

Brevetto europeo No. 3518933

Domanda di brevetto europeo No. 17823018.1

Data di deposito: 29 settembre 2017

Classificazione IPC: A61K31/513, A61K31/565, A61K31/57, A61P15/00

5 Classificazione CPC: A61K31/513 (EP,US); A61K31/519 (US); A61K31/565 (EP,US);
A61K31/57 (EP,US); A61P15/00 (EP,US); A61K9/0053 (US)

Classificazione C-Set: A61K31/513, A61K2300/00 (EP); A61K31/513, A61K2300/00 (US);
A61K31/565, A61K2300/00 (US); A61K31/565, A61K2300/00 (EP); (+)

Priorità: Statunitense No. 201662402034P del 30 settembre 2016

10 Statunitense No. 201662402055P del 30 settembre 2016

Statunitense No. 201662402150P del 30 settembre 2016

Statunitense No. 201762492839P del 01 maggio 2017

Statunitense No. 201762528409P del 03 luglio 2017

Titolo: METODI DI TRATTAMENTO DI FIBROMI UTERINI ED ENDOMETRIOSI

15 Richiedenti: Myovant Sciences GmbH

Viaduktstrasse 8

4051 Basel

Svizzera

Takeda Pharmaceutical Company Limited

20 1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku

Osaka-shi, Osaka 541-0045

Giappone

Inventori: JOHNSON, Brendan Mark

SEELY, Lynn

25 MUDD, JR., Paul N.

WOLLOWITZ, Susan
HIBBERD, Mark
TANIMOTO, Masataka
RAJASEKHAR, Vijaykumar Reddy
SUKHATME, Mayukh Vasant

Descrizione

CAMPO

10 La presente divulgazione riguarda genericamente metodi di trattamento di condizioni sensibili agli estrogeni e, più nello specifico, riguarda metodi di trattamento di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante, o dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi in un soggetto bisognoso. La presente divulgazione riguarda anche metodi di trattamento di uno o più effetti collaterali della somministrazione di un antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH). In questa descrizione, qualsiasi riferimento a metodi di trattamento identifica i composti, le composizioni farmaceutiche e i medicinali della presente invenzione per l'uso in un metodo di trattamento del corpo umano mediante terapia.

SFONDO

20 Le malattie ormono-sensibili del sistema riproduttivo, come fibromi uterini, endometriosi e adenomiosi, possono avere un effetto significativo sulla qualità della vita di molte donne. In queste condizioni, gli ormoni, come gli estrogeni e il progesterone, possono avere un impatto sulla severità e/o la frequenza dei sintomi.

25 Ad esempio, i fibromi uterini sono tumori benigni sensibili agli estrogeni (miomi) che crescono nella parete muscolare dell'utero in circa il 25% delle donne in età riproduttiva. Benché la maggior parte dei fibromi uterini sia asintomatica, circa il 25% delle donne con fibromi uterini sviluppa sintomi che richiedono trattamento. In aggiunta alla predisposizione genetica di un individuo, gli estrogeni, il progesterone e l'ormone della crescita umano potranno tutti svolgere ruoli importanti nella regolazione della crescita dei fibromi. Benché i fibromi uterini siano tumori benigni spesso asintomatici, essi possono causare sintomi debilitanti, come sanguinamento uterino anormale, mestruazioni

intense o dolorose, anemia, dolore addominale, mal di schiena, aumento della circonferenza addominale e meteorismo, frequenza o ritenzione urinaria, costipazione o defecazione dolorosa, interruzione di gravidanza, rapporti sessuali dolorosi e, in alcuni casi, infertilità. L'endometriosi è una condizione medica ginecologica in cui le cellule del rivestimento dell'utero crescono all'esterno della cavità uterina, più comunemente sulle ovaie. L'endometriosi è una malattia cronica, solitamente progressiva, che si manifesta quasi esclusivamente nelle donne in età riproduttiva e che può causare dolore pelvico non mestruale, dismenorrea, dispareunia e infertilità. La sua prevalenza stimata è 10% tra le donne fertili e da 20% a 40% tra le donne infertili. Le lesioni da endometriosi all'esterno dell'utero mostrano un pattern di responsività ormonale che ricorda quello del rivestimento dell'utero. Durante il ciclo mestruale, le lesioni crescono, si differenziano e si disseminano nell'addome, inducendo così una cascata di eventi infiammatori che potranno sfociare in dolore pelvico non mestruale, dolore durante le mestruazioni, rapporti sessuali dolorosi e, in alcuni casi, infertilità. L'adenomiosi è una condizione distinta dall'endometriosi, con presenza di tessuto endometriale all'interno del miometrio (lo strato muscolare dell'utero). Le pazienti affette da adenomiosi potranno sperimentare, tra gli altri sintomi, sanguinamento mestruale abbondante (HMB) e dolore cronico.

Le terapie non chirurgiche per queste condizioni potranno comprendere farmaci antinfiammatori non steroidei, contraccettivi orali e agonisti di GnRH. Gli interventi chirurgici potranno comprendere isterectomia e miomectomia, e potranno essere usati quando le terapie non chirurgiche non riescono a trattare i sintomi o cessano di essere efficaci.

Poiché queste condizioni sono ormono-sensibili, esiste un interesse in metodi di trattamento che prevedono di regolare uno o più ormoni, come estrogeno o progesterone, ad esempio adoperando un agonista di GnRH (un agonista del recettore per GnRH) o un antagonista di GnRH (un antagonista del recettore per GnRH). La sfida è riuscire a raggiungere un equilibrio tra estrogeno e progesterone che permetta di alleviare uno o più sintomi e che, al contempo, riesca anche ad evitare gli effetti collaterali seri della soppressione ormonale. Ad esempio, se i livelli di estradiolo scendono al di sotto di una certa soglia, si potrà avere una perdita di densità minerale ossea (BMD). Nel tempo, la perdita di densità minerale ossea può sfociare in effetti negativi seri, come un'incidenza aumentata di fratture ossee od osteoporosi. La soppressione del progesterone senza soppressione concorrente dell'estrogeno può portare all'iperplasia endometriale, che è un fattore di rischio per il cancro dell'endometrio. Al contrario, in presenza di livelli di estrogeno o

progesterone sopra un limite terapeutico superiore, sarà possibile osservare un'esacerbazione dei sintomi e dei disturbi estrogeno- o progesterone-sensibili. Il bilanciamento di queste interazioni ormonali è ulteriormente complicato dalle sensibilità delle condizioni stesse, poiché le condizioni ginecologiche ormono-responsive non rispondono tutte agli stessi livelli di estrogeno o progesterone. Ad esempio, certe condizioni mostrano una gerarchia di responsività all'estrogeno, con i miomi (ad esempio i fibromi uterini) che sono generalmente più responsivi all'estrogeno rispetto all'endometriosi (vedere R. L. Barbieri, Am. J. Obstet. Gynecol. (1992), 166(2): 740-745). Inoltre, certi sintomi di una condizione potranno essere ridotti più facilmente sopprimendo il progesterone, mentre altri sintomi della stessa condizione potranno rispondere più facilmente alla soppressione dell'estrogeno. Lo sviluppo di una terapia utilizzabile nel trattamento di più di una condizione, di più di un sintomo o loro combinazioni, rappresenta dunque una sfida.

Per trattare le malattie ginecologiche benigne che dipendono dagli ormoni sessuali, come endometriosi e fibromi uterini, vengono comunemente usati agonisti peptidici di GnRH, come il leuprolide acetato (venduto da AbbVie Endocrine Inc. con i marchi commerciali LUPRON e LUPANETA). Tuttavia, gli effetti soppressivi degli agonisti di GnRH sulla secrezione degli ormoni sessuali sono generalmente preceduti da un aumento transitorio della secrezione di gonadotropine. Questo evento è seguito da una diminuzione di responsività (desensibilizzazione) dell'ipofisi e da una secrezione diminuita degli ormoni sessuali ipofisari, l'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone follicolo-stimolante (FSH). L'aumento iniziale di ormoni causato dagli agonisti di GnRH può portare ad un peggioramento temporaneo dei sintomi, un fenomeno noto come esacerbazione clinica. Questa fase iniziale di stimolazione (o esacerbazione), in cui LH e FSH vengono secreti in quantità sovralfisiologiche, potrà essere svantaggiosa nelle malattie dipendenti dagli steroidi sessuali. Il peggioramento temporaneo dei sintomi può comprendere un peggioramento dell'HMB. L'efficacia di una terapia con agonisti di GnRH non inizia a manifestarsi prima di circa 3 - 4 settimane dopo la dose iniziale. Inoltre, la completa deprivazione dell'estrogeno scaturente dal trattamento con agonisti di GnRH può dare luogo ad effetti collaterali inaccettabili, in particolare una perdita di densità minerale ossea accelerata. In aggiunta, essendo peptidi, gli agonisti di GnRH non possono essere somministrati per via orale. Inoltre, questi agonisti sono disponibili solo come formulazioni deposito, e possono richiedere mesi prima che gli effetti si placino.

Al contrario, invece della sottoregolazione e desensibilizzazione, gli antagonisti di GnRH mostrano un classico blocco competitivo dei recettori per GnRH sulla membrana cellulare delle cellule gonadotropiche. L'inibizione dei recettori per GnRH deprime il rilascio delle gonadotropine, diminuendo così la produzione a valle di estrogeno e progesterone nelle donne. Gli antagonisti di GnRH possono dunque avere una rapida insorgenza d'azione e ottenere la soppressione ormonale in tempi più rapidi rispetto agli agonisti di GnRH. In assenza di attività agoniste intrinseche, sarà possibile evitare completamente l'esacerbazione clinica associata agli agonisti di GnRH. Inoltre, gli effetti degli antagonisti di GnRH potranno essere reversibili, permettendo un rapido recupero della funzionalità delle gonadi dopo la loro sospensione. Gli antagonisti di GnRH potranno dunque fornire un maggiore controllo per le pazienti e i loro medici, eliminando qualsiasi effetto collaterale non voluto della soppressione ormonale.

Su base paziente per paziente, la strategia di trattamento con gli antagonisti di GnRH è stata quella di "infilare l'ago" con una dose più bassa di antagonista, ad esempio una dose più bassa di elagolix, o una dose più alta di add-back, senza comunque raggiungere una dose completamente soppressiva, o è stata basata sull'approccio adottato con Obseva (che prevede di eseguire la titolazione su base paziente per paziente). Molte donne non rispondono a questi trattamenti in misura sufficiente. I trattamenti correnti con gli antagonisti di GnRH danno dunque luogo ad una variabilità significativa delle risposte nelle donne che è causata da una soppressione incompleta da parte dell'antagonista di GnRH. Nelle donne, è probabile che i presenti metodi e usi possano evitare le cause della variabilità dovuta alla soppressione incompleta esercitata da un antagonista di GnRH che, in caso contrario, si aggiungerebbe alla variabilità dovuta al dosaggio degli ormoni somministrati in combinazione. L'uso di dosi molto soppressive permetterà di minimizzare o eliminare la variabilità dovuta ad una soppressione incompleta, con la variabilità che potrà esclusivamente dipendere dal dosaggio ormonale.

Sono stati fatti tentativi di combinare un medicamento ormonale sostitutivo con un ingrediente attivo in grado di sopprimere i livelli degli ormoni sessuali allo scopo di mitigare l'effetto esercitato dall'ingrediente attivo sulla perdita di densità minerale ossea. Tuttavia, gli agonisti di GnRH esistenti sono generalmente forniti in una forma di dosaggio che è separata dal medicamento ormonale sostitutivo, ad esempio un'iniezione seguita da una capsula o una compressa. Tale somministrazione separata crea difficoltà di compliance per i soggetti, i quali devono ricordarsi di assumere non

solo il prodotto contenente l'ingrediente attivo, ma anche il medicamento ormonale sostitutivo nella forma di dosaggio separata. Ciò pone problemi di sicurezza significativi per il dosaggio cronico di un agonista o antagonista di GnRH, dato che qualsiasi effetto avverso dovuto ad una mancanza di compliance, ad esempio una perdita di densità minerale ossea, verrà sperimentato per un periodo di tempo prolungato. Per questi e altri motivi, ad oggi, la Food & Drug Administration statunitense non ha autorizzato regimi di dosaggio cronico per agonisti o antagonisti di GnRH. Come descritto sopra, il trattamento con un agonista di GnRH ha tipicamente un periodo iniziale di "esacerbazione". La somministrazione di un medicamento ormonale sostitutivo a partire dall'inizio del trattamento con un agonista di GnRH può aggravare ulteriormente i sintomi dell'esacerbazione ormonale. L'opzione di aspettare a somministrare un medicamento ormonale sostitutivo fino alla soppressione dei livelli ormonali dopo l'esacerbazione può continuare a dare luogo a sintomi vasomotori e altri sintomi. I modulatori selettivi del recettore per il progesterone (SPRM) rappresentano ancora un'altra classe di composti che potrebbero essere usati per modulare gli effetti degli ormoni. Gli SPRM sono agenti che possono esercitare effetti antagonisti e agonisti misti sui recettori per il progesterone in maniera tessuto-specifica.

Come discusso sopra, nel trattamento di una condizione ormono-responsiva, come fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi, può essere difficile ottenere un equilibrio tra ormoni, sintomi ed effetti collaterali. Il fatto di combinare semplicemente un qualsiasi antagonista di GnRH, agonista di GnRH o SPRM con un medicamento ormonale sostitutivo potrà non dare luogo ad una soppressione ormonale sufficiente per trattare adeguatamente uno o più sintomi, o potrà non mantenere livelli ormonali sufficientemente alti da evitare uno o più effetti collaterali deleteri. In alcuni casi, la concentrazione di uno o più ormoni nel plasma sanguigno di un soggetto può variare nell'arco della singola giornata, impedendo così di ottenere un trattamento adeguato o di evitare certi effetti collaterali. In altri casi, la variazione o lo squilibrio per un periodo di tempo più lungo, come alcuni mesi, potrà precludere un uso a lungo termine di una terapia, ad esempio per più di 3, 6 o 12 mesi. Ad esempio, certe terapie vengono prescritte solo per un uso intermittente, richiedendo al soggetto di interrompere il trattamento per un periodo di tempo allo scopo di abbassare il rischio di effetti collaterali deleteri, come iperplasia endometriale o perdita di densità minerale ossea. Il trattamento con

queste terapie potrà anche richiedere un monitoraggio aggiuntivo degli effetti collaterali indesiderati, ad esempio via ultrasonografia, biopsia endometriale e/o densitometria ossea.

Di conseguenza, ciò che è necessario è un metodo di trattamento di condizioni ginecologiche ormono-sensibili, come fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi, o sintomi associati a tali condizioni, che tratti efficacemente la condizione o il sintomo minimizzando o evitando al contempo uno o più effetti collaterali normalmente associati ad un antagonista di GnRH, e che aiuti a garantire un dosaggio appropriato in modo da permettere un uso in sicurezza dell'antagonista di GnRH per una terapia a lungo termine e in alternativa alle procedure chirurgiche invasive. Inoltre, ciò che è necessario è una preparazione non peptidica che possa essere somministrata per via orale, preferibilmente una volta al giorno.

WO 2014/143669 A1 riguarda la somministrazione combinata di un antagonista del recettore per GnRH e di un add-back ormonale sostitutivo. WO 2014/143669 A1 discute uno studio di Fase 2a che valuta la sicurezza e l'efficacia di elagolix somministrato con o senza un add-back. La popolazione di pazienti è costituita da donne in premenopausa con fibromi uterini e sanguinamento mestruale abbondante. Lo studio esamina sette regimi di dosaggio di elagolix.

RIEPILOGO

Anziché tentare di ottenere un intervallo bersaglio di ormoni somministrando certe dosi di un antagonista di GnRH per diminuire i livelli ormonali, i presenti metodi e usi possono impiegare una dose molto soppressiva che, se combinata con i medicinali ormonali qui descritti, potrà consistentemente fornire livelli ormonali in un intervallo che è efficace sia per trattare sintomi, ad esempio sintomi di endometriosi, fibromi uterini, adenomiosi, ecc. come qui descritto, e sia per minimizzare allo stesso tempo gli effetti collaterali normalmente associati ad un trattamento con un antagonista di GnRH. Di conseguenza, se impiegate come nei metodi e negli usi qui descritti, le dosi molto soppressive, quando combinate con la somministrazione di ormoni, potranno dare luogo ad una distribuzione più stretta dei livelli di estradiolo in molte donne, tali livelli essendo sia efficaci nei confronti di sintomi delle condizioni qui descritte, e sia in grado di minimizzare allo stesso tempo uno o più effetti collaterali dei trattamenti con antagonisti di GnRH.

In un aspetto, viene qui fornito un composto per l'uso in un metodo di trattamento di uno o più di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante, o dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi in una donna in premenopausa, in cui il composto è N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetilammino)metil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metossiurea o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e in cui il metodo di trattamento prevede di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, una combinazione comprendente: circa 40 mg del composto o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile, da 0,5 mg a 2 mg di estradiolo, e da 0,01 mg a 5 mg di una progestina.

In un aspetto, viene qui fornita una preparazione combinata comprendente circa 40 mg di N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetilammino)metil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metossiurea; da 0,5 mg a 2 mg di estradiolo; e da 0,01 mg a 5 mg di una progestina; per l'uso simultaneo o sequenziale nel trattamento di uno o più di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante, o dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi in una donna in premenopausa.

In alcune varianti, il trattamento prevede di somministrare per via orale la preparazione combinata alla donna in premenopausa una volta al giorno per almeno 24 settimane consecutive. In certe varianti, la progestina è noretindrone, o un suo sale, in una quantità da 0,1 mg a 0,5 mg.

In alcune varianti, la preparazione combinata comprende circa 1 mg di estradiolo. In altre varianti, la progestina è noretindrone acetato (NETA), e la preparazione combinata comprende circa 0,5 mg di NETA.

In altre varianti, la preparazione combinata comprende circa 0,5 mg di NETA, circa 1 mg di estradiolo, e circa 40 mg di N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetilammino)metil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metossiurea, o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile.

In certe varianti, la preparazione combinata è una singola forma di dosaggio. In altre varianti, la preparazione combinata comprende forme di dosaggio separate che vengono co-somministrate.

5 In altre varianti ancora, prima di somministrare la preparazione combinata, il trattamento prevede inoltre di somministrare per via orale circa 40 mg di N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetilammino)metil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metossiuurea, o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile, una volta al giorno per almeno 4 settimane consecutive e fino a 24 settimane consecutive.

In alcune varianti, la preparazione combinata è per l'uso nel trattamento dell'endometriosi. In altre varianti, la preparazione combinata è per l'uso nel trattamento dell'adenomiosi. In altre varianti ancora, la preparazione combinata è per l'uso nel trattamento di fibromi uterini.

10 In alcune varianti, la preparazione combinata è per l'uso nel trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante. In certe varianti, il sanguinamento mestruale abbondante è associato ad un'eziologia non maligna. In alcune varianti, il sanguinamento mestruale abbondante è associato ad uno o più di fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi.

In alcune varianti, la preparazione combinata è per l'uso nel trattamento di un dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi. In certe varianti, il dolore è associato a endometriosi. In alcune varianti, il dolore è dolore cronico, dispareunia, dolore associato a defecazione, o dolore associato a minzione.

15 In altre varianti, dopo o durante il trattamento, il profilo lipidico o l'intervallo glicemico della donna in premenopausa - uno o più di essi - non cambia in maniera clinicamente significativa rispetto al profilo lipidico o all'intervallo glicemico prima del trattamento.

In alcune varianti, la donna in premenopausa sperimenta un sanguinamento mestruale abbondante. In certe varianti, il sanguinamento mestruale abbondante è associato ad un'eziologia non maligna.

20 In altre varianti ancora, la donna in premenopausa ha uno o più di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante, o sintomi correlati ad uno o più di fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi.

In alcune varianti di uno qualsiasi degli aspetti di sopra, la somministrazione della preparazione combinata avviene una volta al giorno per almeno 48 settimane consecutive, almeno 72 settimane consecutive o almeno 96 settimane consecutive.

In certe varianti, la somministrazione della preparazione combinata viene sospesa per il concepimento e la gravidanza. In alcune varianti, la somministrazione viene ripresa dopo il parto.

