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-73, in cui detto paziente non richiede una disintossicazione immediata e/o in cui detto paziente non ha sintomi fisici.

E75. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-74, in cui detto paziente è soggetto ad un supporto motivazionale continuo.

E76. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-76, in cui detto paziente è soggetto alla consulenza focalizzata su una maggiore aderenza al trattamento e ad un ridotto consumo di alcol.

E77. Il procedimento secondo la forma di realizzazione 76, in cui detta consulenza è eseguita secondo il modello BRENDA.

E78. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-77, in cui detto paziente è un paziente a cui l'immediata astinenza non è un obiettivo di trattamento.

E79. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-78, in cui detto nalmeffene deve essere utilizzato per un periodo di trattamento di 6-12 mesi, ad esempio 6 mesi.

E80. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-79, in cui detto paziente è un adulto o un adolescente.

E81. Il procedimento secondo una delle forme di realizzazione 46-80, in cui detto paziente è di 12 anni o più grandi, come 14 anni o più grandi, come 16 anni o più grandi, come di 18 anni o più grandi.

E82. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-81, in cui la quantità di

nalmefene è 10-20 mg come 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg.

E83. Il procedimento secondo la forma di realizzazione 82, in cui la quantità di nalmefene è di 18 mg.

E84. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-83, in cui detto nalmefene viene somministrato in forma di un sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile.

E85. Il procedimento secondo la forma di realizzazione 84, in cui detto nalmefene è somministrato sotto forma di sale cloridrato.

E86. Il procedimento secondo la forma di realizzazione 85, in cui detto nalmefene è somministrato sotto forma di cloridrato diidrato.

E87. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-86, in cui detto nalmefene viene somministrato in una forma cristallina.

E88. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-87, in cui detto nalmefene viene somministrato in forma di dosaggio orale come compresse o capsule.

E89. Il procedimento secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 46-88, in cui detto nalmefene è somministrato in combinazione con un ulteriore

principio attivo.

E90. Il procedimento secondo una delle forme di realizzazione 46-89, in cui detto paziente non rientra in una o più delle seguenti categorie: i pazienti che assumono analgesici oppioidi, i pazienti oppioidi-dipendenti senza interruzione di successo, pazienti con sintomi acuti di astinenza da oppiacei, pazienti per i quali si sospetta l'uso recente di oppioidi, pazienti con insufficienza epatica moderata o grave, pazienti con insufficienza renale moderata o grave, pazienti con dipendenza corrente o recente da oppioidi, i pazienti con una storia recente di sindrome da astinenza da alcool acuta (tra cui allucinazioni, convulsioni e delirium tremens).

E91. Uso di nalmeffene per la produzione di un medicamento per la riduzione dei consumi di alcolici in un paziente con dipendenza da alcool che ha un DRL elevato.

E92. L'uso secondo la forma di realizzazione 91, in cui detto paziente ha un DRL corrispondente ad un consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne.

E93. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-92, in cui detto DRL è valutato calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in

g/giorno per un periodo precedente la valutazione, in cui detto periodo è di 1 settimana o più a lungo, come 2 settimane o più a lungo, come 3 settimane o più a lungo, come 4 settimane o più a lungo, come 1 mese o più a lungo, come 2 mesi o più a lungo, come 3 mesi o più a lungo, come 4 mesi o più a lungo, come 5 mesi o più a lungo, come 6 mesi o più a lungo, come circa 1 anno.

E94. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-93, in cui detto paziente è stato identificato come avente un DRL elevato.

E95. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-94, in cui detto paziente continua ad avere un DRL elevato nonostante il sostegno motivazionale iniziale.

E96. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-95, in cui detto paziente mantiene un DRL elevato dopo un periodo di osservazione secondo la pratica clinica come un periodo di osservazione di 1-2 settimane come un periodo di osservazione di circa 2 settimane.

E97. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-95, in cui detto paziente mantiene un DRL elevato dopo un periodo di osservazione di 1-2 settimane dopo la valutazione iniziale del DRL ad

esempio dopo un periodo di osservazione di circa 2 settimane dopo valutazione iniziale del DRL.

E98. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 95-97, in cui detto DRL mantenuto elevato viene valutato calcolando il consumo di alcool medio giornaliero in g/giorno per detto periodo di osservazione.

E99. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 95-98, in cui detto DRL mantenuto corrisponde ad un consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne.

E100. Uso di nalmefene per la fabbricazione di un medicamento per la riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che mantiene il livello di consumo di alcool nonostante il sostegno motivazionale iniziale.

E101. Uso di nalmefene per la fabbricazione di un medicinale per la riduzione del consumo di alcool in un paziente che mantiene il livello di consumo di alcool dopo un periodo di osservazione secondo la pratica clinica come un periodo di osservazione di 1-2 settimane, come un periodo di osservazione di circa 2 settimane.

E102. Uso di nalmefene per la fabbricazione di un medicinale per la riduzione del consumo di alcool

in un paziente con dipendenza da alcool che mantiene almeno un DRL medio dopo un periodo di osservazione seguente alla valutazione iniziale come un periodo di osservazione di 1-2 settimane, ad esempio un periodo di osservazione di 2 settimane.

E103. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 100-102, in cui detto DRL mantenuto corrisponde al consumo > 40 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 20 g/giorno per le donne.

E104. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 100-103, in cui detto paziente ha un DRL elevato alla valutazione iniziale.

E105. L'uso secondo la forma di realizzazione 104, in cui detto paziente ha un DRL corrispondente ad un consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne nella valutazione iniziale.

E106. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 101-105, in cui detto paziente mantiene un DRL elevato dopo detto periodo di osservazione.

E107. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 101-106, in cui detto DRL mantenuto è valutato calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno durante detto periodo di osservazione.

E108. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 104-107, in cui detto DRL elevato alla valutazione iniziale è valutato calcolando il consumo medio giornaliero di alcool in g/giorno per un periodo precedente la valutazione, in cui detto periodo è di 1 settimana o più a lungo a lungo, come 2 settimane o più a lungo a lungo, come 3 settimane o più a lungo a lungo, come 4 settimane o più a lungo a lungo, come 1 mese o più a lungo a lungo, come 2 mesi o più a lungo a lungo, come 3 mesi o più a lungo a lungo, come 4 mesi o più a lungo a lungo, come 5 mesi o più a lungo a lungo, ad esempio 6 mesi o più a lungo a lungo, come circa 1 anno.

E109. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 104-108, in cui detto paziente è stato identificato come avente un DRL elevato.

E110. Uso di nalmefene per la fabbricazione di un medicinale per la riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool che ha un DRL corrispondente ad un consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per donne, valutato calcolando il consumo medio giornaliero di alcool in g/giorno per una valutazione precedente, in cui detto paziente mantiene un DRL corrispondente ad un consumo > 60 g/giorno di alcool puro per uomini e

> 40 g/giorno per le donne, dopo un periodo di osservazione dopo la valutazione iniziale, valutato calcolando il consumo medio di alcool al giorno in g/giorno per detto periodo di osservazione.

E111. Uso secondo la forma di realizzazione 110, in cui detto periodo di valutazione precedente è di 1 settimana o più a lungo, come 2 settimane o più a lungo, come 3 settimane o più a lungo, come 4 settimane o più a lungo, come 1 mese o più a lungo, come 2 mesi o più a lungo, come 3 mesi o più a lungo, come 4 mesi o più a lungo, come 5 mesi o più a lungo, come 6 mesi o più a lungo, come ad esempio circa 1 anno.

E112. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 110-111, in cui detto periodo di osservazione seguente alla valutazione iniziale è di 1-2 settimane, ad esempio circa 2 settimane.