5 In altre varianti, la preparazione combinata viene somministrata preprandiale. In alcune varianti, la somministrazione avviene almeno 30 minuti prima di mangiare o con il soggetto a digiuno. In certe varianti, la preparazione combinata viene somministrata almeno 1 ora prima di mangiare o almeno 2 ore dopo mangiato.

In alcune varianti, la preparazione combinata viene somministrata come una o più forme di dosaggio a rilascio immediato.

10 In alcune varianti, il trattamento prevede di somministrare la preparazione combinata a detta donna una volta al giorno. In certe varianti, la somministrazione della preparazione combinata sopprime l'endometrio. In alcune varianti, la preparazione combinata è in una singola forma di dosaggio.

15 In un aspetto, viene fornito un composto per l'uso in un metodo di trattamento di uno o più di fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi in una donna in premenopausa bisognosa, il metodo prevedendo di somministrare per via orale alla donna in premenopausa, una volta al giorno per almeno 24 settimane consecutive, una combinazione comprendente circa 40 mg di N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetil-ammino)metil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-2,4-

20 diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metossiurea (Composto 1), o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile; da 0,5 mg a 2 mg di estradiolo; e da 0,01 mg a 5 mg di una progestina. In alcune varianti, la progestina è noretindrone, o un suo sale, in una quantità da 0,1 mg a 0,5 mg.

In alcune varianti, la donna in premenopausa viene trattata per l'endometriosi. In altre varianti, la donna in premenopausa viene trattata per l'adenomiosi. In varianti ancora ulteriori, la donna in premenopausa viene trattata per fibromi uterini.

In un altro aspetto, viene fornito un composto per l'uso in un metodo di trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante in una donna in premenopausa bisognosa, il metodo prevedendo di somministrare per via orale alla donna in premenopausa bisognosa, una volta al giorno per almeno 24 settimane consecutive, una combinazione comprendente circa 40 mg di N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetilammino)metil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-2,4-

diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metossiurea, o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile; da 0,5 mg a 2 mg di estradiolo; e da 0,01 mg a 5 mg di una progestina.

In alcune varianti, il sanguinamento mestruale abbondante è associato ad un'eziologia non maligna. In certe varianti, il sanguinamento mestruale abbondante è associato ad uno o più di fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi.

5 In un altro aspetto ancora, viene qui fornito un composto per l'uso in un metodo di trattamento di un dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi in una donna in premenopausa bisognosa, il metodo prevedendo di somministrare per via orale alla donna in premenopausa bisognosa, una volta al giorno per almeno 24 settimane consecutive, una combinazione comprendente circa 40 mg di N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetilammino)metil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metossiurea, o una quantità
10 corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile; da 0,5 mg a 2 mg di estradiolo; e da 0,01 mg a 5 mg di una progestina.

In alcune varianti, il dolore è associato a endometriosi. In alcune varianti, il dolore è dolore cronico, dispareunia, dolore associato a defecazione, o dolore associato a minzione.

15 In certe varianti dei metodi precedenti, dopo aver sospeso il trattamento, detta donna in premenopausa concepisce o partorisce. In alcune varianti, prima del trattamento, le donne in premenopausa sperimentavano uno o più aborti o un'incapacità di concepire, o una loro combinazione.

In certe varianti di uno qualsiasi dei metodi di sopra, la progestina è noretindrone, o un suo sale, in una quantità da 0,1 mg a 0,5 mg.

20 In alcune varianti di uno qualsiasi dei metodi forniti sopra, la combinazione è una singola forma di dosaggio. In altre varianti dei metodi forniti sopra, la combinazione comprende forme di dosaggio separate che vengono somministrate.

In altre varianti di uno qualsiasi dei metodi di sopra, la combinazione comprende circa 1 mg di estradiolo.

In altre varianti ancora di uno qualsiasi dei metodi di sopra, la progestina è noretindrone acetato (NETA), e la combinazione comprende circa 0,5 mg di NETA.

In certe varianti di uno qualsiasi dei metodi di sopra, la combinazione comprende circa 0,5 mg di NETA, circa 1 mg di estradiolo, e circa 40 mg di N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetilammino)metil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'- metossiurea, o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile.

5 In alcune varianti di uno qualsiasi dei metodi di sopra, il trattamento causa una di contraccezione e amenorrea, o entrambe, durante il trattamento.

In altre varianti di uno qualsiasi dei metodi di sopra, dopo almeno 4 settimane consecutive di somministrazione della combinazione, la produzione ovarica di estrogeni nella donna in premenopausa viene soppressa.

10 In altre varianti ancora di uno qualsiasi dei metodi di sopra, dopo almeno 4 settimane consecutive di somministrazione della combinazione, la concentrazione di estradiolo nel siero della donna in premenopausa tra dosi giornaliere della combinazione è tra 20 pg/ml e 50 pg/ml.

In certe varianti di uno qualsiasi dei metodi di sopra, dopo almeno 4 settimane consecutive di somministrazione della combinazione, la produzione ovarica di progesterone nella donna in premenopausa viene soppressa.

15 In altre varianti ancora di uno qualsiasi dei metodi di sopra, dopo almeno 4 settimane consecutive di somministrazione della combinazione, la concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa tra dosi giornaliere della combinazione è meno di circa 5 ng/ml.

20 In alcune varianti di uno qualsiasi dei metodi di sopra, per una donna in premenopausa con fibromi uterini, i fibromi uterini durante e/o dopo il trattamento si riducono di numero o dimensione, o di entrambi, rispetto ai fibromi uterini prima del trattamento.

25 In certe varianti di uno qualsiasi dei metodi di sopra, prima della somministrazione della combinazione, il metodo prevede inoltre di somministrare per via orale circa 40 mg di N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetilammino)metil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'- metossiurea, o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile, una volta al giorno per almeno 4 settimane consecutive e fino a 24 settimane consecutive.

5 In alcune varianti di uno qualsiasi dei metodi di sopra, durante e/o dopo il trattamento, la donna in premenopausa sperimenta un miglioramento di uno o più dei seguenti sintomi che sono selezionati dal gruppo costituito da anemia, mestruazioni irregolari, spotting, infiammazione, dolore, spossatezza, ostruzione urinaria, frequenza urinaria, incontinenza, costipazione, ansia, sonno disturbato, qualità della vita, attività della vita quotidiana, disfunzione sessuale femminile e depressione. In alcune varianti, il dolore è un dolore cronico. In altre varianti, il dolore è dispareunia. In varianti ancora ulteriori, il dolore è un dolore durante la defecazione o un dolore durante la minzione.

In altre varianti di uno qualsiasi dei metodi di sopra, la densità minerale ossea della donna in premenopausa durante e/o dopo il trattamento è entro $\pm 2\%$ della densità minerale ossea della donna in premenopausa prima del trattamento.

10 In alcune varianti, la donna in premenopausa è stata trattata con N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetilammino)metil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metossirea per uno o più di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi o sanguinamento mestruale abbondante.

15 In alcune varianti di uno qualsiasi degli usi di sopra, il medicamento contiene 40 mg di N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetilammino)metil)-3-(6-metossi-3 -piridazinil)-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metossirea, o una quantità corrispondente del suo sale farmaceuticamente accettabile; da 0,5 mg a 2 mg dell'estradiolo; e da 0,01 mg a 5 mg della progestina.

Ulteriori scopi e vantaggi della presente divulgazione risulteranno evidenti dalla seguente descrizione dettagliata.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

20 Qui sotto vengono descritte forme esecutive della presente divulgazione in maniera più esaustiva facendo riferimento ai disegni allegati, in cui sono mostrate alcune forme esecutive della divulgazione, ma non tutte. Numeri simili identificano elementi simili in tutte le figure.

La FIG. 1 è una scheda illustrativa di valutazione sul Grafico pittorico di accertamento delle perdite ematiche per valutare il volume di perdita di sangue mestruale.

La FIG. 2 è una scheda illustrativa di valutazione sulla Scala di classificazione numerica (NRS) per misurare il dolore da fibromi uterini.

Le FIGG. 3A-C mostrano le domande di un questionario Sintomi dei fibromi uterini e Qualità della vita correlata alla salute (UFS-QOL) illustrativo che viene usato per analizzare la qualità della vita.

5 La FIG. 4 è una tabella dello schema di escalation della dose per le Coorti 1-10 secondo l'Esempio 4.

Le FIGG. 5A-C sono tabelle dei parametri farmacocinetici (PK) plasmatici per le Coorti da 1 a 6 secondo l'Esempio 4.

Le FIGG. 6A-C sono tabelle dei parametri PK nel plasma per la Coorte 7 secondo l'Esempio 4.

Le FIGG. 7A-F sono tabelle dei parametri PK nel plasma per le Coorti da 8 a 10 secondo l'Esempio 4.

10 La FIG. 8 è una tabella dei parametri PK in plasma e urina per le Coorti da 1 a 6 secondo l'Esempio 4.

La FIG. 9 è una tabella dei parametri PK in plasma e urina per la Coorte 7 secondo l'Esempio 4.

La FIG. 10 è una tabella dei parametri PK nell'urina per la Coorte 7 secondo l'Esempio 4.

La FIG. 11 è una tabella dei parametri PK in plasma e urina per le Coorti da 8 a 10 nei Giorni 1 e 14 del periodo di trattamento secondo l'Esempio 4.

15 La FIG. 12 è una tabella dei parametri PK nell'urina per le Coorti 8 - 10 nel giorno 1 del periodo di trattamento secondo l'Esempio 4.

La FIG. 13 è una tabella dei parametri PK nell'urina per le Coorti 8 - 10 nel giorno 14 del periodo di trattamento secondo l'Esempio 4.

20 La FIG. 14 mostra un'analisi statistica dei parametri PK nel plasma negli stati a stomaco pieno e a digiuno secondo l'Esempio 4.

Le FIGG. 15A e 15B raffigurano graficamente i profili delle concentrazioni plasmatiche medie in funzione del tempo dopo singole dosi del Composto 1 secondo l'Esempio 4.

La FIG. 16 mostra un accertamento allo stato stazionario delle concentrazioni plasmatiche del Composto 1 per le Coorti da 8 a 10 secondo l'Esempio 4.

- La FIG. 17 raffigura graficamente le concentrazioni di valle medie per 10 mg del Composto 1 in funzione del giorno di trattamento nella porzione a dose multipla crescente secondo l'Esempio 4.
- La FIG. 18 raffigura graficamente le concentrazioni di valle medie per 20 mg del Composto 1 in funzione del giorno di trattamento nella porzione a dose multipla crescente secondo l'Esempio 4.
- 5 La FIG. 19 raffigura graficamente le concentrazioni di valle medie per 40 mg del Composto 1 in funzione del giorno di trattamento nella porzione a dose multipla crescente secondo l'Esempio 4.
- La FIG. 20 mostra un'analisi statistica dell'indipendenza dal tempo del Composto 1 secondo l'Esempio 4.
- La FIG. 21 raffigura graficamente l' $AUC_{(0-\text{inf})}$ normalizzata alla dose individuale nella porzione a singola dose crescente secondo l'Esempio 4.
- 10 La FIG. 22 raffigura graficamente la C_{max} normalizzata alla dose individuale nella porzione a singola dose crescente secondo l'Esempio 4.
- La FIG. 23 raffigura graficamente la C_{max} normalizzata alla dose individuale nella porzione a dose multipla crescente secondo l'Esempio 4.
- La FIG. 24 raffigura graficamente l' $AUC_{(0-\text{tau})}$ normalizzata alla dose individuale nella porzione a dose multipla crescente secondo l'Esempio 4.
- 15 Le FIGG. 25A e 25B raffigurano graficamente le concentrazioni plasmatiche medie dopo dosi multiple del Composto 1 secondo l'Esempio 4.
- Le FIGG. 26A e 26B raffigurano graficamente le concentrazioni plasmatiche medie del Composto 1 in condizioni di stomaco pieno e di digiuno secondo l'Esempio 4.
- 20 La FIG. 27 è un grafico in scala lineare delle concentrazioni sieriche medie di estradiolo (E_2) dopo singole dosi del Composto 1 secondo l'Esempio 4.
- La FIG. 28 è un grafico in scala lineare delle concentrazioni sieriche medie di estradiolo (E_2) dopo dosi multiple del Composto 1 secondo l'Esempio 4.
- La FIG. 29 è un grafico in scala lineare delle concentrazioni sieriche medie di progesterone dopo dosi multiple del
- 25 Composto 1 secondo l'Esempio 4.

Le FIGG. 30A-H sono tabelle delle caratteristiche demografiche e basali secondo l'Esempio 5A.

La FIG. 31 è una tabella dei punteggi totali sul Grafico pittorico di accertamento delle perdite ematiche (PBAC) tra la Settimana 6 e la Settimana 12 per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

5 La FIG. 32 è una tabella dei punteggi totali sul Grafico pittorico di accertamento delle perdite ematiche (PBAC) tra la Settimana 6 e la Settimana 12 che mostra il cambiamento dal basale per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

La FIG. 33 è una tabella della proporzione di soggetti con un punteggio totale di meno di 10 sul Grafico pittorico di accertamento delle perdite ematiche (PBAC) tra la Settimana 6 e la Settimana 12 rispetto al volume dell'utero al basale per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

10 La FIG. 34 è una tabella dei volumi dei miomi per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

La FIG. 35 è una tabella dei volumi degli uteri per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

La FIG. 36 raffigura graficamente le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato per un periodo di trattamento di 12 settimane in cui il Composto 1 è stato somministrato 30 minuti prima di un pasto secondo l'Esempio 5A.

15 La FIG. 37 è una tabella delle concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato che sono raffigurate nella FIG. 36.

La FIG. 38 raffigura graficamente le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

20 La FIG. 39 è una tabella delle concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato che sono raffigurate nella FIG. 38.

La FIG. 40 è una tabella delle concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato per un periodo di trattamento di 12 settimane in cui il Composto 1 non è stato somministrato 30 minuti prima di un pasto.

La FIG. 41 è una tabella dei punteggi NRS che misurano i sintomi dolorosi per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

La FIG. 42 è una tabella dei punteggi UFS-QOL che misurano la severità dei sintomi per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

La FIG. 43 è una tabella dei punteggi UFS-QOL (Qualità della vita correlata alla salute (HRQL) totale) per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

5 La FIG. 44 è una tabella dei punteggi UFS-QOL che misurano l'effetto dei fibromi uterini sul livello di preoccupazione di un soggetto per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

La FIG. 45 è una tabella dei punteggi UFS-QOL che misurano le attività di un soggetto per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

10 La FIG. 46 è una tabella dei punteggi UFS-QOL che misurano l'energia/l'umore di un soggetto per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

La FIG. 47 è una tabella dei punteggi UFS-QOL che misurano il livello di controllo di un soggetto per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

La FIG. 48 è una tabella dei punteggi UFS-QOL che misurano l'autoconsapevolezza di un soggetto per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

15 La FIG. 49 è una tabella dei punteggi UFS-QOL che misurano la funzione sessuale di un soggetto per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

La FIG. 50 è una tabella delle concentrazioni di emoglobina per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

20 La FIG. 51 è una tabella delle concentrazioni di emoglobina in soggetti che assumono medicazioni concomitanti con farmaci a base di ferro per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

La FIG. 52 è una tabella delle concentrazioni di emoglobina in soggetti che non assumono medicazioni concomitanti con farmaci a base di ferro per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

La FIG. 53 è una tabella della percentuale di ematocrito per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.

- La FIG. 54 è una tabella delle concentrazioni sieriche di ferro per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.
- La FIG. 55 è una tabella delle concentrazioni di ferritina per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.
- 5 Le FIGG. 56A-D sono grafici che raffigurano le concentrazioni sieriche di LH per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.
- La FIG. 57 è una tabella delle concentrazioni sieriche di LH che sono raffigurate nelle FIGG. 56A-D.
- Le FIGG. 58A-D sono grafici che raffigurano le concentrazioni sieriche di FSH per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.
- 10 La FIG. 59 è una tabella delle concentrazioni sieriche di FSH che sono raffigurate nelle FIGG. 58A-D.
- Le FIGG. 60A-D sono grafici che raffigurano le concentrazioni sieriche di E_2 per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.
- La FIG. 61 è una tabella delle concentrazioni sieriche di estradiolo (E_2) che sono raffigurate nelle FIGG. 60A-D.
- Le FIGG. 62A-D sono grafici che raffigurano le concentrazioni sieriche di P per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.
- 15 La FIG. 63 è una tabella delle concentrazioni sieriche di progesterone che sono raffigurate nelle FIGG. 62A-D.
- La FIG. 64 è una tabella che mostra il ritorno dei cicli mestruali dopo la somministrazione del placebo o di una delle tre formulazioni di Composto 1 (10 mg, 20 mg e 40 mg) per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A.
- 20 Le FIGG. 65A-C sono una porzione delle domande incluse nel diario paziente secondo l'Esempio 6.
- Le FIGG. 66A-B sono domande tratte da un questionario Compromissione della produttività sul lavoro e delle attività (salute generale) illustrativo che viene usato per analizzare la qualità della vita.
- La FIG. 67 è un questionario Impressione globale del cambiamento dal punto di vista del paziente illustrativo per determinare il cambiamento dei sintomi dei fibromi uterini dall'inizio del trattamento.

La FIG. 68 riassume la proporzione di pazienti con un punteggio <10 sul Grafico pittorico di accertamento delle perdite ematiche (PBAC) tra la Settimana 6 e la Settimana 12 secondo l'Esempio 5A.

La FIG. 69 mostra i livelli sierici mediani di estradiolo.

5 La FIG. 70 raffigura graficamente le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 71 è una tabella delle concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato che sono raffigurate nella FIG. 70.

10 La FIG. 72 raffigura graficamente le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato per un periodo di trattamento di 24 settimane in cui il Composto 1 è stato somministrato 30 minuti prima di un pasto secondo l'Esempio 8.

La FIG. 73 è una tabella delle concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato che sono raffigurate nella FIG. 72.

15 La FIG. 74 raffigura graficamente le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato per un periodo di trattamento di 24 settimane in cui il Composto 1 non è stato somministrato 30 minuti prima di un pasto secondo l'Esempio 8.

La FIG. 75 è una tabella delle concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato che sono raffigurate nella FIG. 74.

Le FIGG. 76A-C sono una tabella delle caratteristiche demografiche e basali secondo l'Esempio 8.

20 La FIG. 77 raffigura graficamente le concentrazioni sieriche dell'ormone luteinizzante (LH) per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

Le FIGG. 78A-B sono una tabella delle concentrazioni sieriche di LH che sono raffigurate nella FIG. 77.

La FIG. 79 raffigura graficamente le concentrazioni sieriche dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

Le FIGG. 80A-B sono una tabella delle concentrazioni sieriche di FSH che sono raffigurate nella FIG. 79.

La FIG. 81 raffigura graficamente le concentrazioni sieriche di estradiolo (E_2) per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

Le FIGG. 82A-B sono una tabella delle concentrazioni sieriche di estradiolo (E_2) che sono raffigurate nella FIG. 81.

5 La FIG. 83 raffigura graficamente le concentrazioni sieriche di progesterone per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

Le FIGG. 84A-B sono una tabella delle concentrazioni sieriche di progesterone che sono raffigurate nella FIG. 83.

La FIG. 85 è una tabella delle concentrazioni di un marcatore biochimico per l'endometriosi (CA125) per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

10 La FIG. 86 è una tabella dei cambiamenti percentuali dal basale delle concentrazioni di un marcatore biochimico per l'endometriosi (CA125) per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 87 raffigura graficamente la media dei punteggi per visita sulla Scala analogica visiva (VAS) per il dolore pelvico per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 88 è una tabella della media dei punteggi VAS per visita per il dolore pelvico che è raffigurata nella FIG. 87.

15 La FIG. 89 raffigura graficamente il cambiamento dal basale della media dei punteggi VAS per visita per il dolore pelvico per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 90 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per visita che sono raffigurati nella FIG. 89.

20 La FIG. 91 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per visita (confronto con leuprolide acetato) per il dolore pelvico per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 92 raffigura graficamente la media dei punteggi VAS per visita per la dispareunia per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 93 è una tabella della media dei punteggi VAS per visita per la dispareunia che è raffigurata nella FIG. 92.