E113. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-112, in cui detto medicinale deve essere preso quando necessario, ad esempio ogni giorno in cui il paziente percepisce un rischio di bere alcolici, preferibilmente 1-2 ore prima del tempo previsto di bere.

E114. Uso di nalmefene per la fabbricazione di un medicinale per la riduzione del consumo di alcool in un paziente con dipendenza da alcool, in cui detto

uso comprende le seguenti fasi;

- a) produzione di un medicinale che comprende nalmeferone,
- b) identificazione di un paziente con dipendenza da alcool i) che ha un DRL elevato, e/o ii) che mantiene il DRL del consumo di alcool dopo un periodo di osservazione seguente alla valutazione iniziale, e
- c) somministrazione di detto medicamento al paziente identificato nella fase b), in cui detto medicinale deve essere somministrato quando necessario, ad esempio ogni giorno in cui il paziente percepisce un rischio di bere alcolici, preferibilmente 1-2 ore prima del tempo previsto di bere.

E115. L'uso secondo la forma di realizzazione 114, in cui detto periodo di osservazione seguente la valutazione iniziale è di 1-2 settimane, come 2 settimane.

E116. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 114-115, in cui detto paziente identificato nella fase b) ha un DRL corrispondente ad un consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno per le donne.

E117. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 114-116, in cui detto DRL elevato nell'identificato nella fase b), i) è stato valutato

calcolando il consumo di alcool giornaliero medio in g/giorno per un periodo precedente alla valutazione, in cui detto periodo è di 1 settimana o più a lungo, come 2 settimane o più a lungo, come 3 settimane o più a lungo, come 4 settimane o più a lungo, come 1 mese o più a lungo, come 2 mesi o più a lungo, come 3 mesi o più a lungo, come 4 mesi o più a lungo, come 5 mesi o più a lungo, come 6 mesi o più a lungo, come circa 1 anno.

E118. Nalmefene secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 114-117, in cui detto DRL mantenuto nella fase b), ii), è valutato calcolando il consumo medio giornaliero di alcool in g/giorno durante detto periodo di osservazione.

E119. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-118, in cui detto paziente non richiede una disintossicazione immediata e/o in cui detto paziente non ha sintomi fisici.

E120. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-119, in cui detto paziente è sottoposto ad un supporto motivazionale continuo.

E121. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-120, in cui detto paziente è sottoposto ad una consulenza focalizzata su una maggiore aderenza al trattamento e a ridotti consumi di al-

cool.

E122. L'uso secondo la forma di realizzazione 121, in cui detto consulenza viene eseguita secondo il modello BRENDA.

E123. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-122, in cui detto paziente è un paziente per cui l'astinenza immediata non è un obiettivo di trattamento.

E124. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-123, in cui detto medicamento deve essere utilizzato per un periodo di trattamento di 6-12 mesi come 6 mesi.

E125. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-124, in cui detto paziente è un adulto o un adolescente.

E126. L'uso secondo una delle forme di realizzazione 91-125, in cui detto paziente è di 12 anni o più grande, come di 14 anni o più grande, come di 16 anni o più grande, come di 18 anni o più grande.

E127. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-126, in cui detto medicamento comprende nalmeffene in una dose di 10-20 mg come 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg.

E128. L'uso secondo la forma di realizzazione

127, in cui detto medicamento comprende nalmeffene in una dose di 18 mg.

E129. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-128, in cui detto medicamento comprende nalmeffene nella forma di un sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile.

E130. L'uso secondo la forma di realizzazione 129, in cui detto medicamento comprende nalmeffene nella forma il sale cloridrato.

E131. L'uso secondo la forma di realizzazione 130, in cui detto medicamento comprende nalmeffene nella forma il diidrato cloridrato.

E132. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-131, in cui detto medicinale comprende nalmeffene in una forma cristallina.

E133. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-132, in cui detto medicamento comprende una forma di dosaggio orale come compresse o capsule.

E134. L'uso secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 91-133, in cui detto medicamento comprende ulteriormente un principio attivo.

E135. L'uso secondo una delle forme di realizzazione 91-134, in cui detto paziente non rientra in una o più delle seguenti categorie: i pazienti che

assumono analgesici oppioidi, pazienti oppioidi-dipendenti senza interruzione di successo, i pazienti con sintomi acuti di astinenza da oppiacei, i pazienti per i quali si sospetta un recente uso di oppioidi, pazienti con insufficienza epatica moderata o grave, i pazienti con insufficienza renale moderata o grave, pazienti con una dipendenza da oppioidi corrente o recente, i pazienti con una storia recente di sindrome acuta astinenza da alcool (tra cui allucinazioni, convulsioni e delirium tremens).

Esempi

L'invenzione sarà illustrata dai seguenti esempi.

L'efficacia del nalmeffene sulla riduzione del consumo di alcool nei pazienti con dipendenza da alcool (DSM-IV) è stata valutata in due studi di efficacia (Studio 12014A e Studio 12023A). Entrambi gli studi erano randomizzati, in doppio cieco, a due gruppi paralleli, controllati con placebo, e dopo 6 mesi di trattamento, i pazienti trattati con nalmeffene sono stati ri-randomizzati per ricevere placebo o nalmeffene in un breve periodo di 1 mese. L'efficacia del nalmeffene è stata valutata anche in uno studio di sicurezza di 1 anno randomizzato, in doppio cieco, a due gruppi paralleli, controllato con placebo (studio

12013A). Gli studi hanno incluso 1941 pazienti, 1144 dei quali sono stati trattati con 18 mg di nalmeffene in un regime posologico quando necessario.

Gli studi sono stati condotti applicando un ambulatorio senza precedenti disintossicazioni. Punteggi CIWA più alti di astinenza (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol) allo screening, nonché una storia di delirium tremens e convulsioni sarebbe indicativa per la necessità di una preventiva disintossicazione ospedaliera. Sono stati esclusi i pazienti con abuso di sostanze diverse da alcool e soggetti con depressione psicotica significativa o co-morbidity.

Gli studi hanno incluso pazienti ambulatoriali, di età > 18 anni, con una diagnosi primaria di dipendenza da alcool. Un paziente era ammissibile per la partecipazione allo studio, se, nelle 4 settimane precedenti alla visita di screening (periodo di riferimento), lui/lei avevano HDD > 6, almeno un DRL medio (calcolato come consumo medio di alcool al giorno in g/giorno, cioè > 40 g/giorno per gli uomini e > 20 g/die per le donne calcolato come consumo medio di alcool al giorno sul periodo di 4 settimane precedenti alla visita di screening), e ≤ 14 giorni consecutivi di astinenza. Il metodo timeline followback

(TLFB) è stato utilizzato per ottenere stime del bere quotidiano del paziente.

Gli studi sono stati condotti su un periodo di 34 settimane (12 visite) in totale e consisteva di quattro periodi in sequenza: un periodo di screening di 2 settimane, un periodo di trattamento di 24 settimane in doppio-cieco, 4 settimane conclusivo in doppio cieco controllato con placebo in ciascuno dei bracci di trattamento ed infine 4 settimane di follow-up di sicurezza. Una o due settimane dopo la visita di screening i pazienti sono stati randomizzati 1: da 1 a 24 settimane di trattamento quando necessario, in doppio-cieco (Main Treatment Period (periodo di trattamento principale), MTP) con nalmeffene (18 mg) o placebo. I pazienti che hanno completato le 24 settimane di trattamento in doppio cieco sono entrati nel periodo conclusivo (ROP - Run-Out Period) di 4 settimane, in doppio cieco,. I pazienti randomizzati al nalmeffene sono stati ri-randomizzati 1:1 per ricevere nalmeffene (18 mg, secondo necessità) o placebo ed i pazienti randomizzati con placebo ha continuato con placebo.