25 La FIG. 94 raffigura graficamente i cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per visita per la dispareunia per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 95 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per visita per la dispareunia che sono raffigurati nella FIG. 94.

La FIG. 96 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per visita (confronto con leuprolide acetato) per la dispareunia per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

5 La FIG. 97 raffigura graficamente la media dei punteggi VAS per visita per la dismenorrea per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 98 è una tabella della media dei punteggi VAS per visita per la dismenorrea che è raffigurata nella FIG. 97.

La FIG. 99 raffigura graficamente il cambiamento dal basale della media dei punteggi VAS per visita per la dismenorrea per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

10 La FIG. 100 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per visita per la dismenorrea che sono raffigurati nella FIG. 99.

La FIG. 101 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per visita (confronto con leuprolide acetato) per la dismenorrea per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

15 La FIG. 102 è una tabella della media dei punteggi sulla Biberoglu & Behrman modificata (M-B&B) per il dolore pelvico per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 103 è una tabella della media dei punteggi M-B&B per la dismenorrea per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 104 è una tabella della media dei punteggi M-B&B per la dispareunia profonda per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

20 La FIG. 105 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi M-B&B per il dolore pelvico per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 106 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi M-B&B per la dismenorrea per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

25 La FIG. 107 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi M-B&B per la dispareunia profonda per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 108 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi M-B&B (confronto con leuprolide acetato) per il dolore pelvico per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 109 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi M-B&B (confronto con leuprolide acetato) per la dispareunia per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

5 La FIG. 110 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi M-B&B (confronto con leuprolide acetato) per la dispareunia profonda per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 111 è una tabella della media dei punteggi per visita sulla Biberoglu & Behrman (B&B) per la dismenorrea per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

10 La FIG. 112 è una tabella della media dei punteggi B&B per visita per la dispareunia per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 113 è una tabella della media dei punteggi B&B per visita per il dolore pelvico per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 114 è una tabella della media dei punteggi B&B per visita per la dolorabilità pelvica per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

15 La FIG. 115 è una tabella della media dei punteggi B&B per visita per l'indurimento per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 116 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi B&B per visita per la dismenorrea per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

20 La FIG. 117 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi B&B per visita per la dispareunia per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 118 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi B&B per visita per il dolore pelvico per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 119 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi B&B per visita per la dolorabilità pelvica per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 120 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media dei punteggi B&B per visita per l'indurimento per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 121 è una tabella della proporzione di giorni con uso di un antidolorifico per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

5 La FIG. 122 è una tabella dei cambiamenti dal basale della proporzione di giorni con uso di un antidolorifico per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 123 è una tabella dei cambiamenti dal basale della proporzione di giorni con uso di un antidolorifico (confronto con leuprolide acetato) per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

10 La FIG. 124 è una tabella della media della quantità di sanguinamento per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 125 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media della quantità di sanguinamento per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 126 è una tabella dei cambiamenti dal basale della media della quantità di sanguinamento (confronto con leuprolide acetato) per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

15 Le FIGG. 127A-B sono una tabella del numero di soggetti che sono entrati in amenorrea per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

La FIG. 128 è una tabella della proporzione di soggetti che sono entrati in amenorrea (confronto con leuprolide acetato) per un periodo di trattamento di 168 giorni secondo l'Esempio 8.

20 La FIG. 129 è una tabella di statistiche per la qualità della vita (QOL) sul Profilo di salute per l'endometriosi-30 (EHP-30) con riferimento al dolore per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 130 è una tabella di statistiche per la QOL (EHP-30) con riferimento a controllo e impotenza per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 131 è una tabella di statistiche per la QOL (EHP-30) con riferimento al benessere emotivo per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 132 è una tabella di statistiche per la QOL (EHP-30) con riferimento al supporto sociale per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 133 è una tabella di statistiche per la QOL (EHP-30) con riferimento all'immagine di sé per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

5 La FIG. 134 è una tabella di statistiche per il cambiamento dal basale della QOL (EHP-30) con riferimento al dolore per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 135 è una tabella di statistiche per il cambiamento dal basale della QOL (EHP-30) con riferimento a controllo e impotenza per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

10 La FIG. 136 è una tabella di statistiche per il cambiamento dal basale della QOL (EHP-30) con riferimento al benessere emotivo per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 137 è una tabella di statistiche per il cambiamento dal basale della QOL (EHP-30) con riferimento al supporto sociale per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 138 è una tabella di statistiche per il cambiamento dal basale della QOL (EHP-30) con riferimento all'immagine di sé per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

15 La FIG. 139 è una tabella di statistiche per il cambiamento dal basale della QOL (EHP-30) (confronto con leuprolide acetato) con riferimento al dolore per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 140 è una tabella di statistiche per il cambiamento dal basale della QOL (EHP-30) (confronto con leuprolide acetato) con riferimento a controllo e impotenza per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

20 La FIG. 141 è una tabella di statistiche per il cambiamento dal basale della QOL (EHP-30) (confronto con leuprolide acetato) con riferimento al benessere emotivo per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

La FIG. 142 è una tabella di statistiche per il cambiamento dal basale della QOL (EHP-30) (confronto con leuprolide acetato) con riferimento al supporto sociale per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.

25

- La FIG. 143 è una tabella di statistiche per il cambiamento dal basale della QOL (EHP-30) (confronto con leuprolide acetato) con riferimento all'immagine di sé per un periodo di trattamento di 24 settimane secondo l'Esempio 8.
- La FIG. 144 è un questionario sul dolore da endometriosi illustrativo che viene usato per le analisi psicometriche.
- 5 La FIG. 145 è una scala di classificazione M-B&B illustrativa che viene usata per dismenorrea, dolore pelvico e dispareunia profonda.
- Le FIGG. 146A-C sono una Scala dei sintomi per l'endometriosi (SEMS) illustrativa che viene usata per le analisi psicometriche.
- Le FIGG. 147A-M sono una Scala dei sintomi per l'endometriosi (SEMS) elettronica illustrativa che viene usata per le analisi psicometriche.
- 10 Le FIGG. 148A-C sono un modulo sugli stati d'umore illustrativo che viene usato per le analisi psicometriche.
- Le FIGG. 149A-C sono un questionario clinico basale illustrativo che viene usato per le analisi psicometriche.
- Le FIGG. 150A-B sono un questionario clinico finale illustrativo che viene usato per le analisi psicometriche.
- Le FIGG. 151A-E sono un questionario sul Profilo di salute per l'endometriosi (EHP-30) illustrativo che viene usato per analizzare la qualità della vita.
- 15 La FIG. 152A (grafico) e la FIG. 152B (tabella) riportano il punteggio VAS medio per il dolore pelvico globale (mm) secondo l'Esempio 8A.
- La FIG. 153A e la FIG. 153B (tabella) riportano il punteggio VAS medio per la dismenorrea (mm) secondo l'Esempio 8A.
- 20 La FIG. 154A e la FIG. 154B (tabella) riportano il punteggio VAS medio per il dolore pelvico non mestruale (mm) secondo l'Esempio 8A.
- La FIG. 155A e la FIG. 155B (tabella) riportano il punteggio VAS medio per la dispareunia (mm) secondo l'Esempio 8A.
- Le FIGG. 156A-B riportano il cambiamento dal basale del punteggio VAS medio al termine del periodo di trattamento (mm) secondo l'Esempio 8A (media del punteggio sulla VAS e sulla B&B (pazienti) modificata). Da
- 25

sinistra a destra in ciascun gruppo, le barre rappresentano: placebo, Composto 1 (relugolix) a 10 mg, Composto 1 a 20 mg, Composto 1 a 40 mg, leuprorelina.

5 La FIG. 157 riporta la significativa diminuzione del dolore pelvico globale, dipendente dalla dose, ottenuta attraverso un trattamento di 12 settimane con il Composto 1 secondo l'Esempio 7. Da sinistra a destra in ciascun gruppo, le barre rappresentano: placebo, Composto 1 (relugolix) a 10 mg, Composto 1 a 20 mg, Composto 1 a 40 mg, leuprorelina.

La FIG. 158 riporta il cambiamento percentuale medio dal basale di VAS per il dolore pelvico globale al termine del periodo di trattamento secondo l'Esempio 7. Da sinistra a destra in ciascun gruppo, le barre rappresentano: placebo, Composto 1 (relugolix) a 10 mg, Composto 1 a 20 mg, Composto 1 a 40 mg, leuprorelina.

10 La FIG. 159 riporta il cambiamento percentuale medio dal basale di VAS per il dolore pelvico globale e la dismenorrea al termine del periodo di trattamento secondo l'Esempio 7. Da sinistra a destra in ciascun gruppo, le barre rappresentano: placebo, Composto 1 (relugolix) a 10 mg, Composto 1 a 20 mg, Composto 1 a 40 mg, leuprorelina.

15 La FIG. 160 riporta il cambiamento dal basale del punteggio VAS medio per il dolore pelvico globale, il dolore pelvico non mestruale, la dismenorrea e la dispareunia per visita secondo l'Esempio 7. Il simbolo del rombo indica il placebo; il simbolo del quadrato più chiaro indica il Composto 1 a 10 mg; il simbolo del triangolo indica il Composto 1 a 20 mg; il simbolo del quadrato più scuro indica il Composto 1 a 40 mg; e il simbolo del cerchio indica la leuprorelina.

20 La FIG. 161 mostra la concentrazione sierica (mediana) di marcatori farmacodinamici come determinata nell'Esempio 7. Il simbolo del rombo indica il placebo; il simbolo del quadrato più chiaro indica il Composto 1 a 10 mg; il simbolo del triangolo indica il Composto 1 a 20 mg; il simbolo del quadrato più scuro indica il Composto 1 a 40 mg; e il simbolo del cerchio indica la leuprorelina.

La FIG. 162 è un grafico che raffigura l'insorgenza/la scomparsa degli effetti endocrini dopo la somministrazione del Composto 1 come descritto nello studio dell'Esempio 7.

- La FIG. 163 mostra i livelli di estradiolo in donne volontarie sane trattate in uno studio di fase 1 con il Composto 1 con e senza terapia add-back ormonale.
- La FIG. 164 è un grafico che raffigura la media e la deviazione standard (DS) per l'estradiolo sierico all'ultimo giorno di trattamento (Settimana 6) - la riga in alto è Composto 1 più add-back, e la riga in basso è Composto 1 senza add-back.
- La FIG. 165 è un grafico che raffigura la media e la deviazione standard (SD) per il C-telopeptide e l'N-telopeptide (Composto 1 al lato sinistro; Composto 1 più add-back al lato destro) per ciascun risultato settimanale.
- La FIG. 166 è un grafico che raffigura il numero medio di vampate di calore (qualsiasi severità) - riga in alto con il Composto 1; riga in basso con il Composto 1 più add-back.
- La FIG. 167 è una tabella che riepiloga alcune differenze tra il Composto 1 (relugolix) e l'antagonista di GnRH elagolix.
- La FIG. 168 raffigura un grafico a dispersione dell' AUC_{0-24} del Composto 1 (relugolix) rispetto alla concentrazione C_{media} di estradiolo (E_2) alla Settimana 6 dello studio descritto nell'Esempio 9.
- La FIG. 169 raffigura un grafico a dispersione della C_{media} dell'estradiolo (E_2) rispetto al cambiamento dal basale dell'N-telopeptide (NTx) alla Settimana 6 dello studio descritto nell'Esempio 9.
- La FIG. 170 raffigura un grafico a dispersione della C_{media} dell'estradiolo (E_2) rispetto al cambiamento dal basale del C-telopeptide (CTx) alla Settimana 6 dello studio descritto nell'Esempio 9.
- La FIG. 171 raffigura un grafico a scatole e baffi del grado di sanguinamento mestruale riportato dal soggetto in funzione della C_{media} dell'estradiolo (E_2) alla Settimana 6 dello studio descritto nell'Esempio 9.
- La FIG. 172 è un grafico che raffigura la percentuale di soggetti con un livello sierico di estradiolo (E_2) di meno di 10 pg/mL in funzione della dose di Composto 1 (relugolix) nello studio descritto nell'Esempio 5A.
- La FIG. 173 è un grafico che raffigura il livello sierico di estradiolo (E_2) di singoli soggetti in funzione della concentrazione plasmatica del Composto 1 nello studio descritto nell'Esempio 5A.
- La FIG. 174 è un grafico che raffigura la percentuale di soggetti con punteggi di 0 sul Grafico pittorico di accertamento delle perdite ematiche (PBAC) tra la Settimana 6 e la Settimana 12, e il cambiamento medio dal basale

della densità minerale ossea alla Settimana 12 in funzione della dose di Composto 1 nello studio descritto nell'Esempio 5A.

La FIG. 175 è un grafico che raffigura l'AUC₀₋₂₄ del Composto 1 (relugolix) alla Settimana 3 rispetto all'indice di massa corporea al basale nello studio descritto nell'Esempio 9.

5 La FIG. 176 è un grafico della proporzione di risponditori PBAC con risultati per l'endpoint primario nello studio descritto nell'Esempio 10.

La FIG. 177 è un grafico che raffigura la proporzione di risponditori con risultati per gli endpoint secondari nello studio descritto nell'Esempio 10. Per fornire un contesto, sono anche inclusi i risultati per l'endpoint primari.

10 La FIG. 178A-C raffigurano grafici per l'endpoint secondario volume del mioma, l'endpoint secondario volume dell'utero e l'endpoint secondario emoglobina per soggetti nello studio descritto nell'Esempio 10

La FIG. 179 raffigura un grafico della densità minerale ossea nel tempo per i due gruppi di trattamento differenti nello studio descritto nell'Esempio 10.

Le FIGG. 180A-E raffigurano voci del diario elettronico per gli studi descritti negli Esempi 13 e 14.

La FIG. 181 presenta un riepilogo dei risultati del debriefing cognitivo nello studio descritto nell'Esempio 18.

15 La FIG. 182 presenta un riepilogo di ciascuno dei concetti misurati con la SEMS valutata nell'Esempio 18, insieme al numero di soggetti che hanno riportato l'attinenza di quel concetto.

Le FIGG. 183A-C presentano un confronto tra i sintomi riportati dai soggetti e gli esiti riportati dalle pazienti (PRO) nello studio descritto nell'Esempio 18.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

20 Come discusso sopra, non è per niente facile raggiungere un equilibrio ormonale in grado di alleviare uno o più sintomi di condizioni come fibromi uterini, endometriosi e/o adenomiosi e, allo stesso tempo, evitare anche certi effetti collaterali della soppressione ormonale. Sorprendentemente, è stato riscontrato che, in alcune forme esecutive, i metodi qui forniti potranno trattare i fibromi uterini, l'endometriosi o l'adenomiosi, o uno o più sintomi associati a queste condizioni. Sorprendentemente, è stato inoltre riscontrato che, in alcune forme esecutive, questi metodi potranno anche
25 permettere di prevenire o migliorare uno o più effetti collaterali della somministrazione di un antagonista di GnRH,

come una perdita di densità minerale ossea o sintomi vasomotori. Ad esempio, anziché usare una dose che si limita a ridurre i livelli ormonali, il fatto di sopprimere completamente o quasi completamente gli ormoni per poi reintegrare una particolare quantità di ormoni come qui descritto potrà dare luogo ad una distribuzione più stretta dei livelli di estradiolo per un grande numero di donne e, allo stesso tempo, potrà essere efficace nei confronti dei sintomi qui descritti, controllando al contempo anche gli effetti collaterali normalmente associati al trattamento con un antagonista di GnRH. In altre parole, rispetto all'approccio di "infilare l'ago" descritto sopra, i presenti metodi e usi potranno sorprendentemente riuscire a trattare con successo un numero maggiore di donne. Così, ad esempio, gli usi e i metodi qui descritti potranno dare luogo ad una minore perdita di densità minerale ossea per un dato livello di efficacia (con riferimento al controllo dei sintomi) o, in alternativa, potranno dare luogo ad una maggiore efficacia di controllo dei sintomi per un dato livello di cambiamento della densità minerale ossea.

Qui vengono divulgati metodi di utilizzo dell'antagonista di GnRH oralmente attivo (N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetilammio)metil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metossiurea) (Composto 1), o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, nel trattamento di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi o sanguinamento mestruale abbondante, infertilità; dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi; anemia; o uno o più sintomi di fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi; o nella prevenzione di un aborto spontaneo. Vengono anche divulgati metodi per ottenere la contraccezione; mantenere la densità ossea, un profilo lipidico normale o un intervallo glicemico normale; trattare uno o più di vampate di calore, sudorazioni notturne, altri sintomi vasomotori, atrofia vulvovaginale, secchezza vaginale, spossatezza, malessere e mal di testa in una donna in premenopausa che viene trattata con il Composto 1, o con un suo sale farmaceuticamente accettabile, per uno o più di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi o sanguinamento mestruale abbondante. Somministrando il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile ad un soggetto una volta al giorno per via orale, sarà possibile sopprimere rapidamente i livelli di estrogeno e progesterone senza sperimentare un'elevazione iniziale di ormoni in grado di dare luogo ad un aggravamento dei sintomi, fenomeno anche noto come esacerbazione clinica od ormonale.

Una donna in premenopausa potrà comprendere, ad esempio, una donna che ha iniziato ad avere periodi mestruali senza tuttavia aver ancora raggiunto la menopausa. Una donna in premenopausa potrà comprendere una donna che sta sperimentando la perimenopausa. Per determinare se una donna è in premenopausa, sarà possibile valutare la storia medica della donna, ad esempio ponendo domande alla donna. In una donna senza mestruazioni da un anno o più, il raggiungimento della menopausa nella donna potrà anche essere indicato da livelli di FSH nel siero superiori o uguali a 30 mUI/mL.

I metodi qui forniti prevedono di co-somministrare un medicamento ormonale sostitutivo (ad esempio una combinazione di un estradiolo con una progestina). Come discusso sopra, il fatto di sopprimere l'estrogeno e/o il progesterone, ad esempio somministrando un agonista di GnRH o un antagonista di GnRH, o di alterare l'azione del progesterone, ad esempio somministrando un SPRM, può dare luogo ad effetti indesiderati e collaterali.

La soppressione degli estrogeni può dare luogo a perdita di densità minerale ossea ed effetti collaterali vasomotori, come vampate di calore o sudorazioni notturne. La perdita di densità minerale ossea può essere un effetto collaterale di particolare rilevanza perché, quantunque possa non essere percepita dal soggetto nel breve termine (ad esempio per settimane o mesi), la perdita di densità minerale ossea può portare a problemi di salute significativi al passare del tempo, come un rischio aumentato di frattura ossea e/o osteoporosi. Questa perdita di densità minerale ossea potrà avvenire nel momento in cui i livelli di estrogeni scendono sotto una certa soglia, e può durare per brevi periodi di tempo, ad esempio per le poche ore al giorno durante cui gli estrogeni si trovano sotto la soglia. Di conseguenza, se un trattamento non è in grado di fornire un mantenimento consistente dei livelli di estrogeni per l'intero arco della singola giornata, un soggetto potrà sperimentare una perdita di densità minerale ossea durante parte della giornata e, sul lungo termine, potrà incorrere in conseguenze negative cumulative per la salute.

Analogamente, anche la soppressione del progesterone senza soppressione concomitante dell'estrogeno può dare luogo ad effetti collaterali deleteri. Se lasciati incontrastati, gli estrogeni nelle donne possono causare iperplasia endometriale, che è un fattore di rischio per il cancro dell'endometrio. Le terapie che sopprimono il progesterone senza soppressione concomitante dell'estrogeno potranno dare luogo ad effetti negativi sul lungo termine, ad esempio tre mesi o più. Una possibilità è quella di prescrivere alle pazienti cicli di terapia con interruzioni per abbassare il rischio di

effetti collaterali avversi seri, come l'iperplasia endometriale. Questo tipo di programmazione intermittente potrà essere richiesto per le terapie basate sull'uso di SPRM che modulano selettivamente i recettori per il progesterone.

5 La somministrazione di una combinazione come qui descritta, che comprende un medicamento ormonale sostitutivo e il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, potrà aiutare a mantenere la densità minerale ossea o trattare uno o più sintomi vasomotori (ad esempio vampate di calore o sudorazioni notturne) o altri effetti collaterali della somministrazione del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile. Questi altri effetti collaterali potranno comprendere, ad esempio, atrofia vulvovaginale, secchezza vaginale, spossatezza, malessere e mal di testa. In alcune forme esecutive, la somministrazione di un medicamento ormonale sostitutivo potrà anche prevenire o ridurre uno o più sintomi degli estrogeni lasciati incontrastati. La capacità di mitigare gli effetti collaterali del
10 trattamento con un antagonista di GnRH e mantenere al contempo l'efficacia (ad esempio in termini di riduzione di un sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini o adenomiosi, riduzione di un dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi, ecc.) potrà permettere un uso a lungo termine del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile. In aggiunta, tale trattamento sicuro ed efficace a lungo termine potrà fornire un'alternativa alle procedure chirurgiche (ad esempio isterectomia o miomectomia) o ad altre procedure invasive (ad
15 esempio laparoscopia) che vengono tipicamente prescritte per alcune delle condizioni qui descritte, come fibromi uterini ed endometriosi. Di conseguenza, in alcune forme esecutive, le donne affette da queste condizioni potranno gestire efficacemente i sintomi della loro malattia a lungo termine senza andare a discapito del loro potenziale riproduttivo.

Inoltre, per certe condizioni, potranno anche esistere un limite superiore per gli estrogeni e un limite superiore per il progesterone. I disturbi qui descritti e i loro sintomi, come endometriosi e fibromi uterini, sono sensibili agli
20 estrogeni. Questi disturbi potranno essere aggravati dalla presenza di ormoni, come gli estrogeni, che si trovano sopra il loro limite superiore, anche se il livello rimane sopra il limite solo per un breve periodo di tempo, ad esempio poche ore al giorno. In alcuni casi, benché il soggetto possa non esserne consapevole nel breve termine, questo aggravamento del disturbo può dare luogo ad un'esacerbazione dei sintomi nel tempo. Analogamente, si ritiene che certi sintomi dei fibromi uterini rispondano meglio al progesterone che agli estrogeni, come è ad esempio il caso della crescita di tumori
25 fibromi.

La dose del medicamento ormonale sostitutivo e del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, e la loro somministrazione consistente in combinazione, potranno essere importanti per mantenere la concentrazione del Composto 1 e degli estrogeni all'interno di una finestra di trattamento in cui il livello del Composto 1 è sufficiente per sopprimere la produzione endogena di estrogeni in modo da trattare i sintomi e/o le condizioni, mentre il livello di estrogeni fornito dal medicamento ormonale sostitutivo (ad esempio una combinazione di un estradiolo con una progestina) è sufficiente per prevenire uno o più sintomi di uno stato ipoestrogenico (ad esempio perdita di densità minerale ossea, sintomi vasomotori, atrofia vulvovaginale, secchezza vaginale, spossatezza, malessere o mal di testa). Come descritto sopra, una concentrazione che ricade all'esterno di questa finestra di trattamento nel corso della giornata potrà dare luogo ad uno o più effetti collaterali negativi, come perdita di densità minerale ossea, sintomi vasomotori, o esacerbazione del sintomo o della condizione trattata.

Il fatto di combinare semplicemente un qualsiasi antagonista di GnRH o agonista di GnRH con un medicamento ormonale sostitutivo potrà non dare luogo ad una soppressione ormonale sufficiente per trattare adeguatamente uno o più sintomi, o potrà non mantenere livelli ormonali sufficientemente alti da evitare uno o più effetti collaterali deleteri. In alcuni casi, per certe terapie, la concentrazione di uno o più ormoni nel plasma sanguigno di un soggetto può variare nell'arco della singola giornata, impedendo così di ottenere un trattamento adeguato o di evitare certi effetti collaterali. In altri casi, con altre terapie, la variazione o lo squilibrio per un periodo di tempo più lungo, come alcuni mesi, potrà precludere un uso a lungo termine di una terapia, ad esempio per più di 3, 6 o 12 mesi. È stato sorprendentemente riscontrato che, somministrando il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e un medicamento ormonale sostitutivo una volta al giorno, sarà possibile ottenere una maggiore stabilità della concentrazione di estrogeni nel plasma sanguigno rispetto alla somministrazione di altri antagonisti di GnRH o agonisti di GnRH.

La FIG. 163 raffigura due grafici che dimostrano l'effetto della somministrazione del Composto 1, o di una combinazione del Composto 1 con un medicamento ormonale sostitutivo comprendente estradiolo e la progestina noretindrone acetato (E₂/NETA), sui livelli sierici di estradiolo secondo l'Esempio 9. Il grafico a sinistra raffigura la concentrazione di valle mediana dell'estradiolo nel siero, misurata in un campione di sangue prelevato durante la visita

di studio prima della somministrazione giornaliera. Come mostrato in questo grafico, la somministrazione del Composto 1 una volta al giorno dà luogo ad una concentrazione sierica di estradiolo che è consistentemente sotto 10 pg/mL per più settimane. Anche i soggetti che avevano ricevuto in somministrazione l'add-back a base di estradiolo e NETA (E₂/NETA) avevano una concentrazione sierica di valle di estradiolo consistente, come misurata ad ogni visita di studio, ma sopra la soglia di 20 pg/mL. Come mostrato nel grafico a destra, la concentrazione mediana di estradiolo durante la visita di studio della Settimana 3 rimaneva tra 20 pg/mL e 50 pg/mL durante le 24 ore successive la somministrazione del Composto 1 più estradiolo e NETA (E₂/NETA). La somministrazione del Composto 1 in assenza di un medicamento ormonale sostitutivo dava luogo a livelli sierici di estradiolo di meno di 10 pg/mL nelle 24 ore successive. La capacità di mantenere i livelli sierici di estradiolo all'interno di questo intervallo da 20 pg/mL a 50 pg/mL attraverso la somministrazione del Composto 1 e di un medicamento ormonale sostitutivo, come estradiolo e progestina, potrà fornire sollievo da uno o più sintomi di una condizione estrogeno-sensibile (come fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi) o da un sanguinamento mestruale abbondante e, allo stesso tempo, potrà anche ridurre uno o più effetti collaterali di un antagonista di GnRH, come perdita di densità minerale ossea o sintomi vasomotori.

Al contrario, altri antagonisti di GnRH, come elagolix, sono meno efficaci o non efficaci nella soppressione dei livelli di estrogeni con una somministrazione monogiornaliera. La FIG. 167 riepiloga alcuni aspetti della somministrazione di elagolix rispetto al Composto 1 (relugolix). In alcuni studi, la soppressione massima degli estrogeni è stata ottenuta con 200 o più mg di elagolix somministrati due volte al giorno, mentre altri studi divulgano che 200 mg di elagolix somministrati una volta al giorno sono meno efficaci nella soppressione di E₂ (estradiolo) rispetto a 200 mg suddivisi in 7 somministrazioni nell'intero arco della giornata (vedere J. W. Ng et al., "Dose-Dependent Suppression of Gonadotropins and Ovarian Hormones by Elagolix in Healthy Premenopausal Females" (poster, 2016); J. Grundy et al., *Nature* (2008), Vol. 83: Supplemento 1, S9). La IC₅₀ per elagolix è 1,5 nM, e l'emivita di elagolix è 2,4-6,3 h (vedere Chen et al., *J. Med. Chem.* 2008, 51:7478-7485, composto 10b; Struthers et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, febbraio 2009, 94(2):545-551). Al contrario, il Composto 1 è in grado di sopprimere E₂ a meno di 10 pg/mL nella maggior parte dei soggetti che ricevono in somministrazione 40 mg al giorno, ha una IC₅₀ di 0,12 nM, e ha un'emivita di 37-42 ore.

Inoltre, in alcune forme esecutive, è sorprendente constatare che l'uso dello stesso dosaggio del Composto 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, permetta di trattare i fibromi uterini e l'endometriosi, che sono entrambe malattie estrogeno-responsive. Le malattie estrogeno-dipendenti non hanno la stessa sensibilità agli estrogeni. Queste malattie non rispondono tutte agli stessi livelli di estrogeni ma, al contrario, mostrano una gerarchia di responsività. Poiché i miomi (ad esempio i fibromi uterini) sono generalmente più responsivi agli estrogeni rispetto all'endometriosi, è sorprendente constatare che la capacità di trattare l'endometriosi usando lo stesso dosaggio del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile potrà essere ugualmente efficace per i fibromi uterini. Una discussione sulla sensibilità agli estrogeni potrà essere trovata in R. L. Barbieri, *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1992), 166(2): 740-745.

È anche sorprendente constatare che, in alcune forme esecutive, i qui presenti metodi siano in grado di trattare sia sintomi o condizioni che sono sensibili al progesterone, e sia sintomi o condizioni che sono sensibili agli estrogeni. Per certe condizioni e/o sintomi, la soppressione del progesterone potrà incrementare il miglioramento ottenuto. Ad esempio, partendo dall'idea che il tessuto fibroso risponda al progesterone, la soppressione consistente del progesterone potrà ridurre la dimensione e/o il numero di fibromi in un soggetto con fibromi uterini (vedere S. E. Bulun, *Uterine Fibroids*, *N. Engl. J. Med.* (2013), 369:1344-1355). Il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, potrà anche sopprimere la produzione endogena di progesterone. Quando somministrata come qui descritto, la dose del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile potrà essere sufficiente per sopprimere la produzione endogena di progesterone, in cui questa soppressione del progesterone può trattare i sintomi e/o le condizioni, mentre il livello di estrogeno e progestina fornito dal medicamento ormonale sostitutivo (ad esempio una combinazione di un estradiolo con una progestina) potrà essere sufficiente per prevenire uno o più sintomi di uno stato ipoestrogenico (ad esempio perdita di densità minerale ossea, sintomi vasomotori, atrofia vulvovaginale, secchezza vaginale, spossatezza, malessere o mal di testa) e/o prevenire i sintomi associati agli estrogeni lasciati incontrastati. Inoltre, potrà essere desiderabile sopprimere sia il progesterone che l'estrogeno, ad esempio per trattare molteplici sintomi di una singola condizione. Ad esempio, partendo dall'idea che il sanguinamento mestruale abbondante associato ai fibromi uterini possa essere associato ai livelli di estrogeni, la soppressione sia dell'estrogeno che del progesterone darà luogo ad un maggiore sollievo dai sintomi in certe donne affette da fibromi uterini.

Come già detto, il fatto di combinare semplicemente un qualsiasi agonista di GnRH o antagonista di GnRH con un medicamento ormonale sostitutivo non riesce sempre a ottenere un trattamento efficace di una condizione ormonosensibile e/o a migliorare gli effetti collaterali della soppressione ormonale. Gli agonisti di GnRH, che danno anch'essi luogo alla soppressione degli estrogeni dopo un periodo iniziale di esacerbazione clinica, possono essere co-

5 somministrati con una terapia add-back ormonale. Tuttavia, i risultati ottenuti combinando agonisti di GnRH per sopprimere gli estrogeni con una terapia add-back ormonale sono contrastanti. Una revisione dei dati ottenuti in una dozzina di trial clinici che valutavano il trattamento dei fibromi uterini usando agonisti di GnRH insieme ad una terapia add-back ormonale ha riscontrato che l'esito del trattamento e l'effetto su massa ossea, sintomi vasomotori e qualità

10 della vita variavano in ampia misura, con alcuni dati inconcludenti (vedere R. M. Moroni et al., Cochrane Database of Systemic Reviews (2015), Numero 3, Articolo n°: CD010854). La leuprorelina, un agonista di GnRH, può essere combinata con una terapia add-back ormonale per un massimo di 6 mesi. La FDA non ha approvato l'estensione del periodo di trattamento a 12 mesi. I dati associati alla richiesta di estensione del trattamento a 12 mesi hanno mostrato che 10 donne su 157 presentavano una diminuzione di più di 5,0% in una o più misurazioni post-basali della densità

15 minerale ossea, e che tutte queste diminuzioni, eccetto una, avvenivano dopo la visita della settimana 24. Inoltre, la richiesta non comprendeva dati in grado di mostrare che un trattamento fino a 1 anno desse luogo ad una migliore soppressione dei sintomi dell'endometriosi o ad un prolungamento del beneficio terapeutico dopo il completamento della terapia (vedere Medical Review(s), Parte 1, Parte 2 e Parte 3 sul sito www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/20-708S011_Lupron.cfm, consultato il 18 settembre 2017).

Alla luce dei risultati incoerenti ottenuti con la somministrazione di agonisti di GnRH, è sorprendente

20 constatare che la somministrazione di una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo (ad esempio una combinazione di un estradiolo con una progestina) sia in grado di trattare efficacemente i fibromi uterini e/o ridurre, prevenire o migliorare uno o più sintomi associati ad uno stato ipoestrogenico (ad esempio perdita di densità minerale ossea, sintomi vasomotori, come vampate di calore o sudorazioni notturne, atrofia vulvovaginale, secchezza vaginale, spossatezza, malessere o mal di testa). Ad esempio, la

25 FIG. 165 raffigura grafici che mostrano il cambiamento dal basale del C-telopeptide e dell'N-telopeptide in due punti

temporali durante la somministrazione del Composto 1 (relugolix) da solo o insieme ad un add-back a base di estradiolo/noretindrone. Il C-telopeptide e l'N-telopeptide sono biomarcatori correlati al turnover osseo. Come mostrato nella FIG. 165, l'uso dell'add-back a base di estradiolo/noretindrone in combinazione con il Composto 1 dava luogo ad una diminuzione significativa del cambiamento dal basale dovuto al trattamento con il Composto 1 da solo sia per il C-telopeptide che per l'N-telopeptide. Ciò indica che la somministrazione della combinazione comprendente il Composto 1 e un medicamento ormonale sostitutivo dava luogo ad un minore riassorbimento osseo rispetto al Composto 1 da solo.

Il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile ha un'insorgenza d'azione più rapida rispetto agli agonisti di GnRH attualmente disponibili e, a differenza degli agonisti peptidici di GnRH disponibili che vengono dati per via sottocutanea o intranasale, il Composto 1 è un preparato non peptidico che può essere somministrato per via orale e una volta al giorno. Rispetto agli agonisti di GnRH, come il leuprolide acetato che viene tipicamente somministrato come una formulazione deposito, il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile offre diversi vantaggi. Tali vantaggi comprendono, ma senza limitazioni, somministrazione orale, rapida insorgenza della soppressione degli estrogeni, assenza di esacerbazioni cliniche, e rapido ritorno ai livelli basali di estrogeni dopo la sospensione del trattamento. A differenza di un trattamento basato sull'uso di iniezioni deposito, il trattamento con una formulazione orale comprendente il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e somministrata una volta al giorno potrà permettere una vacanza a breve termine in cui un soggetto potrà interrompere il trattamento per un periodo di tempo per poi riprendere il trattamento senza effetti avversi o con effetti avversi molto minimi. Ad esempio, un ritorno più rapido dei livelli ormonali al basale potrà essere vantaggioso per gestire un'affezione concomitante o per ripristinare la fertilità nelle donne che desiderano tentare un concepimento e una gravidanza. Questo contrasto è illustrato nella FIG. 162, che raffigura la concentrazione sierica di estradiolo in soggetti dopo la sospensione del Composto 1 (relugolix) o di leuprolide (grafico a destra) nello studio descritto nell'Esempio 7. Come visibile nel grafico, quattro settimane dopo la sospensione del Composto 1, la concentrazione sierica media di estradiolo era tornata a livelli simili al controllo (placebo), mentre la concentrazione sierica media di estradiolo nei soggetti che avevano sospeso la terapia con leuprolide era solo circa un quinto del controllo. Di conseguenza, i metodi di trattamento di

questa divulgazione potranno fornire alle donne in premenopausa un'opzione di accensione/spegnimento rapido desiderabile che permetterà un trattamento intermittente quando necessario o desiderato.

5 Pertanto, qui vengono divulgati metodi di trattamento di fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi in una donna in premenopausa, che prevedono di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno, una forma di dosaggio orale dell'antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) denominato Composto 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, in combinazione con un estradiolo e una progestina. Qui vengono inoltre fornite composizioni farmaceutiche comprendenti il Composto 1 e un medicamento a base di un estradiolo e una progestina per l'uso nel trattamento di fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi. Come discusso sotto, i metodi prevedono di somministrare ad una donna in premenopausa una combinazione comprendente circa 40 mg del Composto 1, o una
10 quantità equivalente di un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo.

Potrà essere desiderabile somministrare per primo il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in assenza della terapia add-back per un periodo di tempo, prima di passare alla somministrazione della combinazione. Ad esempio, la combinazione potrà essere somministrata come una dose fissa o in due o più forme di dosaggio separate che vengono co-somministrate. Ciò potrà essere desiderabile, ad esempio, in una donna che mostra sintomi severi o una
15 pluralità di sintomi, o che desidera alleviare più rapidamente uno o più sintomi. La somministrazione del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile in assenza di un medicamento ormonale sostitutivo potrà abbassare i livelli sierici di estradiolo e/o progesterone più rapidamente rispetto alla somministrazione della combinazione, riuscendo così ad alleviare più rapidamente uno o più sintomi di una condizione estrogeno-sensibile o progesterone-sensibile.

Qui vengono inoltre forniti metodi di trattamento di, e composizioni farmaceutiche per l'uso nel trattamento di,
20 uno o più sintomi o condizioni selezionati dal gruppo costituito da sanguinamento mestruale abbondante, infertilità, disfunzione sessuale femminile (ad esempio libido diminuita, eccitazione diminuita o attività sessuale diminuita), transizione di genere, spotting, cancro dipendenti da ormoni sessuali, uso di composti analgesici (ad esempio per ridurre l'uso di composti analgesici), amenorrea, fertilità (ad esempio per mantenere la fertilità), anemia (associata ad un sanguinamento mestruale abbondante o indipendente da un sanguinamento mestruale abbondante), dolore (ad esempio
25 dispareunia, dolore cronico, dolore durante la defecazione o dolore durante la minzione), infiammazione, mestruazioni

irregolari, sintomi correlati alla dimensione e/o alla massa dei fibromi, interruzione di gravidanza, depressione, spossatezza cronica, ansia e sonno disturbato. In alcune forme esecutive, uno o più di questi sintomi o condizioni sono associati a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi. In altre forme esecutive, uno o più di questi sintomi o condizioni non sono correlati a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi. In certe forme esecutive, uno o più di questi sintomi o condizioni sono presenti in una donna in premenopausa che non ha ricevuto una diagnosi di fibromi uterini, non ha ricevuto una diagnosi di endometriosi o non ha ricevuto una diagnosi di adenomiosi, o qualsiasi combinazione delle diagnosi di sopra.

Dopo la sospensione del trattamento, i metodi qui forniti potranno permettere alla donna in premenopausa di concepire, rimanere incinta o partorire. La capacità di concepire, rimanere incinta o partorire dopo la sospensione del trattamento come qui descritto potrà essere un vantaggio rispetto ad altri metodi. Come discusso sopra, molti metodi di trattamento sia a breve termine che a lungo termine per fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi, o per sintomi correlati a queste condizioni (ad esempio sanguinamento mestruale abbondante o dolore associato ad una o più di queste condizioni), comportano un intervento chirurgico (ad esempio un'isterectomia) che preclude la gravidanza. Al contrario, i metodi qui descritti, come metodi di trattamento di endometriosi, fibromi uterini, adenomiosi; sanguinamento mestruale abbondante; o dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi, per un lungo periodo di tempo, ad esempio almeno 24 settimane consecutive, potranno permettere di controllare la condizione o il sintomo in misura sufficiente da evitare un intervento chirurgico, e permetteranno alle donne in premenopausa di concepire, rimanere incinte o partorire dopo la sospensione del trattamento. In certe varianti, prima del trattamento come qui descritto, la donna in premenopausa ha sperimentato uno o più aborti spontanei o un'incapacità di concepire, o una loro combinazione.

Come notato sopra, i metodi e gli usi qui descritti potranno aumentare i tassi di risposta nei confronti di sintomi delle condizioni qui descritte per una pluralità di donne e, pur continuando a proteggere la salute delle ossa, potranno limitare la distribuzione (restringere l'intervallo) dei livelli di estradiolo sperimentati.