Il metodo Timeline Follow-back (TLFB) è stato utilizzato per raccogliere dati auto-riportati del bere (consumo di alcool).

Alla visita iniziale, sono stati valutati lo stato clinico dei pazienti, la situazione sociale, e il modello di consumo di alcool (sulla base di segnalazioni dei pazienti). Dopo un periodo di osservazione da 1 a 2 settimane il livello di rischio di bere è stato ri-valutato (cioè è stato calcolato il consumo medio giornaliero di alcool nel periodo di valutazione di 1-2 settimane), e il trattamento con nalmeffene è stato avviato con una consulenza con particolare attenzione alla motivazione dei pazienti ad aderire al trattamento e a cambiare il loro comportamento al bere. In tutti gli studi, un intervento di miglioramento motivazionale e di adesione, secondo il modello BRENDA, è stato conferito a tutti i pazienti per sostenere i pazienti al cambiamento del loro comportamento e per migliorare l'aderenza al trattamento.

L'assunzione di alcool dei pazienti (g/giorno) è stato stimato sulla base di definizioni nazionali delle unità standard (successivamente convertito in grammi di alcool). Per definire le unità standard, un cartoncino con gli standard di conversione delle bevande è stato distribuito a ciascun paziente alla visita di screening. Ogni paziente è stato inoltre dotato di un calendario che lui/lei potevano usare per sostenere il proprio ingresso al TLFB, o lui/lei po-

tevano usare un calendario personale, se preferito. Per tutte le variabili derivate dai dati TLFB, la linea di base è stata definita come il mese (cioè, 4 settimane/28 giorni consecutivi) precedenti la visita di screening. Il medicinale in fase di sperimentazione (IMP - *Investigation Medical Product*) è stato assunto quando necessario. Ogni paziente è stato istruito a prendere un massimo di una compressa ogni giorno in cui il paziente percepiva un rischio di bere alcolici, preferibilmente da 1 a 2 ore prima del tempo previsto di bere. Se il paziente aveva iniziato a bere alcolici senza prendere il nalmeffene, il paziente doveva prendere una compressa appena possibile. Le date in cui è stato assunto/non assunto nalmeffene sono state registrati utilizzando il metodo TLFB. Il comparatore scelto è stato il placebo.

I dati demografici per ogni studio sono forniti nelle Tabelle 2-4 che seguono. La Tabella 5 riassume il numero di pazienti nella analisi di efficacia per ogni gruppo di pazienti.

Tabella 2: Dati demografici dei pazienti (APRS) - Studio 12014A

		Place- bo		Nalme- fene		Totale	
--	--	--------------	--	----------------	--	--------	--

Numero di pa- zienti		298		306		604	
Età (anni)	N	298		306		604	
	MEDIA	52,12		51,02		51,56	
	STD	9,08		10,12		9,63	
	MIN	24,00		24,00		24,00	
	MAX	75,00		72,00		75,00	
	MEDIANA	52,00		51,00		52,00	
Gruppi di età (anni) n. (%)	< 25	1	(0,3)	1	(0,3)	2	(0,3)
	>=25 e <35	6	(2,0)	14	(4,6)	20	(3,3)
	>=35 e <45	54	(18,1)	65	(21,2)	119	(19,7)
	>=45 e <55	115	(38,6)	108	(35,3)	223	(36,9)
	>=55 e <65	97	(32,6)	87	(28,4)	184	(30,5)
	>=65	25	(8,4)	31	(10,1)	56	(9,3)
Sesso n. (%)	F	96	(32,2)	102	(33,3)	198	(32,8)
	M	202	(67,8)	204	(66,7)	406	(67,2)
Razza n. (%)	neri	1	(0,3)			1	(0,2)
	caucasici	297	(99,7)	306	(100)	603	(99,8)

Tabella 3: Dati demografici dei pazienti (APRS) -
Studio 12023A

		Place- bo		Nalme- fene		Totale	
--	--	--------------	--	----------------	--	--------	--

Numero di pa- zienti		360		358		718	
Età (anni)	N	360		358		718	
	MEDIA	44,41		45,10		44,75	
	STD	10,66		10,69		10,67	
	MIN	20,00		20,00		20,00	
	MAX	69,00		72,00		72,00	
	MEDIANA	45,00		45,00		45,00	
Gruppi di età (anni) n. (%)	< 25	7	(1,9)	9	(2,5)	16	(2,2)
	>=25 e <35	69	(19,2)	57	(15,9)	126	(17,5)
	>=35 e <45	99	(27,5)	106	(29,6)	205	(28,6)
	>=45 e <55	123	(34,2)	116	(32,4)	239	(33,3)
	>=55 e <65	52	(14,4)	57	(15,9)	109	(15,2)
	>=65	10	(2,8)	13	(3,6)	23	(3,2)
Sesso n. (%)	F	104	(28,9)	92	(25,7)	196	(27,3)
	M	256	(71,1)	266	(74,3)	522	(72,7)
Razza n. (%)	asiatici			2	(0,6)	2	(0,3)
	neri	2	(0,6)	3	(0,8)	5	(0,7)
	caucasici	357	(99,2)	353	(98,6)	710	(98,9)
	altri	1	(0,3)			1	(0,1)

Tabella 4: Dati demografici dei pazienti (APRS) -
Studio 12013A

		Place- bo		Nalme- fene		Totale	
--	--	--------------	--	----------------	--	--------	--

Numero di pa- zienti		166		509		675	
Età (anni)	N	166		509		675	
	MEDIA	44,27		44,26		44,26	
	STD	11,99		11,24		11,42	
	MIN	18,00		19,00		18,00	
	MAX	72,00		77,00		77,00	
	MEDIANA	44,00		44,00		44,00	
Gruppi di età (anni) n. (%)	< 25	8	(4,8)	14	(2,8)	22	(3,3)
	>=25 e <35	30	(18,1)	91	(17,9)	121	(17,9)
	>=35 e <45	47	(28,3)	160	(31,4)	207	(30,7)
	>=45 e <55	44	(26,5)	153	(30,1)	197	(29,2)
	>=55 e <65	30	(18,1)	64	(12,6)	94	(13,9)
	>=65	7	(4,2)	27	(5,3)	34	(5,0)
Sesso n. (%)	F	39	(23,5)	116	(22,8)	155	(23,0)
	M	127	(76,5)	393	(77,2)	520	(77,0)
Razza n. (%)	asiatici			1	(0,2)	1	(0,1)
	neri			1	(0,2)	1	(0,1)
	caucasici	165	(99,4)	506	(99,4)	671	(99,4)
	altri	1	(0,6)	1	(0,2)	2	(0,3)

Tabella 5. Numero di pazienti in analisi di efficacia

Studio	Popolazione	Placebo	Nalmefene
12014A	Popolazione totale	289	290
	DRL elevato al basale	230	222

	Totale escluso ER	231	246
	DRL elevato al basale & randomizzazione	167	171
12023A	Popolazione totale	326	329
	DRL elevato al basale	247	265
	Totale escluso ER	221	216
	DRL elevato al basale & randomizzazione	155	148
12013A	Popolazione totale	137	415
	DRL elevato al basale	88	252
	Totale escluso ER	79	258
	DRL elevato al basale & randomizzazione	42	141

L'efficacia del nalmefene è stata misurata utilizzando due punti finali co-primari: la variazione del numero mensile di giorni di bere pesante (HDD) e la variazione nel consumo medio giornaliero totale di alcool (TAC) al mese (= 28 giorni). Un HDD è stato definito come un giorno con un consumo di alcool > 60 g per gli uomini e > 40 g per le donne. I dati ottenuti al mese 6 sono elencati nella Tabella 6 che segue. La variazione HDD e TAC nel tempo in pazienti trattati con nalmefene o placebo è anche riflesso nelle Figure 1-12.