In tutta la presente divulgazione, le quantità divulgate per il Composto 1 identificano la quantità di Composto 1 in forma libera che è presente nella formulazione. Nel presente contesto, il termine "quantità corrispondente" identifica

la quantità di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1 che è necessaria per ottenere la quantità di Composto 1 in forma libera che è recitata nella formulazione o nel metodo. Un esperto nel ramo saprà come calcolare la "quantità corrispondente" del sale di un composto, come la quantità corrispondente del sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1, tenendo conto della differenza di peso molecolare tra la forma libera di un composto e una sua forma salina. Ad esempio, circa 40 mg del Composto 1 corrisponderanno a circa 42,3 mg del sale cloridrato del Composto 1.

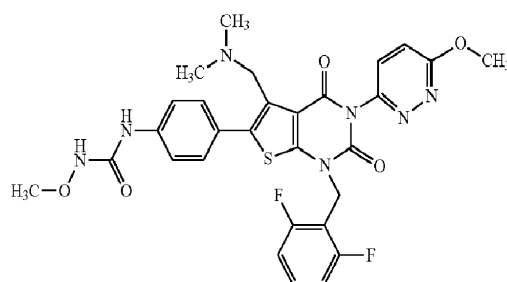
I composti e le composizioni fisiologicamente accettabili, farmaceuticamente accettabili o farmacologicamente accettabili potranno comprendere materiali che non sono biologicamente o in altro modo indesiderabili. Ad esempio, il materiale potrà essere somministrato ad un individuo senza causare effetti biologici sostanzialmente indesiderabili, o senza interagire in maniera deleteria con uno qualsiasi dei componenti della composizione in cui esso è contenuto.

Nel presente contesto, trattare o trattamento di una condizione, come una malattia specificata o un disturbo specificato, potrà comprendere il trattamento di uno o più sintomi della condizione e/o la prevenzione dell'insorgenza della condizione. Il trattamento potrà prevedere di migliorare uno o più sintomi (ad esempio un dolore) o prevenire uno o più sintomi, come prevenire nuovi fibromi o rimpicciolire i fibromi esistenti, prevenire nuovi endometriomi o lesioni da endometriosi, o ridurre il numero di lesioni esistenti o l'infiammazione associata a lesioni esistenti. Il miglioramento di un dolore potrà comprendere, ad esempio, una riduzione di un dolore pelvico (dismenorrea inclusa), un dolore pelvico non mestruale o una condizione di dispareunia.

Vengono anche fornite preparazioni combinate per l'uso in uno qualsiasi dei metodi qui descritti. In alcune forme esecutive, la preparazione combinata è per un uso simultaneo o sequenziale.

I. Composto 1

Il Composto 1 è N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetilammino)metil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metossiurea. Il Composto 1 è rappresentato dalla struttura chimica sottostante:



Il Composto 1, insieme a composizioni farmaceutiche comprendenti il Composto 1, possono essere prodotti attraverso metodi descritti nel brevetto US 7.300.935, nel brevetto US 8.058.280, nel brevetto US 9.346.822, nel brevetto US 9.758.528, nella pubblicazione PCT WO 2016/136.849 e nel brevetto US 8.735.401. Qui, il Composto 1 potrà anche essere identificato come "relugolix".

Nel presente contesto, i sali del Composto 1 sono preferibilmente sali per aggiunta di acido fisiologicamente accettabili. Tali sali comprendono, ad esempio, sali con acidi inorganici (ad esempio acido cloridrico, acido bromidrico, acido nitrico, acido solforico, acido fosforico e simili) e sali con acidi organici (ad esempio acido formico, acido acetico, acido trifluoroacetico, acido fumarico, acido ossalico, acido tartarico, acido maleico, acido citrico, acido succinico, acido malico, acido metansolfonico, acido benzensolfonico, acido p-toluensolfonico e simili).

Il Composto 1 è un composto non peptidico oralmente attivo. Si ritiene che il Composto 1 antagonizzi GnRH attraverso i recettori per GnRH presenti nei basofili (cellule secretorie) del lobo anteriore dell'ipofisi, e inibisca la secrezione GnRH-stimolata dell'ormone luteinizzante e dell'ormone follicolo-stimolante da queste cellule. Di conseguenza, il farmaco riduce le concentrazioni nel sangue di ormoni, inclusi estradiolo e progesterone. Poiché il Composto 1 è un antagonista di GnRH, si ritiene che esso non provochi esacerbazione clinica e che abbia un'insorgenza d'azione più rapida rispetto agli agonisti di GnRH. A differenza degli agonisti di GnRH noti, il Composto 1 non è un preparato peptidico. Mentre gli agonisti di GnRH vengono dati per via intramuscolare, sottocutanea o intranasale, il Composto 1 può essere somministrato per via orale, rendendo così possibile la somministrazione giornaliera dell'antagonista di GnRH e il mantenimento di un suo livello nel plasma allo stato stazionario. Inoltre, è stato mostrato

che il Composto 1 ha un'affinità per i recettori per GnRH umani che è più alta di quella del leuprolide acetato (un agonista peptidico) e del cetrorelix (un antagonista peptidico).

5 A differenza degli agonisti di GnRH, come il leuprolide acetato, il Composto 1 non è una formulazione deposito o una formulazione a lento rilascio, e i livelli ormonali tornano al basale più rapidamente dopo la sospensione del trattamento con il Composto 1, dando così maggiore controllo alle pazienti e ai loro medici. Pertanto, a differenza di un trattamento basato sull'uso di iniezioni deposito, i metodi di trattamento di questa divulgazione potranno permettere vacanze a breve termine in cui i soggetti possono interrompere il trattamento per un periodo di tempo per poi riprendere il trattamento senza sperimentare effetti avversi. Ad esempio, un ritorno più rapido dei livelli ormonali al basale potrà essere vantaggioso per gestire un'affezione concomitante e per ripristinare la fertilità nelle donne che desiderano tentare una gravidanza. Inoltre, essendo un antagonista di GnRH, il Composto 1 ha una rapida insorgenza d'azione. Di conseguenza, i metodi di trattamento di questa divulgazione potranno fornire ai soggetti un'opzione di accensione/spegnimento rapido desiderabile che permetterà un trattamento intermittente quando necessario o desiderato.

15 In alcune forme esecutive, una versione a rilascio immediato del Composto 1 ha un'emivita di eliminazione ($T_{1/2}$), talvolta denominata emivita plasmatica media, tra circa 37 ore e circa 42 ore. Alla prova dei fatti, è stato riscontrato che la $T_{1/2}$ di una versione a rilascio immediato del Composto 1 raggiunge circa 61 ore.

20 In alcune forme esecutive, i metodi qui forniti non prevedono di somministrare il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile entro 6 ore dalla somministrazione di un inibitore della glicoproteina P (P-gp), un induttore di CYP3A o un induttore di P-gp, o qualsiasi loro combinazione. P-gp media l'esportazione dei farmaci da certe cellule, come quelle situate in intestino tenue, barriera ematoencefalica, epatociti e tubulo prossimale del rene. P-gp potrà essere influenzata dagli induttori o inibitori di P-gp che, rispettivamente, compromettono l'assorbimento o l'efflusso P-gp-mediato o potenziano l'attività di P-gp. CYP3A è una sottofamiglia di monoossigenasi che potrebbero essere coinvolte nel metabolismo dei farmaci. Gli induttori di P-gp o CYP3A potranno comprendere carbamazepina, rifampina, erba di San Giovanni, bosentan, efavirenz, mitotano, modafinil o nafcillina. Gli inibitori di P-gp potranno comprendere amiodarone, azitromicina, captopril, carvedilolo, claritromicina, conivaptan, ciclosporina, diltiazem,

dronedarone, eliglustat, eritromicina, felodipina, itraconazolo, ketoconazolo, lapatinib, lopinavir/ritonavir, propafenone, quercetina, chinidina, reserpina, ranolazina, saquinavir, telaprevir, tipranavir, ticagrelor, tacrolimus e verapamil. Una discussione sul sistema di trasporto di P-gp potrà essere trovata in J. D. Wesslery et al., JACC (2013) 61(25): 2495-502. In alcune forme esecutive, il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene somministrato non meno di 6 ore, non meno di 8 ore, non meno di 10 ore o non meno di 12 ore prima di un inibitore di P-gp, un induttore di CYP3A o un induttore di P-gp, o qualsiasi loro combinazione. In alcune forme esecutive, il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene somministrato non meno di 6 ore, non meno di 8 ore, non meno di 10 ore o non meno di 12 ore dopo un inibitore di P-gp, un induttore di CYP3A o un induttore di P-gp, o qualsiasi loro combinazione. In certe forme esecutive, ad esempio all'inizio di un trattamento che prevede di somministrare il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene somministrato non meno di 16 ore, non meno di 20 ore o non meno di 24 ore prima della somministrazione di un inibitore di P-gp, un induttore di CYP3A o un induttore di P-gp, o qualsiasi loro combinazione. In altre forme esecutive, ad esempio all'inizio di un trattamento che prevede di somministrare il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene somministrato non meno di 16 ore, non meno di 20 ore o non meno di 24 ore dopo la somministrazione di un inibitore di P-gp, un induttore di CYP3A o un induttore di P-gp, o qualsiasi loro combinazione.

II. Medicamento ormonale sostitutivo

Come descritto sopra, viene qui fornito un composto per l'uso in metodi di trattamento o prevenzione di una condizione o un sintomo come qui descritto che prevedono di somministrare, ad una donna in premenopausa bisognosa, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo comprendente una combinazione di estradiolo con una progestina.

Il medicamento ormonale sostitutivo comprende una progestina. Una progestina potrà identificare, ad esempio, un composto avente un'attività biologica simile a quella del progesterone. Esempi di progestine che potranno essere usate nei metodi e nelle composizioni qui forniti comprendono noretindrone, noretindrone acetato, norgestimato, norgestrel, levonorgestrel, drospirenone, medrossiprogesterone, progesterone, ciproterone, desogestrel, etonogestrel,

nomegestrolo acetato, medrossiprogesterone acetato, promegestone e dienogest. In alcune forme esecutive, la progestina è noretindrone acetato.

Il medicamento ormonale sostitutivo comprende estradiolo. Gli equivalenti dell'estradiolo sono composti aventi un'attività biologica simile a quella dell'estradiolo (17- β -estradiolo). Esempi di equivalenti dell'estradiolo comprendono estrogeni coniugati equini, estrogeni coniugati sintetici, estrogeni esterificati (ad esempio cipionato, estradiolo valerato, estradiolo acetato, estradiolo benzoato), estropipato, etinilestradiolo, estrone, estriolo, sterolo, mestranolo, moxestrolo, quinestrolo, metilestradiolo, tibolone e stilbestrolo.

III. Fibromi uterini

I fibromi uterini sono tumori benigni sensibili agli estrogeni (miomi) che crescono nella parete muscolare dell'utero in circa il 25% delle donne in età riproduttiva. Il sintomo più comune dei fibromi uterini è l'HMB, con un periodo mestruale di durata aumentata (10 - 14 giorni anziché i consueti 5 - 7 giorni) e volume aumentato (300 - 500 mL per ciclo mestruale rispetto a meno di 80 mL per un ciclo mestruale normale). In particolare, si ritiene che l'HMB sia causato dalla combinazione di aumento dell'area superficiale della cavità uterina, scarsa contrazione uterina dovuta al mioma, e circolazione aumentata, congestione o emostasi compromessa a causa dell'endometrio che è ipertrofico in prossimità del mioma. La presenza di un HMB persistente può indurre un'anemia da carenza di ferro accompagnata da spossatezza e perdita di energia. L'HMB è dunque un fattore primario nel deterioramento della qualità della vita delle pazienti con fibromi uterini. Altri sintomi che possono manifestarsi in aggiunta a o indipendentemente dall'HMB comprendono compressione o dolore ad addome e pelvi dovuto alla presenza di un grande mioma, lombalgia, frequenza urinaria od ostruzione del tratto urinario, costipazione e interruzione di gravidanza.

Qui viene fornito un metodo di trattamento di fibromi uterini in una donna in premenopausa bisognosa, che prevede di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo (una combinazione di un estradiolo con una progestina). Viene anche fornito un metodo di trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini in una donna in premenopausa, che prevede di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale

farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo. Viene inoltre fornito un metodo di trattamento di un dolore associato a fibromi uterini in una donna in premenopausa bisognosa, che prevede di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo. Viene inoltre fornito l'uso del Composto 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, e di un medicamento ormonale sostitutivo nella produzione di un medicamento per un trattamento secondo uno qualsiasi di questi metodi. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende estradiolo e progestina.

In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti di trattamento di fibromi uterini, sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini, dolore associato a fibromi uterini, o fibromi uterini sintomatici in una donna, la donna in premenopausa sperimenta un miglioramento in uno o più sintomi durante il trattamento o dopo il trattamento. Gli uno o più sintomi potranno essere selezionati dal gruppo costituito da anemia, sanguinamento mestruale abbondante, mestruazioni irregolari, spotting, infiammazione, dolore, spossatezza, ostruzione urinaria, frequenza urinaria, incontinenza, costipazione, ansia, sonno disturbato, qualità della vita, attività della vita quotidiana, disfunzione sessuale femminile e depressione. Il dolore potrà essere, ad esempio, mal di schiena, dolore pelvico, dolore uterino, dolore cronico, dolore durante la defecazione, dolore durante la minzione o dispareunia, o qualsiasi loro combinazione. Pertanto, qui vengono forniti metodi di trattamento di uno o più sintomi associati a fibromi uterini in una donna in premenopausa bisognosa, che prevedono di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo.

Le attività della vita quotidiana potranno comprendere, ad esempio, una o più attività che le persone tendono a svolgere ogni giorno senza richiedere assistenza. Queste attività potranno essere: mangiare, pulirsi, vestirsi, svolgere attività di toilette, trasferirsi (camminare), e trattenere i bisogni fisiologici.

L'anemia potrà comprendere, ad esempio, una condizione medica in cui la conta dei globuli rossi o l'emoglobina è inferiore alla norma. L'anemia è tipicamente definita come un livello di emoglobina nel sangue di meno

di 13,5 grammi/100 mL per gli uomini, e come un'emoglobina nel sangue di meno di 12,0 grammi/100 mL per le donne.

L'ansia potrà comprendere, ad esempio, senso di preoccupazione, nervosismo o disagio, e potrà essere associata ad un evento imminente o dall'esito incerto.

5 Il dolore cronico potrà comprendere, ad esempio, un dolore continuo o ricorrente che dura oltre il normale decorso di un malessere o insulto acuto, o che dura più di 3 - 6 mesi. Il dolore cronico potrà pregiudicare il benessere di un soggetto.

10 La costipazione potrà comprendere, ad esempio, la presenza di tre o meno movimenti intestinali alla settimana, e potrà comprendere l'associazione di un movimento intestinale con feci dure e secche, una percezione di evacuazione incompleta o la necessità di sforzarsi per superare un movimento intestinale, o qualsiasi loro combinazione.

15 La depressione potrà comprendere, ad esempio, un disturbo depressivo maggiore o una depressione clinica, e potrà essere un disturbo dell'umore serio. Essa potrà avere sintomi che influenzano il modo in cui un soggetto si sente, pensa e gestisce le attività quotidiane, come dormire, mangiare o lavorare. In alcune forme esecutive, una diagnosi di depressione richiede la presenza di sintomi per almeno due settimane. Un individuo potrà soffrire di depressione se
20 sperimenta uno o più dei seguenti segni e sintomi per la maggior parte della giornata, quasi ogni giorno o per almeno due settimane: senso persistente di tristezza, ansia o "vuoto"; sentimenti di disperazione o pessimismo; irritabilità; sentimenti di colpa, inutilità o impotenza; perdita di interesse o piacere in hobby e attività; calo dell'energia o spossatezza; movimento o parlato più lento; sensazione di irrequietezza o difficoltà a stare fermo; difficoltà a concentrarsi, ricordare o prendere decisioni; difficoltà a dormire, risveglio di prima mattina o bisogno eccessivo di
25 dormire; alterazioni di appetito e/o peso; pensieri di morte o suicidio, o tentativi di suicidio; indolenzimenti o dolori, mal di testa, crampi o problemi digestivi senza una causa fisica franca e/o senza miglioramenti anche in caso di trattamento. Non tutti i depressi potranno sperimentare tutti i sintomi. Alcune persone sperimentano solo alcuni sintomi, mentre altre ne potranno sperimentare molti. Benché una diagnosi di depressione maggiore possa richiedere la presenza di diversi sintomi persistenti in aggiunta all'umore basso, anche le persone che hanno solo pochi sintomi - qualunque angoscianti - potranno trarre beneficio dal trattamento della loro depressione "subsindromica". La severità e la

frequenza dei sintomi, e la loro durata, varieranno a seconda dell'individuo e della sua particolare affezione. I sintomi potranno anche variare a seconda dello stadio dell'affezione.

La spossatezza potrà comprendere, ad esempio, sentimenti di affaticamento che sono distinti dalla debolezza e che hanno un'insorgenza graduale.

5 La disfunzione sessuale femminile potrà comprendere, ad esempio, problemi persistenti e ricorrenti correlati a risposta sessuale, desiderio, orgasmo o dolore associato all'attività sessuale che angosciano la donna e/o mettono a dura prova la relazione con il partner. La disfunzione sessuale femminile potrà essere misurata usando uno o più questionari che accertano parametri della funzione sessuale, come desiderio, libido ed eccitazione.

10 La dispareunia potrà comprendere, ad esempio, un rapporto sessuale doloroso dovuto a cause mediche o psicologiche. Il dolore può principalmente presentarsi sulla superficie esterna dei genitali o più in profondità nella pelvi all'applicazione di una pressione profonda contro la cervice. Esso può interessare una piccola porzione della vulva o della vagina, o può essere avvertito sull'intera superficie.

15 Il sanguinamento mestruale abbondante (HMB) potrà comprendere, ad esempio, uno qualsiasi dei seguenti: un sanguinamento che dura più di 7 giorni; un sanguinamento che impregna completamente uno o più tamponi o assorbenti all'ora per diverse ore consecutive; un sanguinamento che richiede di indossare più di un assorbente alla volta per controllare il flusso mestruale; un sanguinamento che richiede di cambiare gli assorbenti o i tamponi durante la notte; o un flusso mestruale con coaguli di sangue grandi un quarto di dollaro o più. Il sanguinamento mestruale abbondante potrà identificare un periodo mestruale di durata aumentata (10 - 14 giorni anziché i consueti 5 - 7 giorni) e volume aumentato (300 - 500 mL per ciclo mestruale rispetto a meno di 80 mL per un ciclo mestruale normale). Il

20 sanguinamento mestruale abbondante potrà interrompere le attività della vita quotidiana. La quantità di sangue raccolta nei prodotti femminili può essere quantificata usando il metodo dell'ematina alcalina. Il sanguinamento mestruale abbondante potrà comprendere una perdita di sangue >80 mL in un dato periodo come accertata con il metodo dell'ematina alcalina. Il sanguinamento mestruale abbondante potrà anche comprendere un punteggio di almeno 100 usando il Grafico pittorico di accertamento delle perdite ematiche.

25 Le vampate di calore potranno anche essere identificate come caldane.

L'incontinenza potrà comprendere, ad esempio, la perdita involontaria di urina.

5 L'infiammazione potrà comprendere, ad esempio, un processo biologico che vede il coinvolgimento dei globuli bianchi del corpo, e delle sostanze prodotte da queste cellule, in una risposta protettiva contro uno o più organismi estranei, come batteri e/o virus. La risposta infiammatoria potrà essere innescata da condizioni patologiche in assenza di infezione, o da stimoli nocivi come cellule danneggiate o agenti irritanti. Talvolta, l'infiammazione potrà danneggiare il corpo nel tentativo di proteggerlo.

10 Le mestruazioni irregolari potranno comprendere, ad esempio, periodi mestruali che si succedono con una cadenza più frequente di 21 giorni; periodi mestruali che si succedono con una cadenza meno frequente di 35 giorni; o un periodo mestruale che dura più di 8 giorni. Anche le mestruazioni saltate, anticipate o ritardate potranno essere segni di un ciclo irregolare, in particolare se gli uno o più segni si verificano frequentemente e se il tempo tra le mestruazioni e la durata delle stesse variano significativamente di mese in mese.

Il dolore potrà comprendere, ad esempio, uno stato fisico di sofferenza o disagio causato da un malessere o un insulto.

15 La qualità della vita (QOL) potrà comprendere, ad esempio, il benessere generale di un soggetto in termini di salute e felicità. La QOL di un soggetto potrà essere misurata attraverso uno o più strumenti che catturano la percezione di come una o più malattie, sindromi o sintomi influenzano diversi ambiti della vita, come la capacità di svolgere attività della vita quotidiana.

20 Il sonno disturbato potrà comprendere, ad esempio, una o più condizioni che influenzano il sonno di un soggetto. Queste potranno comprendere insonnia, incapacità di addormentarsi e/o rimanere addormentati; ipersonnia, o eccessiva sonnolenza; o disturbi del sonno che comportano una difficoltà respiratoria durante il sonno. Certe condizioni, sindromi o sintomi qui divulgati, come fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante o dolore, potranno causare un sonno disturbato.

25 Lo spotting potrà comprendere, ad esempio, un leggero sanguinamento dalla vagina. Il sanguinamento potrà essere limitato ad alcune macchioline, o potrà essere un flusso molto leggero. Lo spotting potrà avvenire tra le mestruazioni, appena prima o subito dopo il periodo mestruale normale. Benché possa essere simile ad un periodo

mestruale, lo spotting è molto più leggero e spesso di breve durata. Nella maggior parte dei casi, il sanguinamento si interrompe nel giro di una manciata di ore o giorni.

L'ostruzione urinaria potrà comprendere, ad esempio, un blocco parziale o completo del flusso di urina all'esterno del corpo.

5 La frequenza urinaria potrà comprendere, ad esempio, la necessità di urinare numerose volte durante il giorno, durante la notte (nicturia), o sia di giorno che di notte. I volumi di minzione potranno essere normali o meno che normali.

10 In alcune forme esecutive, i metodi qui forniti di trattamento di fibromi uterini, sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini, dolore associato a fibromi uterini, o fibromi uterini sintomatici in una donna, riducono il numero di fibromi uterini, riducono la dimensione di uno o più fibromi uterini o prevengono la crescita di fibromi uterini, o qualsiasi loro combinazione, durante e/o dopo il trattamento. La dimensione e/o il numero di fibromi uterini potranno essere accertati, ad esempio, mediante ultrasonografia transvaginale, ultrasonografia addominale, diagnostica per immagini in risonanza magnetica, tomografia computerizzata o laparoscopia. In alcune forme esecutive, i metodi qui forniti di trattamento di una donna in premenopausa con fibromi uterini sintomatici sopprimono l'endometrio nella donna. La soppressione dell'endometrio potrà comprendere, ad esempio, uno spessore dell'endometrio inferiore o uguale a 4 mm all'ultrasonografia transvaginale; o una biopsia endometriale che mostra atrofia endometriale o caratteristiche secretorie deboli; o un campione scarso che è consistente con uno stato di atrofia.

15 In alcune forme esecutive, il metodo di trattamento di fibromi uterini, sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini, dolore associato a fibromi uterini, o fibromi uterini sintomatici in una donna dà luogo ad una di contraccezione e amenorrea, o entrambe, durante il trattamento. L'amenorrea potrà identificare, ad esempio, l'assenza di mestruazioni, come uno o più periodi mestruali saltati. Una donna potrà essere affetta da amenorrea se ha saltato almeno tre periodi mestruali consecutivi, come nel caso di una ragazza che non ha iniziato ad avere le mestruazioni entro i 15 anni. La contraccezione potrà identificare, ad esempio, uno o più metodi usati per prevenire una gravidanza. Questi potranno comprendere metodi barriera che impediscono allo sperma di raggiungere l'ovulo bloccando fisicamente il contatto, ad esempio preservativi, diaframmi o spermicidi. I metodi contraccettivi ormonali potranno

comprendere contraccettivi di tipo solo progestinico, o contraccettivi ormonali combinati che comprendono una progestina e un estrogeno. I metodi contraccettivi ormonali agiscono inibendo la secrezione delle gonadotropine, impedendo l'ovulazione, e modificando la consistenza del muco situato nella cervice per rendere più difficile il passaggio dello sperma. La contraccezione potrà inoltre comprendere dispositivi intrauterini, che sono impianti che vengono inseriti all'interno dell'utero e che, oltre ad agire da metodo barriera per rendere più difficile il passaggio dello sperma, influenzano anche l'endometrio per compromettere l'impianto di un ovulo fecondato. Certi dispositivi intrauterini potranno inoltre comprendere ormoni.

La somministrazione della combinazione, come nel metodo di trattamento di fibromi uterini, sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini, dolore associato a fibromi uterini, o fibromi uterini sintomatici in una donna, potrà dare luogo ad una soppressione della produzione ovarica di estrogeni nella donna in premenopausa.

Come descritto sopra, attraverso il metodo di trattamento di fibromi uterini, sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini, dolore associato a fibromi uterini, o fibromi uterini sintomatici in una donna, la concentrazione di estradiolo nel siero della donna in premenopausa potrà essere fatta ricadere in un certo intervallo.

La somministrazione delle combinazioni qui descritte nel metodo di trattamento di fibromi uterini, sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini, dolore associato a fibromi uterini, o fibromi uterini sintomatici in una donna, potrà dare luogo ad una soppressione della produzione ovarica di progesterone nella donna in premenopausa.

Come descritto sopra, attraverso il metodo di trattamento di fibromi uterini, sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini, dolore associato a fibromi uterini, o fibromi uterini sintomatici in una donna, la concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa potrà essere fatta ricadere in un certo intervallo.

In alcune forme esecutive, la combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e il medicamento ormonale sostitutivo viene somministrata per via orale per almeno 24 settimane consecutive.

Il medicamento ormonale sostitutivo comprende una combinazione di estradiolo con una progestina. Gli equivalenti dell'estradiolo potranno essere, ad esempio, estrogeni coniugati equini, estrogeni coniugati sintetici,

estrogeni esterificati (ad esempio cipionato, estradiolo valerato, estradiolo acetato, estradiolo benzoato), estropipato, etinilestradiolo, estrone, estriolo, sterolo, mestranolo, moxestrololo, quinestrolo, metilestradiolo, tibolone o stilbestrolo. In certe forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende sia un estradiolo, o un equivalente dell'estradiolo, e sia una progestina. La progestina potrà essere, ad esempio, noretindrone o un suo sale.

5 Come discusso sopra, in alcune forme esecutive, la somministrazione del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile senza la co-somministrazione di un medicamento ormonale sostitutivo permetterà di trattare più rapidamente uno o più sintomi associati a fibromi uterini, un sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini o un dolore associato a fibromi uterini, perché permetterà di sopprimere i livelli di progesterone ed estrogeni in assenza di un'integrazione con estradiolo e/o una progestina. Tuttavia, sempre come discusso sopra, un
10 trattamento più a lungo termine senza l'uso di un medicamento ormonale sostitutivo potrà dare luogo ad uno o più effetti collaterali negativi (ad esempio una perdita di densità minerale ossea). Pertanto, in alcune forme esecutive dei metodi qui forniti di trattamento di fibromi uterini, sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini, dolore associato a fibromi uterini, o fibromi uterini sintomatici in una donna, prima di ricevere in somministrazione la
15 combinazione comprendente il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e un medicamento ormonale sostitutivo, la donna in premenopausa riceve in somministrazione il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile una volta al giorno per via orale.

 La somministrazione del Composto 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, senza la co-somministrazione di un medicamento ormonale sostitutivo per un periodo di tempo prima della co-somministrazione della combinazione, permetterà di trattare inizialmente uno o più sintomi di fibromi uterini, un sanguinamento
20 mestruale abbondante associato a fibromi uterini o un dolore associato a fibromi uterini in maniera più aggressiva prima di passare ad un trattamento più a lungo termine. Ciò potrà essere desiderabile, ad esempio, in una donna che mostra sintomi severi o una pluralità di sintomi, o che desidera alleviare più rapidamente uno o più sintomi.

 Nel metodo descritto sopra di trattamento di fibromi uterini, sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini, dolore associato a fibromi uterini, o fibromi uterini sintomatici in una donna, la combinazione
25 comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo

potrà essere somministrata alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, per almeno 24 settimane consecutive, almeno 36 settimane consecutive, almeno 48 settimane consecutive, almeno 72 settimane consecutive o almeno 96 settimane consecutive.

5 In una forma esecutiva per il trattamento di fibromi uterini in una donna in premenopausa, il soggetto riceve in somministrazione una forma di dosaggio orale a combinazione fissa. Il dosaggio orale a combinazione fissa è 40 mg al giorno del Composto 1, o una quantità equivalente di un suo sale farmaceuticamente accettabile, e da 0,01 mg a 5 mg al giorno di un estrogeno e un progestogeno. La singola forma di dosaggio orale può essere somministrata una volta al giorno. La singola forma di dosaggio orale potrà essere somministrata con cadenza giornaliera per una terapia a lungo termine o per un periodo di trattamento più breve. Un periodo di trattamento più breve potrà comprendere una
10 somministrazione giornaliera per almeno 7 giorni consecutivi, 14 giorni consecutivi, 28 giorni consecutivi, 56 giorni consecutivi, 84 giorni consecutivi o 168 giorni consecutivi. Preferibilmente, il periodo di trattamento è una terapia a lungo termine, la quale potrà comprendere una somministrazione giornaliera per periodi di giorni consecutivi di almeno 48 settimane che possono essere periodi di giorni consecutivi articolati in almeno due periodi di 24 settimane separati. In aggiunta, i periodi di somministrazione più lunghi preferiti potranno comprendere: periodi di giorni consecutivi di 52
15 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di 76 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di 104 settimane o più, o periodi di giorni consecutivi di 128 settimane o più.

Secondo questa divulgazione, la terapia orale utilizzabile più a lungo termine può potenzialmente mettere le donne nella condizione di evitare un intervento chirurgico che può comportare complicanze postoperatorie o complicanze correlate ad una gravidanza futura, o addirittura precludere la possibilità di una gravidanza futura. In
20 particolare, a differenza di altre terapie a base di agonisti di GnRH attualmente approvate, una forma di dosaggio orale a combinazione fissa che è una singola pillola giornaliera contenente sia il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e sia un estrogeno e un progesterone a bassa dose, potrà essere usata più a lungo termine. Questa bassa dose potrà minimizzare non solo la perdita di densità minerale ossea in uno stato ipoestrogenico, ma anche altri sintomi ipoestrogenici, come le vampate di calore, che comunemente sono associati agli agonisti e antagonisti di GnRH.

La base eccipiente potrà ottimizzare la stabilità della composizione, e la quantità di Composto 1 di 40 mg potrà mantenere una dose efficace per il trattamento dei sintomi dei fibromi uterini. In alcune forme esecutive, viene somministrata una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

5 In un'altra forma esecutiva per il trattamento di fibromi uterini in una donna in premenopausa, il soggetto riceve in somministrazione una prima dose o forma di dosaggio orale e una seconda dose o forma di dosaggio orale. Il primo dosaggio orale è circa 40 mg al giorno del Composto 1, o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile, mentre il secondo dosaggio orale è da 0,01 mg a 5 mg al giorno di un estrogeno e/o un progestogeno. La prima e la seconda forma di dosaggio orale possono essere somministrate una o due volte al giorno. Ad esempio, la prima e la seconda forma di dosaggio orale possono essere somministrate con cadenza giornaliera per un periodo di trattamento più breve. In alcune forme esecutive, il periodo di trattamento è una somministrazione giornaliera per periodi di giorni consecutivi di almeno 48 settimane che possono essere periodi di giorni consecutivi articolati in almeno due periodi di 24 settimane separati. Inoltre, in alcune forme esecutive, i periodi di somministrazione a lungo termine preferiti sono: periodi di giorni consecutivi di 48 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di 52 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di 76 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di 104 settimane o più, o periodi di giorni consecutivi di 128 settimane o più.

15 In alcune forme esecutive, la prima forma di dosaggio orale è una compressa o una capsula, e la seconda forma di dosaggio orale è una compressa o una capsula. In certe forme esecutive, entrambe le forme di dosaggio orale hanno preferibilmente un profilo di rilascio immediato.

20 In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo, come estradiolo, viene somministrato in una quantità giornaliera di 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg o 2,0 mg, e il noretindrone acetato viene somministrato in una quantità giornaliera di 0,1 mg o 0,5 mg. L'estradiolo e il NETA possono essere somministrati una volta al giorno per lo stesso periodo del Composto 1. Come nel caso del Composto 1, in alcune forme esecutive, è preferibile che il medicamento ormonale sostitutivo, come estradiolo e noretindrone acetato, venga usato per la somministrazione per l'intero periodo di trattamento, ad esempio per periodi di giorni consecutivi di 48 settimane o più, incluso per periodi di giorni

consecutivi di 52 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di 76 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di 104 settimane o più, o periodi di giorni consecutivi di 128 settimane o più.

5 I sintomi principali dei fibromi uterini sono sanguinamento mestruale abbondante, anemia, e compressione e dolore a vescica o pelvi (ad esempio dolore al basso addome e lombalgia). Questi sintomi potranno ridurre significativamente la QOL delle pazienti con fibromi uterini.

La somministrazione del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile potrà dare luogo a diversi benefici discendenti dal trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini. In particolare, questi benefici comprendono una riduzione della perdita di sangue mestruale, un miglioramento delle misurazioni della QOL, e anche una riduzione dei volumi dei miomi e degli uteri, come qui ulteriormente descritto.

10 I tipici metodi usati per valutare il volume di perdita di sangue mestruale associato ai fibromi uterini comprendono il punteggio sul Grafico pittorico di accertamento delle perdite ematiche (PBAC) e il metodo dell'ematina alcalina. La FIG. 1 mostra una scheda di valutazione PBAC illustrativa che comprende due voci (assorbenti e tamponi) articolate in tre intervalli pittografici (1: leggermente impregnato; 5: moderatamente impregnato; 10: saturo). Queste voci rappresentano il livello di impregnazione del materiale sanitario durante il corso di un ciclo mestruale, con un
15 punteggio totale nell'intervallo da 0 (nessuno) all'infinito. Punteggi più alti indicano perdite di sangue più abbondanti. In aggiunta, la scheda di valutazione PBAC permette ai soggetti di indicare: se hanno sperimentato un sanguinamento tra mestruazioni che richiedeva una protezione sanitaria; se hanno espulso coaguli e, in caso affermativo, la grandezza approssimativa dei coaguli; se hanno sperimentato episodi di menorragia; e se hanno richiesto una doppia protezione (uso simultaneo di assorbente e tampone). La menorragia potrà comprendere, ad esempio, un sanguinamento talmente
20 abbondante da imbeverare e/o saturare rapidamente i prodotti di igiene femminile. La menorragia potrà anche comprendere un sanguinamento mestruale che richiede più di 14 prodotti di igiene femminile.

In alcune forme esecutive, il cambiamento dal basale del punteggio PBAC medio può dare luogo ad una riduzione del punteggio PBAC tra la settimana 6 e la settimana 12 del periodo di trattamento di 3,0 - 5,0 volte (da 300% a 500%), in particolare di 3,5 - 4,5 volte (da 350% a 450%), e più in particolare di 4,0 - 4,2 volte (da 400% a 420%).

In alcune forme esecutive, il cambiamento percentuale dal basale del volume medio del mioma può dare luogo ad una riduzione del volume del mioma al termine di un periodo di trattamento di 12 settimane consecutive di 3,5 - 6,5 volte (da 350% a 650%), in particolare di 4,0 - 5,5 volte (da 400% a 550%), e più in particolare di 4,5 - 5,1 volte (da 450% a 510%).

5 In alcune forme esecutive, il cambiamento percentuale dal basale del volume medio dell'utero può dare luogo ad una riduzione del volume dell'utero al termine di un periodo di trattamento di 12 settimane consecutive di 4,0 - 7,0 volte (da 400% a 700%), in particolare di 4,5 - 6,5 volte (da 450% a 650%), e più in particolare di 4,8 - 5,5 volte (da 480% a 550%).

10 Il dolore associato ai fibromi uterini potrà essere accertato usando uno strumento autovalutativo numerico. Ad esempio, la Scala di classificazione numerica (NRS) è uno strumento autovalutativo a 11 punti per l'accertamento del dolore. Come mostrato nella FIG. 2, essa comprende 11 punti nell'intervallo da 0 (Nessun dolore) a 10 (Peggior dolore possibile). Punteggi NRS più alti riflettono livelli più grandi di dolore.

15 La qualità della vita (QOL) potrà essere accertata usando uno strumento autovalutativo. Ad esempio, il questionario Sintomi dei fibromi uterini e Qualità della vita (UFS-QOL) è uno strumento autovalutativo a 37 domande per accertare le differenze in termini di severità dei sintomi e qualità della vita correlata alla salute. Il questionario comprende otto domande riguardanti i sintomi e 29 domande sulla qualità della vita correlata alla salute organizzate in otto sottosezioni (severità dei sintomi, preoccupazione, attività, energia/umore, controllo, autoconsapevolezza, funzione sessuale, e punteggio totale della qualità della vita correlata alla salute), con il punteggio delle sottosezioni e quello totale nell'intervallo da 37 (per nulla/mai) a 116 (moltissimo/per tutto il tempo). Un questionario UFS-QOL
20 esemplificativo è mostrato nelle FIGG. 3A-C. Punteggi UFS-QOL più alti riflettono una maggiore severità dei sintomi e un maggiore impatto dei sintomi sulla qualità della vita correlata alla salute.

In alcune forme esecutive, il cambiamento dal basale del punteggio UFS-QOL medio per la severità dei sintomi può dare luogo ad una riduzione della severità dei sintomi di 1,0 - 6,0 volte (da 100% a 600%), in particolare di 2,0 - 5,0 volte (da 200% a 500%), e più in particolare di 2,5 - 4,5 volte (da 250% a 450%).

In alcune forme esecutive, il cambiamento dal basale del punteggio UFS-QOL medio (HRQL totale) può dare luogo ad una riduzione del punteggio UFS-QOL per HRQL totale di 0,01 - 4,0 volte (da 1% a 400%), in particolare di 0,05 - 2,0 volte (da 5% a 200%), e più in particolare di 0,10 - 1,0 volte (da 10% a 100%).

5 In alcune forme esecutive, il cambiamento dal basale della concentrazione media di emoglobina nel sangue può dare luogo ad un aumento della concentrazione di emoglobina nel sangue di 3,0 - 6,0 volte (da 300% a 600%), in particolare di 3,5 - 5,5 volte (da 350% a 550%), e più in particolare di 3,8 - 5,2 volte (da 380% a 520%).

In alcune forme esecutive, il cambiamento dal basale del valore medio dell'ematocrito può dare luogo ad un aumento del valore dell'ematocrito di 3,0 - 7,0 volte (da 300% a 700%), in particolare di 3,5 - 6,5 volte (da 350% a 650%), e più in particolare di 4,2 - 5,4 volte (da 420% a 540%).

10 In alcune forme esecutive, il cambiamento dal basale del valore medio del ferro può dare luogo ad un aumento del valore del ferro di 6,0 - 16,0 volte (da 600% a 1600%), in particolare di 8,0 - 14,0 volte (da 800% a 1400%), e più in particolare di 9,0 - 13,0 volte (da 900% a 1300%).

15 In alcune forme esecutive, il cambiamento dal basale della concentrazione media di ferritina può dare luogo ad un aumento delle concentrazioni di ferritina di 2,0 - 6,0 volte (da 200% a 600%), in particolare di 2,5 - 5,5 volte (da 250% a 550%), e più in particolare di 3,0 - 4,5 volte (da 300% a 450%).

In alcune forme esecutive, il cambiamento dal basale delle concentrazioni mediane di LH può dare luogo ad una riduzione delle concentrazioni di LH di 3,0 - 9,0 volte (da 300% a 900%), in particolare di 4,0 - 8,0 volte (da 400% a 800%), e più in particolare di 4,7 - 6,7 volte (da 470% a 670%).

20 In alcune forme esecutive, il cambiamento dal basale delle concentrazioni mediane di FSH può dare luogo ad una riduzione delle concentrazioni di FSH di 1,0 - 5,0 volte (da 100% a 500%), in particolare di 1,5 - 4,5 volte (da 150% a 450%), e più in particolare di 2,1 - 4,1 volte (da 210% a 410%).