Tabella 6. Risultati (Analisi delle misure ripetute

con modello misto (MMRM) al mese 6

Studio	Punto finale	Popolazione	Differenza media al placebo nel cambiamento dal basale al mese 6	Valore p
12014A	HDD	Popolazione totale	-2,3 giorni/mese	0,002
		DRL elevato al basale	-2,6 giorni/mese	0,006
		Totale escluso ER	-3,1 giorni/mese	<0,001
		DRL elevato al basale & randomizzazione	-3,7 giorni/mese	0,001
	TAC	Popolazione totale	-11,0 g/giorno	<0,001
		DRL elevato al basale	-12,2 g/giorno	<0,001
		Totale escluso ER	-14,5 g/giorno	<0,001
		DRL elevato al basale & randomizzazione	-18,3 g/giorno	<0,001
12023A	HDD	Popolazione totale	-1,7 giorni/mese	0,012
		DRL elevato al basale	-2,1 giorni/mese	0,010
		Totale escluso ER	-2,0 giorni/mese	0,012
		DRL elevato al basale & randomizzazione	-2,7 giorni/mese	0,025
	TAC	Popolazione totale	-5,0 g/giorno	0,088
		DRL elevato al basale	-6,6 g/giorno	0,062
		Totale escluso ER	-7,0 g/giorno	0,037
		DRL elevato al basale & randomizzazione	-10,3 g/giorno	0,040
12013A	HDD	Popolazione totale	-0,9 giorni/mese	0,160

		DRL elevato al basale	-1,1 giorni/mese	0,253
		Totale escluso ER	-1,4 giorni/mese	0,082
		DRL elevato al basale & randomizzazione	-2,6 giorni/mese	0,071
	TAC	Popolazione totale	-3,5 g/giorno	0,232
		DRL elevato al basale	-5,6 g/giorno	0,219
		Totale escluso ER	-7,9 g/giorno	0,036
		DRL elevato al basale & randomizzazione	-15,3 g/giorno	0,031

La Tabella 6 indica che in tutti e tre gli studi la differenza tra nalmefene e placebo misurata in HDD e TAC è stata più pronunciata nel gruppo di pazienti con DRL elevata al basale rispetto alla popolazione totale dello studio.

La Tabella 6 indica anche che in tutti e tre gli studi la differenza tra nalmefene e placebo misurata in HDD e TAC era più pronunciata nel gruppo di pazienti esclusi gli ER rispetto alla popolazione totale dello studio.

Infine, la Tabella 6 indica chiaramente che in tutti e tre gli studi la differenza tra nalmefene e placebo misurata in HDD e TAC è stata più pronunciata nel gruppo di pazienti con DRL elevata al basale e randomizzazione rispetto alla popolazione totale dello studio.

- - - - -

RIVENDICAZIONI

1. Nalmefene per l'uso nel trattamento della dipendenza da alcool in un paziente con dipendenza da alcool, in cui detto uso riduce il consumo di alcool; in cui detto paziente con dipendenza da alcool: ha un DRL (livello di rischio del bere) corrispondente ad un consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno di alcool puro per le donne; in cui detto paziente mantiene un DRL corrispondente ad un consumo > 60 g/giorno di alcool puro per gli uomini e > 40 g/giorno di alcool puro per le donne dopo un periodo di osservazione dopo la valutazione iniziale; in cui detto periodo di osservazione dopo la valutazione iniziale è di 1-2 settimane come ad esempio di circa 2 settimane.
2. Nalmefene per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui detto paziente non richiede l'immediata disintossicazione e/o in cui detto paziente non ha sintomi fisici di astinenza.
3. Nalmefene per l'uso secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-2, in cui detto paziente è soggetto a un supporto motivazionale in corso.
4. Nalmefene per l'uso secondo una qualunque delle

rivendicazioni 1-3, in cui detto paziente è soggetto a un consulenza focalizzata sulla potenziata aderenza al trattamento e ridotto consumo di alcool.

5. Nalmefene per l'uso secondo la rivendicazione 4, in cui detta consulenza è effettuata secondo il modello BRENDA.

6. Nalmefene per l'impiego secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-5, in cui detto paziente è un paziente per il quale non è un fine del trattamento l'astinenza immediata.

7. Nalmefene per l'uso secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-6, in cui detto nalmefene deve essere usato per un periodo di trattamento di 6-12 mesi, come ad esempio di 6 mesi.

8. Nalmefene per l'uso secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-7, in cui detto paziente è un adulto o un adolescente.

9. Nalmefene per l'uso secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-8, in cui detto nalmefene deve essere usato come necessario.

10. Nalmefene per l'uso secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-9, in cui detto paziente non rientra in una o più delle seguenti categorie: i pazienti che assumono analgesici oppioidi, pazienti oppioidi-dipendenti senza interruzione di successo, i pazienti

con sintomi acuti di astinenza da oppiacei, pazienti per i quali si sospetta l'uso recente di oppiacei, i pazienti con insufficienza epatica moderata o grave, i pazienti con insufficienza renale moderata o grave, i pazienti con corrente o recente dipendenza da oppioidi, i pazienti con una storia recente di sindrome di astinenza acuta da alcool (con l'inclusione di allucinazioni, convulsioni e delirium tremens).

11. Nalmefene per l'uso secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-10, in cui detto nalmefene viene usato nella forma di un sale di addizione con un acido farmaceuticamente accettabile.

12. Nalmefene per l'uso secondo la rivendicazione 11, in cui detto nalmefene viene usato nella forma di un sale di cloridrato.

13. Nalmefene per l'uso secondo la rivendicazione 12, in cui detto nalmefene viene usato nella forma del cloridrato diidrato.

14. Nalmefene per l'uso secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-13, in cui detto nalmefene viene usato in una forma di dosaggio orale come compresse o capsule.

PER TRADUZIONE CONFORME AL TESTO ORIGINALE

Titan Patents & Trademarks s.r.l.