In alcune forme esecutive, il cambiamento dal basale delle concentrazioni mediane di estradiolo può dare luogo ad una riduzione delle concentrazioni di estradiolo di 0,2 - 3,2 volte (da 20% a 320%), in particolare di 0,8 - 2,6 volte (da 80% a 260%), e più in particolare di 1,0 - 2,4 volte (da 100% a 240%).

In alcune forme esecutive, il cambiamento dal basale delle concentrazioni mediane di progesterone può dare luogo ad una riduzione delle concentrazioni di progesterone di 0,5 - 4,0 volte (da 50% a 400%), in particolare di 0,8 - 3,7 volte (da 80% a 370%), e più in particolare di 1,2 - 3,2 volte (da 120% a 320%).

5 Resterà inteso che, attraverso i metodi descritti, sarà possibile ottenere una combinazione di due, tre, quattro, cinque o più delle forme esecutive di sopra. Ad esempio, in alcune forme esecutive, i metodi qui forniti danno luogo ad un cambiamento dal basale di concentrazione mediana di LH, concentrazione mediana di FSH, concentrazione mediana di estradiolo e concentrazione mediana di progesterone come descritte sopra.

10 In certe forme esecutive, per uno qualsiasi dei metodi descritti sopra di trattamento di fibromi uterini, trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini, trattamento di un dolore associato a fibromi uterini, o trattamento di fibromi uterini sintomatici in una donna in premenopausa, la donna in premenopausa ottiene un volume di perdita di sangue mestruale <80 mL durante il trattamento; od ottiene una riduzione dal basale di almeno 50% del volume di perdita di sangue mestruale durante il trattamento rispetto a prima dell'inizio del trattamento; o ha un punteggio PBAC di meno di 10; o qualsiasi loro combinazione. In alcune forme esecutive, la donna in premenopausa ottiene un volume di perdita di sangue mestruale <80 mL, una riduzione dal basale di almeno 50% del volume di perdita di sangue mestruale, o un punteggio PBAC di meno di 10, o qualsiasi loro combinazione, entro 15 almeno 30 settimane, entro almeno 24 settimane o entro almeno 12 settimane dall'inizio del trattamento. In certe forme esecutive, il volume di perdita di sangue mestruale viene misurato con il metodo dell'ematina alcalina.

20 In certe forme esecutive, per uno qualsiasi dei metodi descritti sopra di trattamento di fibromi uterini, trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini, trattamento di un dolore associato a fibromi uterini, o trattamento di fibromi uterini sintomatici in una donna in premenopausa, la donna in premenopausa ha un punteggio NRS massimo di 1 o meno per il dolore da fibromi uterini a 6 settimane, 8 settimane o 10 settimane dall'inizio del trattamento; o, entro 6 settimane, 8 settimane o 10 settimane dopo l'inizio del trattamento, ha un aumento del numero di giorni con un punteggio NRS di 0 rispetto alle 6 settimane, 8 settimane o 10 settimane immediatamente prima dell'inizio del trattamento. In alcune forme esecutive, entro 6 settimane, 8 settimane o 10 settimane dopo l'inizio del trattamento, il punteggio NRS medio a 35 giorni durante il trattamento viene ridotto di almeno 30%. In certe di 25

queste forme esecutive, 6 settimane, 8 settimane o 10 settimane immediatamente prima dell'inizio del trattamento, la donna in premenopausa ha un punteggio NRS massimo per il dolore associato a fibromi uterini che è ≥ 4 .

5 In altre forme esecutive, per uno qualsiasi dei metodi descritti sopra di trattamento di fibromi uterini, trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini, trattamento di un dolore associato a fibromi uterini, o trattamento di fibromi uterini sintomatici in una donna in premenopausa, la donna in premenopausa ha un aumento dell'emoglobina >1 g/dL durante il trattamento rispetto a prima dell'inizio del trattamento. In certe forme esecutive, prima dell'inizio del trattamento, la donna in premenopausa aveva un livello di emoglobina <12 g/dL. In alcune forme esecutive, questo aumento avviene entro 20 settimane, 24 settimane o 28 settimane dall'inizio del trattamento.

10 In forme esecutive ancora ulteriori, per uno qualsiasi dei metodi descritti sopra di trattamento di fibromi uterini, trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini, trattamento di un dolore associato a fibromi uterini, o trattamento di fibromi uterini sintomatici in una donna in premenopausa, la donna in premenopausa sperimenta una diminuzione dell'impatto dei fibromi uterini come misurata usando UFS-QOL; una diminuzione dell'interferenza dei fibromi uterini con le attività fisiche come misurata usando il dominio riguardante le
15 attività di UFS-QOL; una diminuzione dell'interferenza dei fibromi uterini con le attività sociali come misurata usando UFS-QOL; una diminuzione dell'imbarazzo causato dai fibromi uterini come misurata usando UFS-QOL; una diminuzione dei sintomi correlati ai fibromi uterini come misurata usando la sezione Severità dei sintomi di UFS-QOL; una diminuzione dei problemi correlati ai fibromi uterini sulla qualità della vita come misurata usando la sezione Qualità della vita correlata alla salute di UFS-QOL; un cambiamento dal basale della compromissione funzionale correlata ai fibromi uterini come accertato in base all'Accertamento globale del paziente (PGA); una diminuzione dei
20 sintomi dei fibromi uterini come accertata in base a PGA; un cambiamento dal basale delle attività fisiche come misurato in base al punteggio al Questionario sull'impatto della menorragia; un cambiamento dal basale delle attività sociali e ricreative come misurato in base al punteggio al Questionario sull'impatto della menorragia; una riduzione del volume dell'utero; o una riduzione del volume dei fibromi uterini. In alcune forme esecutive per una qualsiasi di queste
25 metriche, la diminuzione o il cambiamento è almeno 10%, almeno 20%, almeno 30%, almeno 40%, almeno 50%,

almeno 60%, almeno 70%, almeno 80%, almeno 90%, almeno 100% o più. In certe forme esecutive, la diminuzione o il cambiamento avviene entro 6 settimane, entro 12 settimane, entro 18 settimane, entro 24 settimane o entro 30 settimane dall'inizio del trattamento.

IV. Endometriosi

5 L'endometriosi è una malattia benigna dipendente dagli ormoni sessuali che comporta lo sviluppo, all'esterno della cavità uterina, di un tessuto morfologicamente e funzionalmente simile all'endometrio. I sintomi clinici principali dell'endometriosi sono dolore durante le mestruazioni, o dismenorrea, e infertilità. Spesso, le pazienti con endometriosi sperimentano inoltre un dolore pelvico non mestruale, come dolore al basso addome e lombalgia, come anche
10 dispareunia, defecazione dolorosa e minzione dolorosa. Questi sintomi possono ridurre significativamente la qualità della vita (QOL).

Qui viene fornito un metodo di trattamento dell'endometriosi in una donna in premenopausa bisognosa, che prevede di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo (ad
15 esempio una combinazione di un estradiolo con una progestina). Viene inoltre fornito un metodo di trattamento di un dolore associato a endometriosi in una donna in premenopausa bisognosa, che prevede di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo. Viene anche fornito un metodo di trattamento di un sanguinamento
20 mestruale abbondante associato a endometriosi in una donna in premenopausa, che prevede di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo. Viene inoltre fornito un metodo di trattamento di una donna in premenopausa con endometriosi sintomatica, che prevede di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al
25 giorno, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo. Ad esempio, la combinazione potrà essere somministrata come una dose fissa o in due o più forme di dosaggio separate che vengono co-somministrate. Vengono inoltre fornite preparazioni combinate per l'uso in qualsiasi di questi metodi. In alcune forme esecutive, la preparazione combinata è per un uso simultaneo o sequenziale.

In certe forme esecutive, la preparazione combinata comprende il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo. In certe forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende estradiolo e progestina. Viene inoltre fornito l'uso del Composto 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, e di un medicamento ormonale sostitutivo nella produzione di un medicamento per un trattamento secondo uno qualsiasi di questi metodi. Il medicamento ormonale sostitutivo comprende estradiolo e progestina.

In alcune forme esecutive dei metodi di trattamento di endometriosi, dolore associato a endometriosi, sanguinamento mestruale abbondante associato a endometriosi, o endometriosi sintomatica in una donna in premenopausa, la donna in premenopausa sperimenta un miglioramento in uno o più sintomi durante il trattamento o dopo il trattamento. Gli uno o più sintomi potranno essere selezionati dal gruppo costituito da anemia, sanguinamento mestruale abbondante, mestruazioni irregolari, spotting, infiammazione, dolore, spossatezza, ostruzione urinaria, frequenza urinaria, incontinenza, costipazione, ansia, sonno disturbato, qualità della vita, attività della vita quotidiana, disfunzione sessuale femminile e depressione. Il dolore potrà essere, ad esempio, mal di schiena, dolore pelvico, dolore cronico, dispareunia, dolore uterino, dolore durante la defecazione, dolore durante la minzione, o qualsiasi loro combinazione. In alcune forme esecutive, il metodo di trattamento di una donna in premenopausa con endometriosi sintomatica sopprime l'endometrio nella donna. La soppressione dell'endometrio potrà comprendere, ad esempio, uno spessore dell'endometrio inferiore o uguale a 4 mm all'ultrasonografia transvaginale; o una biopsia endometriale che mostra atrofia endometriale o caratteristiche secretorie deboli; o un campione scarso che è consistente con uno stato di atrofia. In alcune forme esecutive, il metodo di trattamento di una donna in premenopausa con endometriosi sintomatica riduce il numero e la dimensione degli endometriomi o delle lesioni endometriosiche, o ne impedisce la crescita. La soppressione o prevenzione della crescita delle lesioni endometriosiche e degli endometriomi potrà migliorare sintomi dolorosi, come dolore cronico, dispareunia, dolore durante la defecazione o dolore durante la minzione. Pertanto, viene qui fornito un metodo di trattamento di uno o più sintomi associati a endometriosi in una donna in premenopausa bisognosa, che prevede di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo.

In alcune forme esecutive, i metodi qui forniti di trattamento di endometriosi, dolore associato a endometriosi (come dispareunia, dolore cronico, dolore durante la defecazione o dolore durante la minzione), sanguinamento mestruale abbondante associato a endometriosi, o endometriosi sintomatica in una donna in premenopausa danno luogo ad una di contraccezione e amenorrea, o entrambe, durante il trattamento.

5 La somministrazione della combinazione qui fornita nel metodo di trattamento di endometriosi, dolore associato a endometriosi (come dispareunia, dolore cronico, dolore durante la defecazione o dolore durante la minzione), sanguinamento mestruale abbondante associato a endometriosi, o endometriosi sintomatica in una donna in premenopausa, potrà dare luogo ad una soppressione della produzione ovarica di estrogeni nella donna in premenopausa

10 Come descritto sopra, attraverso i metodi qui forniti di trattamento di endometriosi, dolore associato a endometriosi (come dispareunia, dolore cronico, dolore durante la defecazione o dolore durante la minzione), sanguinamento mestruale abbondante associato a endometriosi, o endometriosi sintomatica in una donna in premenopausa, la concentrazione di estradiolo nel siero della donna in premenopausa potrà essere fatta ricadere in un certo intervallo.

15 La somministrazione delle combinazioni qui fornite nel metodo di trattamento di endometriosi, dolore associato a endometriosi (come dispareunia, dolore cronico, dolore durante la defecazione o dolore durante la minzione), sanguinamento mestruale abbondante associato a endometriosi, o endometriosi sintomatica in una donna in premenopausa, potrà dare luogo ad una soppressione della produzione ovarica di progesterone nella donna in premenopausa.

20 Come descritto sopra, attraverso i metodi di trattamento di endometriosi, dolore associato a endometriosi (come dispareunia, dolore cronico, dolore durante la defecazione o dolore durante la minzione), sanguinamento mestruale abbondante associato a endometriosi, o endometriosi sintomatica in una donna in premenopausa, la concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa potrà essere fatta ricadere in un certo intervallo.

25 In alcune forme esecutive, la combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e il medicamento ormonale sostitutivo viene somministrata per via orale per almeno 24 settimane consecutive. La combinazione comprende circa 40 mg del Composto 1 o una quantità corrispondente di un suo sale

farmaceuticamente accettabile. Il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il medicamento ormonale sostitutivo potranno essere somministrati come un dosaggio a dose fissa della combinazione, o potranno essere somministrati in due o più dosaggi separati che vengono co-somministrati.

5 Come discusso sopra, la somministrazione del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile senza la co-somministrazione di un medicamento ormonale sostitutivo permetterà di trattare più rapidamente uno o più
10 sintomi associati a endometriosi, un dolore associato a endometriosi o un sanguinamento mestruale abbondante associato a endometriosi, perché permetterà di sopprimere i livelli di progesterone ed estrogeni in assenza di un'integrazione con estradiolo e/o una progestina. Tuttavia, sempre come discusso sopra, un trattamento più a lungo termine senza l'uso di un medicamento ormonale sostitutivo potrà dare luogo ad uno o più effetti collaterali negativi (ad
15 esempio una perdita di densità minerale ossea). Pertanto, in alcune forme esecutive dei metodi qui forniti di trattamento di endometriosi uterina, dolore associato a endometriosi, sanguinamento mestruale abbondante associato a endometriosi o endometriosi sintomatica in una donna, prima di ricevere in somministrazione la combinazione comprendente il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e un medicamento ormonale sostitutivo, la donna in premenopausa riceve in somministrazione il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile una volta al
giorno per via orale.

La somministrazione del Composto 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, senza la co-somministrazione di un medicamento ormonale sostitutivo per un periodo di tempo prima della co-somministrazione della combinazione, permetterà di trattare inizialmente uno o più sintomi di endometriosi, un sanguinamento mestruale
20 abbondante associato a endometriosi o un dolore associato a endometriosi in maniera più aggressiva prima di passare ad un trattamento più a lungo termine. Ciò potrà essere desiderabile, ad esempio, in una donna che mostra sintomi severi o una pluralità di sintomi, o che desidera alleviare più rapidamente uno o più sintomi.

Nel metodo descritto sopra di trattamento di endometriosi, sanguinamento mestruale abbondante associato a endometriosi, dolore associato a endometriosi, o uno o più altri sintomi associati a endometriosi, la combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo
25 potrà essere somministrata alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, per almeno 24 settimane

consecutive, almeno 36 settimane consecutive, almeno 48 settimane consecutive, almeno 72 settimane consecutive o almeno 96 settimane consecutive.

5 Come discusso sopra, nei soggetti che ricevono in somministrazione agonisti o antagonisti di GnRH, la perdita di densità minerale ossea potrà costituire un problema. In alcune forme esecutive, il trattamento a lungo termine con il Composto 1 viene effettuato in combinazione con un medicamento ormonale sostitutivo, o come una dose fissa o in due o più forme di dosaggio separate che vengono co-somministrate. Questa compliance forzata ad un regime di medicamento ormonale sostitutivo potrà proteggere le donne contro certi effetti avversi causati dal Composto 1, ad esempio prevenendo e/o minimizzando una perdita di densità minerale ossea dovuta a livelli abbassati di estrogeni. Questa protezione fornita dal dosaggio orale a combinazione fissa contro la perdita ossea crea un regime di dosaggio a lungo termine che potrà essere sicuro in una maggioranza delle donne.

10 In alcune forme esecutive, la somministrazione di una dose monogiornaliera del Composto 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, potrà permettere alle donne di partire con un valore basale molto basso e stabile di estrogeno. La co-somministrazione di un medicamento ormonale sostitutivo in aggiunta al Composto 1 permetterà di sostituire in maniera controllata la dose di estradiolo ritenuta in grado di prevenire una perdita di densità minerale ossea nella maggior parte delle donne e, inoltre, permetterà di mitigare altri effetti avversi correlati alla tollerabilità, come i sintomi vasomotori. In particolare, si ritiene che concentrazioni di estradiolo di 30-50 pg/mL permettano di ottenere la maggior parte dei benefici sintomatici associati alla soppressione degli estrogeni minimizzando al contempo gli effetti collaterali, inclusa la perdita di densità minerale ossea. Anche una concentrazione di estradiolo compresa tra 20 pg/mL e 50 pg/mL potrà fornire i benefici sintomatici associati alla soppressione degli estrogeni minimizzando al contempo gli effetti collaterali, inclusa la perdita di densità minerale ossea. La co-somministrazione qui descritta del Composto 1 e del medicamento ormonale sostitutivo permetterà di ottenere questo valore bersaglio per l'estradiolo in una maggioranza delle donne. Il Composto 1 e il medicamento ormonale sostitutivo potranno essere somministrati come una combinazione a dose fissa, o potranno essere somministrati in due o più dosaggi separati che vengono co-somministrati.

20 Secondo questa divulgazione, viene fornito un metodo per ridurre una perdita di sangue mestruale o raggiungere uno stato di amenorrea in un soggetto che sperimenta un sanguinamento mestruale abbondante dovuto

all'endometriosi. Il metodo prevede di somministrare al soggetto, in una prima dose o forma di dosaggio orale, circa 40 mg al giorno di Composto 1; e co-somministrare al soggetto, in una seconda dose o forma di dosaggio orale, da 0,01 mg a 5 mg al giorno di almeno uno di un estrogeno e una progestina. In alcune forme esecutive, viene somministrata una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

5 Inoltre, secondo questa divulgazione, viene fornito un altro metodo per ridurre una perdita di sangue mestruale o raggiungere uno stato di amenorrea in un soggetto che sperimenta un sanguinamento mestruale abbondante dovuto all'endometriosi. Il metodo prevede di somministrare al soggetto circa 40 mg al giorno di Composto 1 e da 0,01 mg a 5 mg al giorno di almeno uno di un estrogeno e una progestina. In alcune forme esecutive, viene somministrata una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

10 Secondo questa divulgazione, viene fornito ancora un altro metodo per ridurre una perdita di sangue mestruale o raggiungere uno stato di amenorrea in un soggetto che sperimenta un sanguinamento mestruale abbondante dovuto all'endometriosi. Il metodo prevede di somministrare al soggetto circa 40 mg al giorno di Composto 1 e da 0,01 mg a 5 mg di NETA come unico medicamento ormonale sostitutivo. In alcune forme esecutive, viene somministrata una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

15 Per il trattamento dell'endometriosi, è preferibile che il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, venga somministrato per via orale in formulazione con eccipienti farmaceuticamente accettabili. La dose orale potrà assumere la forma di una preparazione solida. Inoltre, la forma di dosaggio orale potrà avere un profilo di rilascio immediato. Tuttavia, la forma di dosaggio orale può avere altri profili di rilascio tra cui, ad esempio, un rilascio sostenuto, un rilascio controllato, un rilascio ritardato, un rilascio prolungato e simili.

20 I sintomi principali dell'endometriosi comprendono dolore e infertilità. In particolare, i sintomi dolorosi, che comprendono non solo i crampi mestruali ma anche dolore pelvico frequente (ad esempio dolore al basso addome e lombalgia) e dispareunia al di fuori del periodo mestruale, potranno abbassare significativamente la QOL delle pazienti con endometriosi. Come dichiarato sopra, il Composto 1 è un antagonista di GnRH. Di conseguenza, esso potrà indurre atrofia dell'endometrio diminuendo i livelli di E₂ nel sangue. Nelle pazienti con endometriosi, esso potrà sopprimere la crescita delle lesioni endometriosiche, permettendo così di migliorare i sintomi dolorosi.

25

La somministrazione del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile potrà dare luogo a diversi benefici discendenti dal trattamento di un dolore pelvico associato a endometriosi. In particolare, tale somministrazione come qui descritta potrà dare luogo ad una riduzione del dolore pelvico. Il dolore pelvico può essere almeno uno di dismenorrea, dolore pelvico non mestruale e dispareunia.

5 I tipici metodi usati per valutare le risposte al dolore associato a endometriosi comprendono, ad esempio, il punteggio su una Scala analogica visiva (VAS), il punteggio su una Biberoglu & Behrman (M-B&B) modificata, e il punteggio su una Biberoglu & Behrman (B&B). I metodi per valutare le risposte al dolore associato a endometriosi comprendono anche la Scala di classificazione numerica (NRS) e la Scala dei sintomi per l'endometriosi (SEMS).

10 Un tipico metodo usato per valutare la qualità della vita (QOL) associata all'endometriosi comprende il punteggio su un Profilo di salute per l'endometriosi (EHP-30). Un questionario EHP-30 esemplificativo è fornito nelle FIGG. 151A-E, e comprende 30 domande con 5 scelte di risposta per ciascuna.