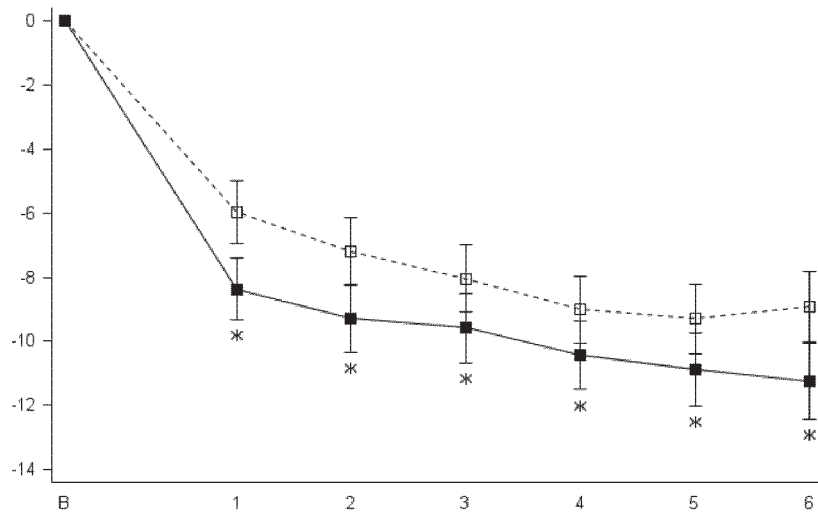


Fig. 1a

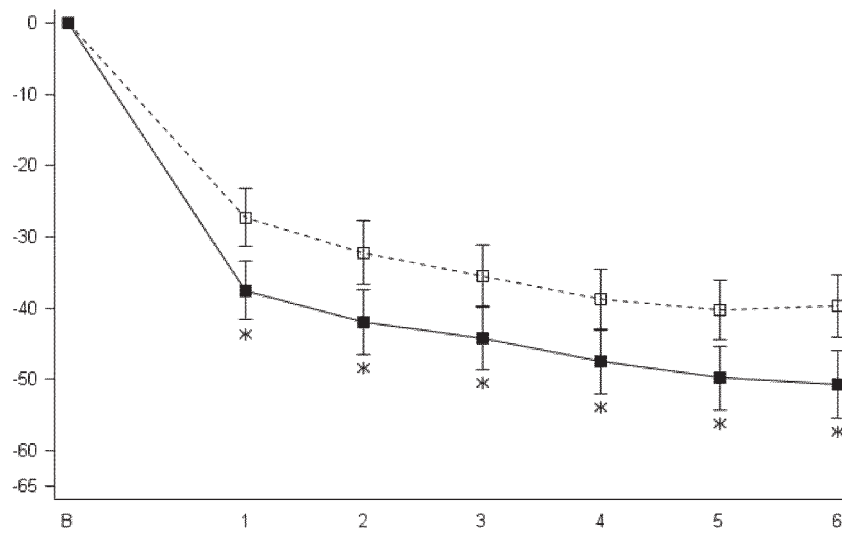


Fig. 1b

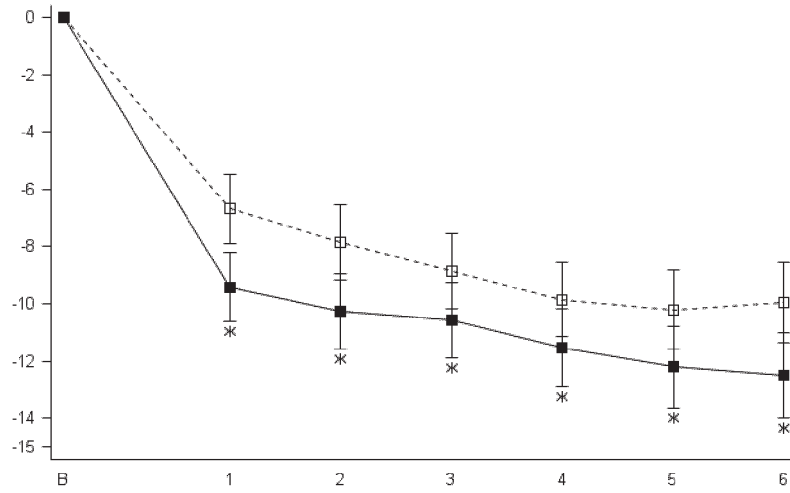


Fig. 2a

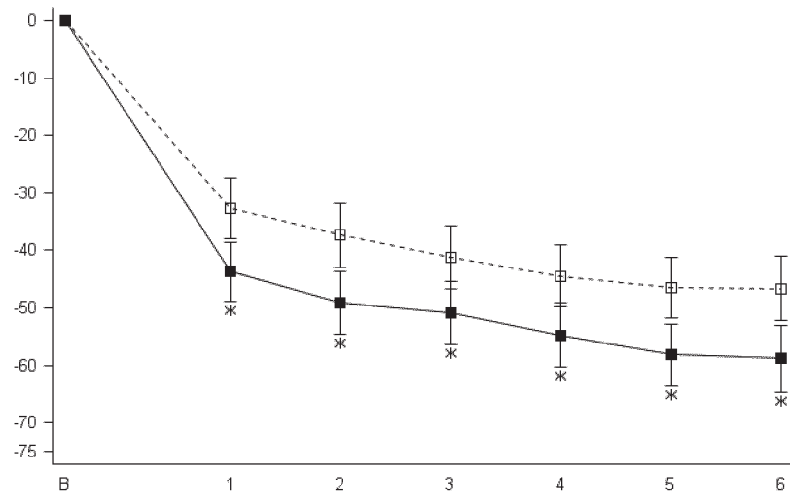


Fig. 2b

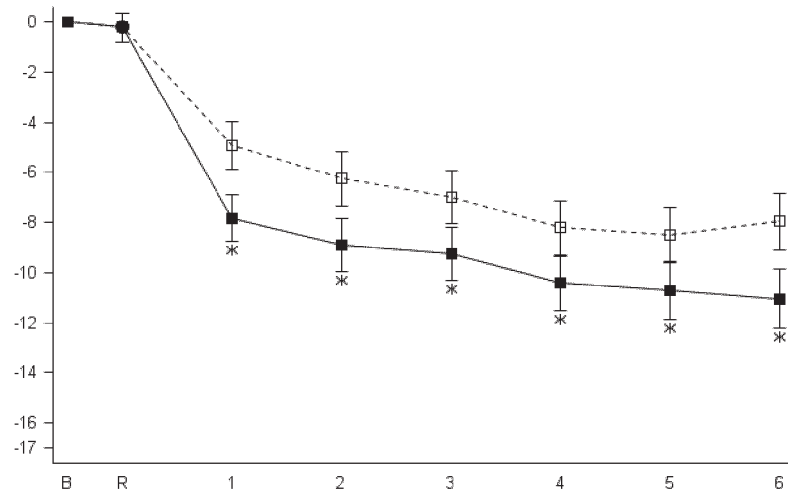


Fig. 3a

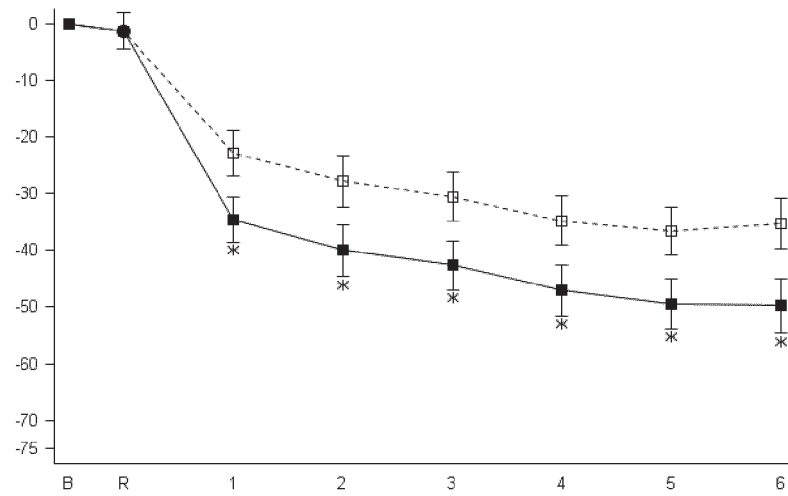


Fig. 3b

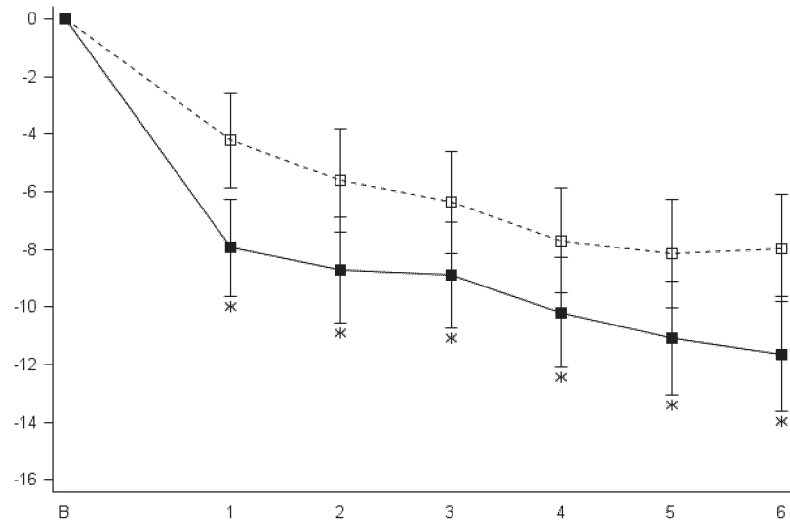


Fig. 4a

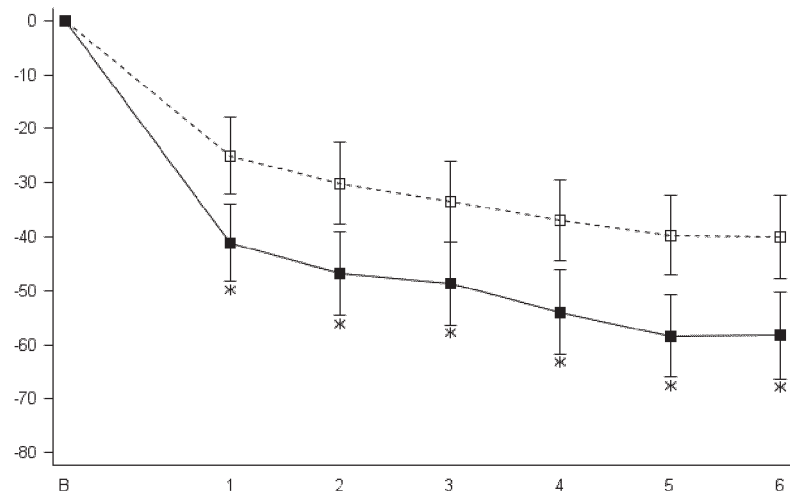


Fig. 4b

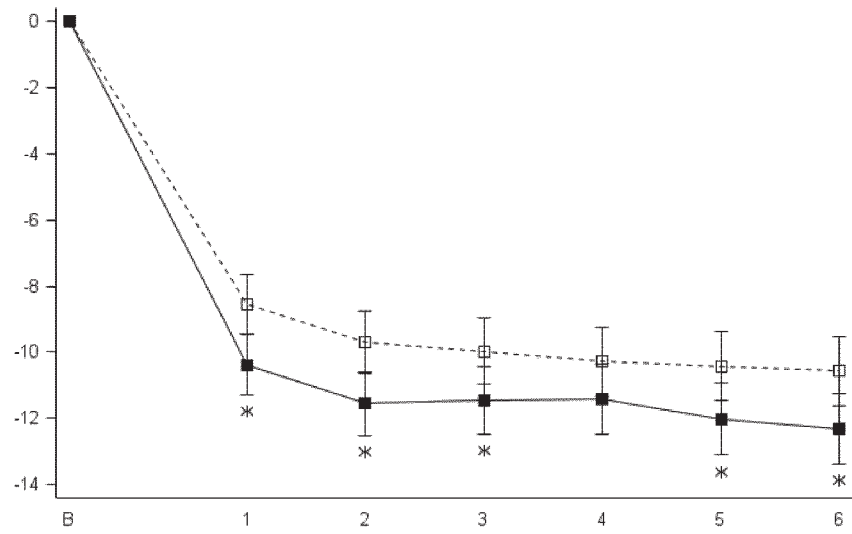


Fig. 5a

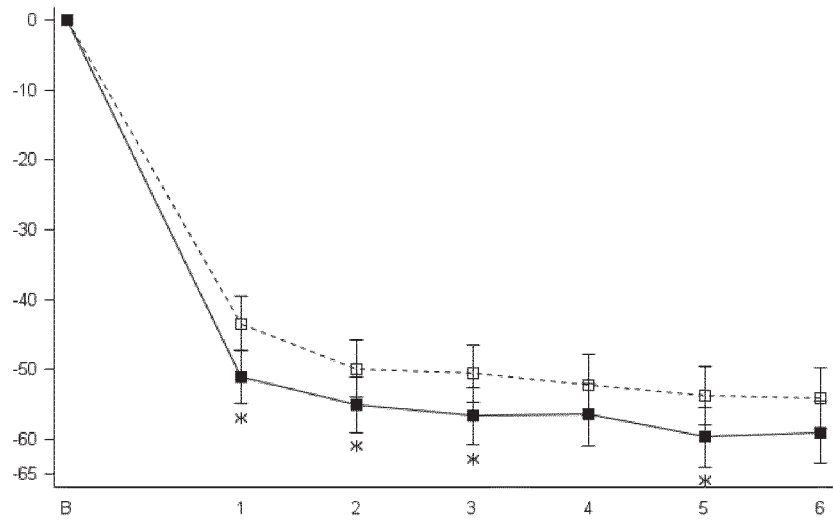


Fig. 5b

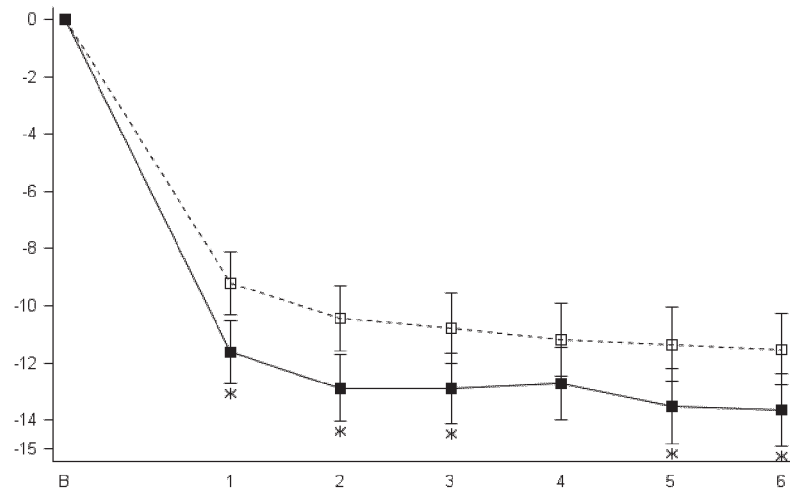


Fig. 6a

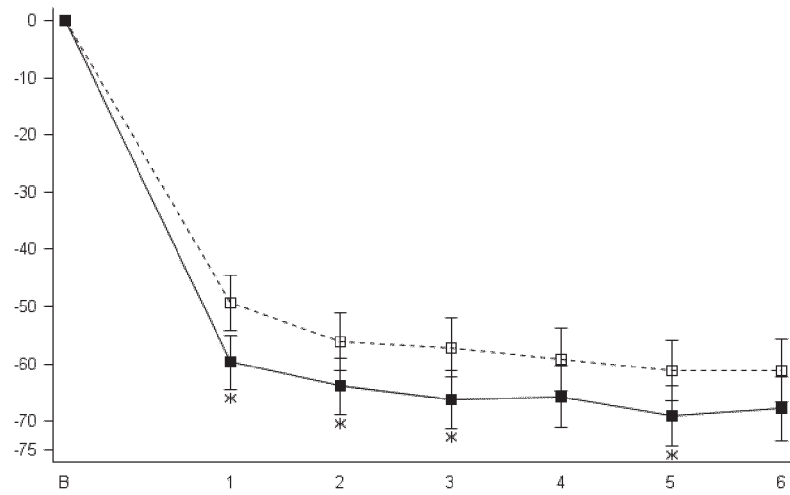


Fig. 6b

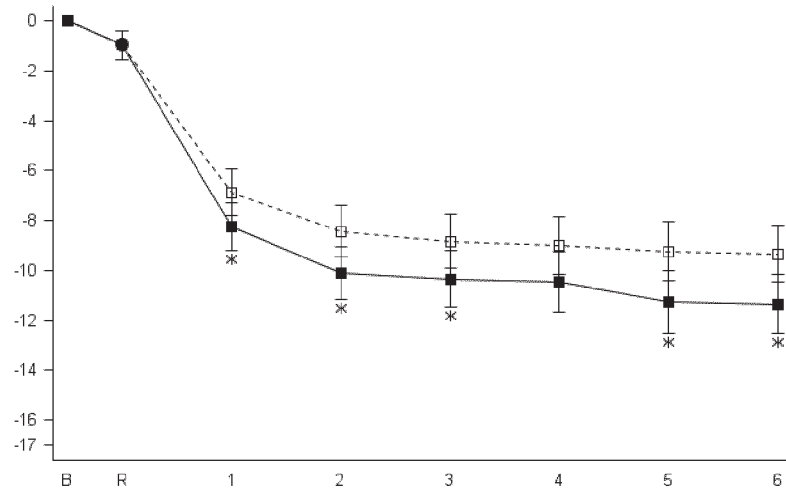


Fig. 7a

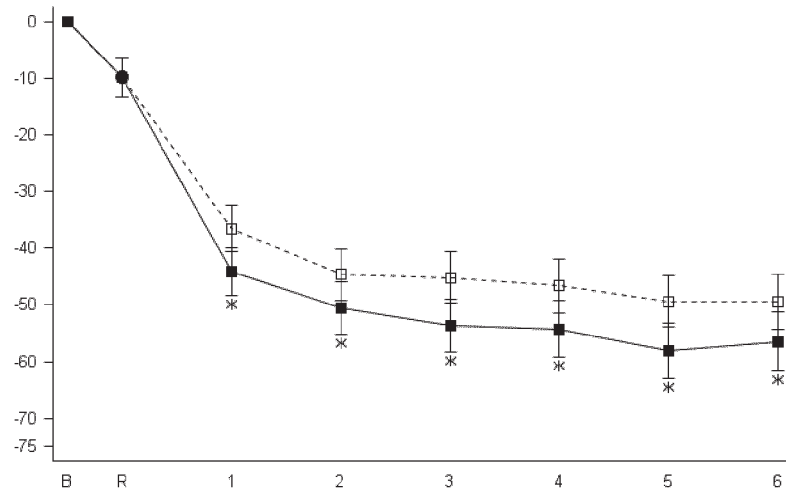


Fig. 7b

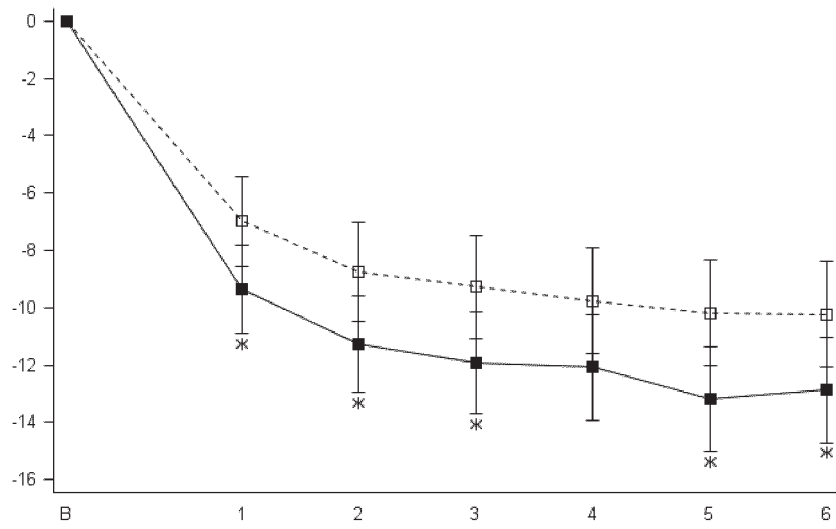


Fig. 8a

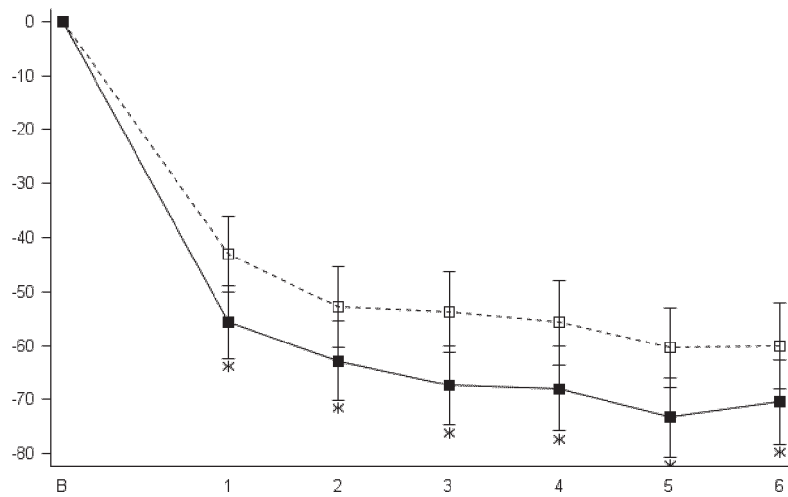


Fig. 8b

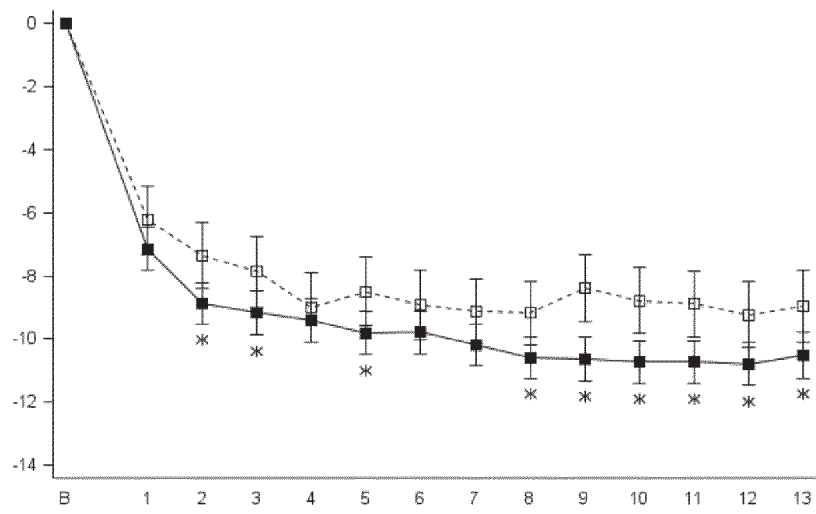


Fig. 9a

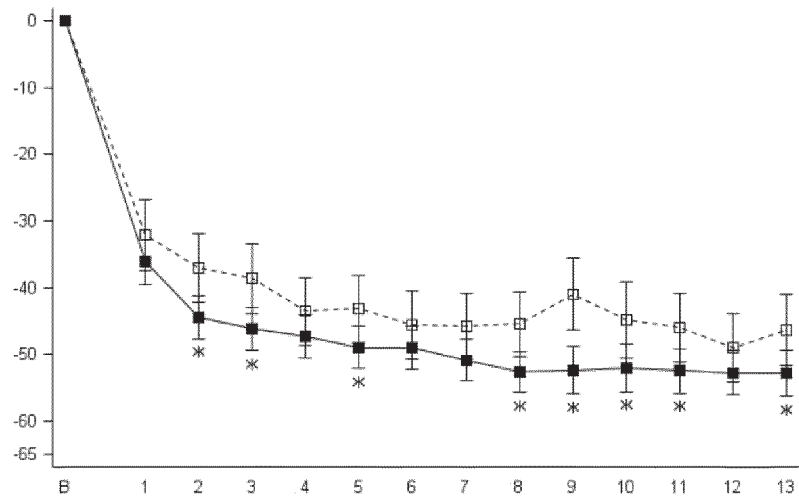


Fig. 9b

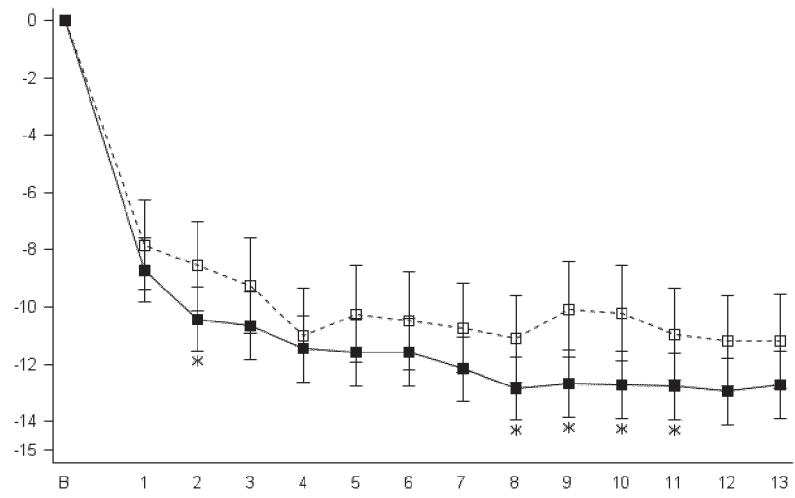


Fig. 10a

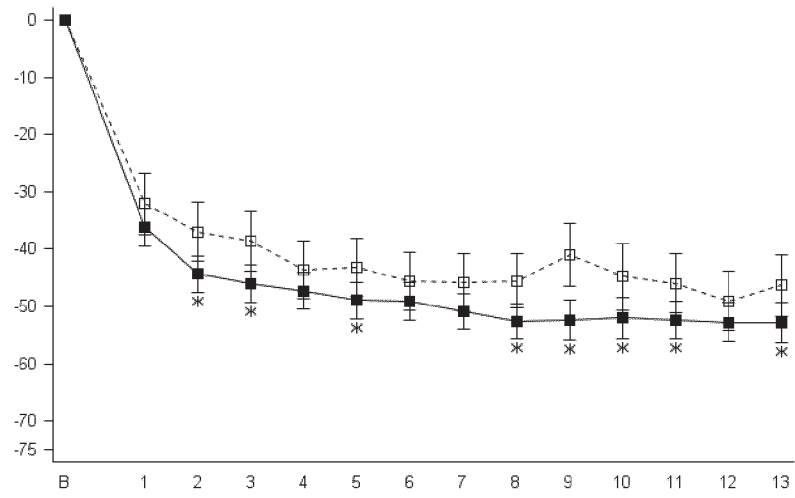


Fig. 10b

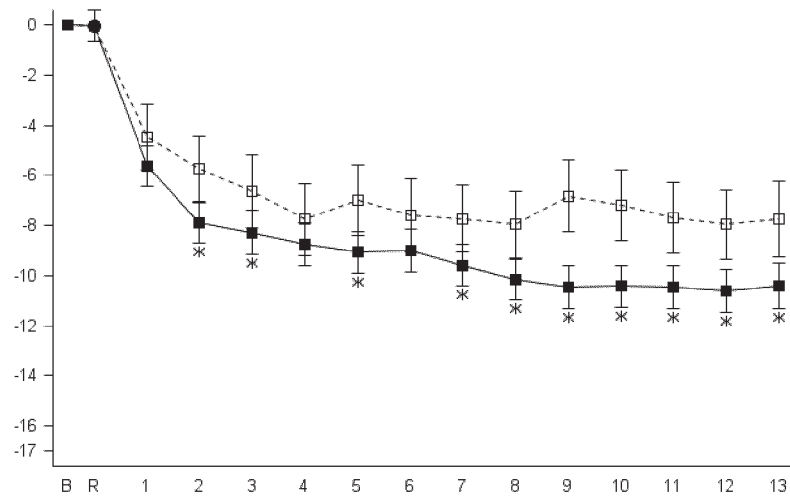


Fig. 11a

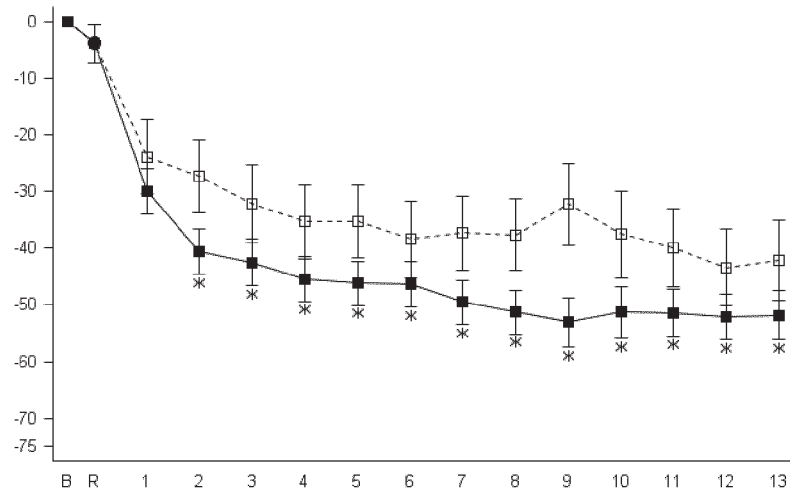


Fig. 11b

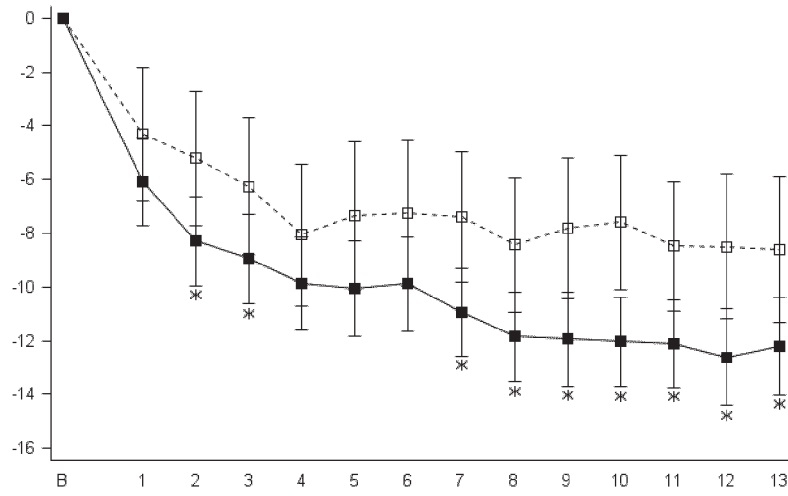


Fig. 12a

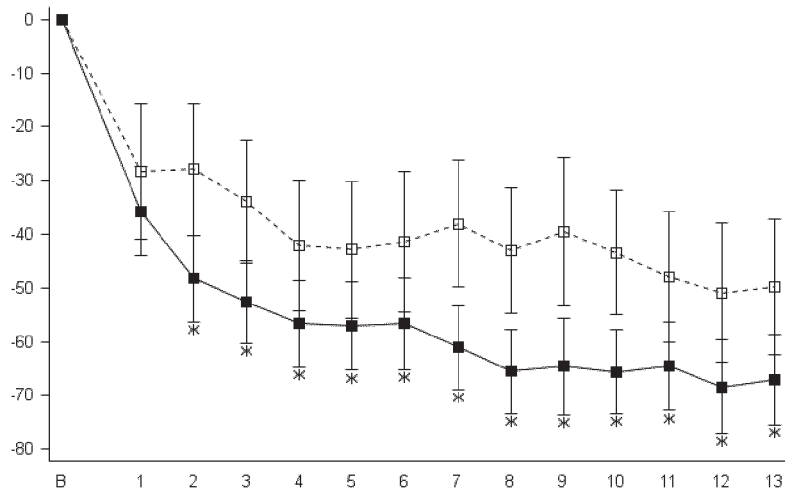


Fig. 12b