15 Le scale, i formati dei diari elettronici, i questionari, i moduli illustrativi e simili che vengono adoperati per generare i punteggi M-B&B potranno comprendere, ad esempio: il questionario sul dolore da endometriosi (vedere la FIG. 144); la scala di classificazione M-B&B (vedere la FIG. 145); la SEMS esaminata nei soggetti (vedere le FIGG. 146A-C); la SEMS elettronica esaminata nei soggetti (vedere le FIGG. 147A-M); il modulo sugli stati d'umore (vedere le FIGG. 148A-C); il questionario clinico basale (vedere le FIGG. 149A-C); e il questionario clinico finale (vedere le FIGG. 150A-B).

20 Un punteggio VAS esemplificativo potrà essere valutato usando una scala di 100 mm. Per l'intensità del dolore, la scala potrà essere ancorata a "nessun dolore" (punteggio di 0) e "dolore più forte immaginabile" (punteggio di 100). Altre domande potranno valutare: presenza o assenza di mestruazioni, quantità di sanguinamento (se mestruale); se il soggetto aveva o non avuto rapporti sessuali; accertamento della dispareunia sulla VAS (se il soggetto aveva avuto rapporti sessuali); compliance al farmaco di studio; e uso di analgesici. Le voci di sopra potranno essere valutate adoperando un diario paziente distribuito dallo sponsor. I soggetti potranno compilare il diario paziente con cadenza giornaliera durante il periodo di trattamento o fino alla conclusione anticipata. In caso di assunzione di analgesici

proibiti, i soggetti potranno registrare questo fatto nel diario paziente, insieme ai sintomi dolorosi accompagnatori, prima di usare gli analgesici.

5 In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio VAS può dare luogo ad un aumento della proporzione di giorni senza dolore pelvico di 1,5 - 4,5 volte (da 150 a 450%), in particolare di 2,0 - 4,0 volte (da 200 a 400 %), e più in particolare di 2,25 - 3,75 volte (da 225 a 375%).

In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio VAS può dare luogo ad una riduzione del dolore pelvico di 1,5 - 4,5 volte (da 150 a 450%), in particolare di 2,0 - 4,0 volte (da 200 a 400 %), e più in particolare di 2,25 - 3,75 volte (da 225 a 375%).

10 In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio M-B&B può dare luogo ad una riduzione del dolore pelvico di 1,25 - 4,0 volte (da 125 a 400%), in particolare di 1,5 - 3,5 volte (da 150 a 350%), e più in particolare di 1,75 - 3,25 volte (da 175 a 325%).

In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio M-B&B può dare luogo ad un aumento della proporzione di giorni senza dolore pelvico di 1,25 - 4,5 volte (da 125 a 450%), in particolare di 1,5 - 4,0 volte (da 150 a 400%), e più in particolare di 1,75 - 3,75 volte (da 175 a 375%).

15 In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio VAS può dare luogo ad una riduzione della dismenorrea di 1,25 - 5,0 volte (da 125 a 500%), in particolare di 1,5 - 4,5 volte (da 150 a 450%), e più in particolare di 1,6 - 4,0 volte (da 160 a 400%).

20 In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio VAS può dare luogo ad un aumento della proporzione di giorni senza dismenorrea di 2,0 - 10,0 volte (da 200 a 1000%), in particolare di 4,0 - 8,0 volte (da 400 a 800%), e più in particolare di 4,5 - 7,5 volte (da 450 a 750%).

In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio M-B&B può dare luogo ad una riduzione della dismenorrea di 3,0 - 11,0 volte (da 300 a 1100%), in particolare di 4,0 - 9,0 volte (da 400 a 900%), e più in particolare di 5,0 - 8,0 volte (da 500 a 800%).

In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio M-B&B può dare luogo ad un aumento della proporzione di giorni senza dismenorrea di 2,0 - 9,0 volte (da 200 a 900%), in particolare di 3,5 - 7,5 volte (da 350 a 750%), e più in particolare di 4,0 - 7,0 volte (da 400 a 700%).

5 In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio M-B&B può dare luogo ad un aumento dei soggetti senza dismenorrea di 25 - 100 volte (da 2500 a 10000%), in particolare di 50 - 75 volte (da 5000 a 7500%), e più in particolare di 55 - 70 volte (da 5500 a 7000%).

In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio M-B&B può dare luogo ad un aumento dei soggetti senza dispareunia di 1,05 - 2,5 volte (da 105 a 250%), in particolare di 1,1 - 1,5 volte (da 110 a 150%), e più in particolare di 1,2 - 1,4 volte (da 120 a 140%).

10 In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio M-B&B può dare luogo ad un aumento della proporzione di giorni senza dispareunia profonda di 2,0 - 10 volte (da 200 a 1000%), in particolare di 3,0 - 9,0 volte (da 300 a 900%), e più in particolare di 3,5 - 8,5 volte (da 350 a 850%).

15 In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio M-B&B può dare luogo ad una riduzione della dispareunia profonda di 10 - 50 volte (da 1000 a 5000%), in particolare di 20 - 40 volte (da 2000 a 4000%), e più in particolare di 25 - 35 volte (da 2500 a 3500%).

In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio VAS può dare luogo ad una riduzione di dolore pelvico, dismenorrea e dispareunia di 1,1 - 5,0 volte (da 110 a 500%), in particolare di 1,5 - 4,0 volte (da 150 a 400%), e più in particolare di 1,75 - 3,75 volte (da 175 a 375%).

20 In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, il cambiamento dal basale del punteggio EHP-30 può dare luogo ad un aumento della qualità della vita (QOL) di 1,5 - 7,5 volte (da 150 a 750%), in particolare di 2,5 - 6,5 volte (da 250 a 650%), e più in particolare di 3,0 - 6,0 volte (da 300 a 600%).

25 Resterà inteso che, attraverso i metodi descritti, sarà possibile ottenere una combinazione di due, tre, quattro, cinque o più delle forme esecutive di sopra. Ad esempio, in alcune forme esecutive, i metodi qui forniti danno luogo ad un cambiamento dal basale del punteggio VAS per il dolore pelvico e ad un cambiamento dal basale del punteggio M-B&B per la dispareunia profonda come descritti sopra.

In certe forme esecutive, per uno qualsiasi dei metodi descritti sopra di trattamento dell'endometriosi, trattamento di un dolore associato a endometriosi, trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante associato a endometriosi, o trattamento di un'endometriosi sintomatica in una donna in premenopausa, la donna in premenopausa sperimenta una diminuzione della dismenorrea come misurata da un cambiamento dal basale del punteggio NRS per la dismenorrea; una diminuzione del dolore come misurata da un cambiamento dal basale del punteggio NRS per NMPP; una diminuzione della dispareunia come misurata da un cambiamento dal basale del punteggio NRS per la dispareunia; una diminuzione della compromissione funzionale da dispareunia come misurata da un cambiamento dal basale sulla scala sB&B; una diminuzione del dolore come misurata da un cambiamento dal basale del punteggio sulla PGA per la severità del dolore; una diminuzione della compromissione funzionale come misurata da un cambiamento dal basale sulla PGA; un miglioramento come misurato da un cambiamento dal basale di ciascuno dei domini non riguardanti il dolore di EHP-30 (controllo e impotenza, supporto sociale, benessere emotivo e immagine di sé); una diminuzione della compromissione funzionale da dismenorrea come misurata da un cambiamento dal basale sulla scala sB&B; una diminuzione della compromissione funzionale da NMPP come misurata da un cambiamento dal basale sulla scala sB&B; o una diminuzione del dolore come misurata da un cambiamento dal basale del punteggio nel dominio riguardante il dolore di EHP-30. In alcune forme esecutive, il valore basale per una qualsiasi di queste metriche è quello ottenuto da una valutazione entro 6 settimane, 8 settimane o 10 settimane immediatamente prima dell'inizio del trattamento. In certe forme esecutive, per uno qualsiasi dei metodi descritti sopra di trattamento dell'endometriosi, trattamento di un dolore associato a endometriosi, trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante associato a endometriosi, o trattamento di un'endometriosi sintomatica in una donna in premenopausa, la donna in premenopausa ottiene un punteggio migliore o molto migliore alla PGIC per la dismenorrea; ottiene un punteggio migliore o molto migliore alla PGIC per NMPP; ottiene un punteggio migliore o molto migliore alla PGIC per la dispareunia, rispetto a 6 settimane, 8 settimane o 10 settimane immediatamente prima dell'inizio del trattamento. In alcune forme esecutive per una qualsiasi di queste metriche, la diminuzione o il cambiamento è almeno 10%, almeno 20%, almeno 30%, almeno 40%, almeno 50%, almeno 60%, almeno 70%, almeno 80%, almeno 90%, almeno 100% o più. In certe forme esecutive,

la diminuzione o il cambiamento avviene entro 6 settimane, entro 12 settimane, entro 18 settimane, entro 24 settimane o entro 30 settimane dall'inizio del trattamento.

Per tutti i metodi della presente divulgazione, i soggetti potranno ricevere un monitoraggio della densità minerale ossea allo scopo di garantirne la sicurezza. Tuttavia, come notato sopra, nella forma di dosaggio orale a combinazione fissa della presente divulgazione, l'integrazione del medicamento ormonale sostitutivo e del Composto 1 in una singola forma di dosaggio permetterà di minimizzare la perdita di densità minerale ossea. Di conseguenza, in almeno una forma esecutiva, il trattamento con il Composto 1, o con un suo sale farmaceuticamente accettabile, avverrà senza monitoraggio della densità minerale ossea.

V. Adenomiosi

L'adenomiosi può identificare una condizione in cui il rivestimento interno dell'utero (l'endometrio) irrompe nella parete muscolare dell'utero (il miometrio). L'adenomiosi può causare dismenorrea, dispareunia, pressione al basso addome e meteorismo prima dei periodi mestruali, e può dare luogo ad un sanguinamento mestruale abbondante. La condizione potrà essere localizzata lungo tutto l'utero o in un unico punto. I medici possono osservare le caratteristiche della malattia nell'utero usando la diagnostica per immagini in risonanza magnetica (MRI) o l'ultrasonografia transvaginale. L'adenomiosi viene spesso erroneamente diagnosticata come fibromi uterini perché i sintomi sono davvero simili. Tuttavia, le due condizioni non sono identiche. Mentre i fibromi sono tumori benigni che crescono nella o sulla parete dell'utero, l'adenomiosi è meno di una massa definita di cellule all'interno della parete dell'utero.

Qui viene fornito un metodo di trattamento dell'adenomiosi in una donna in premenopausa bisognosa, che prevede di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo (ad esempio una combinazione di un estradiolo con una progestina). Qui viene anche fornito un metodo di trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante associato ad adenomiosi in una donna in premenopausa bisognosa, che prevede di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo. Viene anche fornito un metodo di trattamento di una donna in premenopausa con adenomiosi sintomatica, che prevede di somministrare alla

donna in premenopausa, una volta al giorno, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo. Vengono inoltre fornite preparazione combinate per l'uso in qualsiasi di questi metodi. In alcune forme esecutive, la preparazione combinata è per un uso simultaneo o sequenziale. In certe forme esecutive, la preparazione combinata comprende il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo. In certe forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende estradiolo e progestina. Viene inoltre fornito l'uso del Composto 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, e di un medicamento ormonale sostitutivo nella produzione di un medicamento per un trattamento secondo uno qualsiasi di questi metodi. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende estradiolo e progestina.

10 In alcune forme esecutive dei metodi di trattamento di adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante associato ad adenomiosi, dolore associato ad adenomiosi, o adenomiosi sintomatica in una donna in premenopausa, la donna in premenopausa sperimenta un miglioramento in uno o più sintomi durante il trattamento o dopo il trattamento. Gli uno o più sintomi potranno essere selezionati dal gruppo costituito da anemia, sanguinamento mestruale abbondante, mestruazioni irregolari, spotting, infiammazione, dolore, spossatezza, ostruzione urinaria, frequenza urinaria, incontinenza, costipazione, ansia, sonno disturbato, qualità della vita, attività della vita quotidiana, disfunzione sessuale femminile e depressione. Il dolore potrà essere, ad esempio, mal di schiena, dolore pelvico, dolore uterino, dolore cronico, dolore durante la defecazione, dolore durante la minzione o dispareunia, o qualsiasi loro combinazione. Pertanto, viene qui fornito un metodo di trattamento di uno o più sintomi associati ad adenomiosi in una donna in premenopausa bisognosa, che prevede di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo.

20 In alcune forme esecutive, i metodi qui forniti di trattamento di adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante associato ad adenomiosi, dolore associato ad adenomiosi, o adenomiosi sintomatica in una donna in premenopausa, danno luogo ad una di contraccezione e amenorrea, o entrambe, durante il trattamento.

La somministrazione delle combinazioni qui fornite nei metodi di trattamento di adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante associato ad adenomiosi, dolore associato ad adenomiosi, o adenomiosi sintomatica in una donna in premenopausa, potrà dare luogo ad una soppressione della produzione ovarica di estrogeni nella donna in premenopausa.

5 Come descritto sopra, attraverso i metodi di trattamento di adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante associato ad adenomiosi, dolore associato ad adenomiosi, o adenomiosi sintomatica in una donna in premenopausa, la concentrazione di estradiolo nel siero della donna in premenopausa potrà essere fatta ricadere in un certo intervallo.

10 La somministrazione delle combinazioni qui fornite nei metodi di trattamento di adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante associato ad adenomiosi, dolore associato ad adenomiosi, o adenomiosi sintomatica in una donna in premenopausa, potrà dare luogo ad una soppressione della produzione ovarica di progesterone nella donna in premenopausa.

Come descritto sopra, attraverso i metodi di trattamento di adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante associato ad adenomiosi o dolore associato ad adenomiosi, la concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa potrà essere fatta ricadere in un certo intervallo.

15 In alcune forme esecutive, la combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e il medicamento ormonale sostitutivo viene somministrata per via orale per almeno 24 settimane consecutive.

20 La somministrazione del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile senza la co-somministrazione di un medicamento ormonale sostitutivo permetterà di trattare più rapidamente uno o più sintomi associati ad adenomiosi, un sanguinamento mestruale abbondante associato ad adenomiosi o un dolore associato ad adenomiosi, perché permetterà di sopprimere i livelli di progesterone ed estrogeni in assenza di un'integrazione con estradiolo e/o una progestina. Tuttavia, come discusso sopra, un trattamento più a lungo termine senza l'uso di un medicamento ormonale sostitutivo potrà dare luogo ad uno o più effetti collaterali negativi (ad esempio una perdita di densità minerale ossea). Pertanto, in alcune forme esecutive dei metodi qui forniti di trattamento di adenomiosi, 25 sanguinamento mestruale abbondante associato ad adenomiosi, dolore associato ad adenomiosi o adenomiosi

sintomatica in una donna, prima di ricevere in somministrazione la combinazione comprendente il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e un medicamento ormonale sostitutivo, la donna in premenopausa riceve in somministrazione il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile una volta al giorno per via orale.

5 La somministrazione del Composto 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, senza la co-somministrazione di un medicamento ormonale sostitutivo per un periodo di tempo prima della co-somministrazione della combinazione, permetterà di trattare inizialmente uno o più sintomi di adenomiosi, un sanguinamento mestruale abbondante associato ad adenomiosi o un dolore associato ad adenomiosi in maniera più aggressiva prima di passare ad un trattamento più a lungo termine. Ciò potrà essere desiderabile, ad esempio, in una donna che mostra sintomi severi o una pluralità di sintomi, o che desidera alleviare più rapidamente uno o più sintomi.

10 Nel metodo descritto sopra di trattamento di adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante associato ad adenomiosi, dolore associato ad adenomiosi, o uno o più altri sintomi associati ad adenomiosi, la combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo potrà essere somministrata alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, per almeno 24 settimane consecutive, almeno 36 settimane consecutive, almeno 48 settimane consecutive, almeno 72 settimane consecutive o
15 almeno 96 settimane consecutive.

VI. Altro

Questi metodi potranno prevedere di somministrare una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo (una combinazione di un estradiolo con una progestina) ad una donna in premenopausa bisognosa. Ad esempio, la combinazione potrà essere somministrata come
20 una dose fissa o in due o più forme di dosaggio separate che vengono co-somministrate.

Qui vengono forniti metodi di trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante in una donna in premenopausa bisognosa, che prevedono di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo. Il sanguinamento mestruale abbondante potrà essere, ad esempio, un sanguinamento mestruale
25 abbondante associato ad un'eziologia non maligna, come ad esempio fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi, ecc. I

metodi qui descritti di trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante non andranno usati per il trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante correlato ad eziologie maligne, ad esempio un cancro dell'endometrio. Il trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante potrà ridurre di più di 50% la perdita di sangue mestruale rispetto al basale prima del trattamento. Il trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante potrà permettere di
5 ottenere una perdita di sangue mestruale di meno di 80 mL.

In alcune forme esecutive, il sanguinamento mestruale abbondante è associato ad uno o più di fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi. I metodi qui forniti di trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante in una donna in premenopausa con fibromi uterini potranno ridurre il numero di fibromi uterini, la dimensione di uno o più fibromi uterini, o una loro combinazione, durante e/o dopo il trattamento, rispetto al numero o alla dimensione dei fibromi
10 uterini prima del trattamento.

Qui vengono forniti metodi di trattamento di un dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi in una donna in premenopausa bisognosa, che prevedono di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un
15 medicamento ormonale sostitutivo (una combinazione di un estradiolo con una progestina). Ad esempio, il dolore potrà essere dolore pelvico, mal di schiena, dolore uterino, dolore cronico, dolore durante la defecazione, dolore durante la minzione o dispareunia, o qualsiasi loro combinazione. In alcune forme esecutive, il dolore è associato a endometriosi. In altre forme esecutive, il dolore è associato ad adenomiosi.

In certe forme esecutive, la combinazione viene somministrata alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, per almeno 16 settimane, almeno 20 settimane, almeno 24 settimane, 36 settimane, almeno 48 settimane,
20 almeno 72 settimane o più prima di sospendere il trattamento. In certe forme esecutive, il trattamento viene sospeso per almeno 4 settimane, almeno 8 settimane, almeno 12 settimane, almeno 16 settimane, almeno 20 settimane, almeno 24 settimane, almeno 28 settimane, 4 - 28 settimane, 4 - 24 settimane, 4 - 20 settimane, 4 - 16 settimane, 4 - 12 settimane o 4 - 8 settimane, mentre la donna in premenopausa tenta il concepimento. In alcune forme esecutive, la donna in premenopausa concepisce, rimane incinta o partorisce. In certe forme esecutive, prima del trattamento, la donna in
25 premenopausa ha sperimentato uno o più aborti spontanei o un'incapacità di concepire, o una loro combinazione. In

alcune forme esecutive, i metodi qui forniti, come quelli per trattare un sanguinamento mestruale abbondante o un dolore, danno luogo a contraccezione o amenorrea, o ad entrambe, durante il trattamento. Dopo la sospensione dei metodi qui forniti, in alcune forme esecutive, la donna in premenopausa potrà concepire, rimanere incinta o partorire.

5 In altre forme esecutive di uno qualsiasi dei metodi di sopra, la donna in premenopausa sperimenta un miglioramento in uno o più sintomi selezionati dal gruppo costituito da anemia, mestruazioni irregolari, spotting, infiammazione, dolore, spossatezza, ostruzione urinaria, frequenza urinaria, incontinenza, costipazione, ansia, sonno disturbato, qualità della vita, attività della vita quotidiana, disfunzione sessuale femminile e depressione durante e/o dopo i metodi descritti sopra, come quelli per trattare un sanguinamento mestruale abbondante, una condizione di anemia o un dolore; o per scopi contraccettivi; o per migliorare la fertilità. In alcune varianti, il dolore è dispareunia. In 10 altre varianti, il dolore è un dolore cronico. In varianti ancora ulteriori, il dolore è un dolore durante la defecazione o un dolore durante la minzione.

In una donna in premenopausa con fibromi uterini, i metodi discussi sopra, come quelli per trattare un sanguinamento mestruale abbondante, una condizione di anemia o un dolore; o per scopi contraccettivi; o per migliorare la fertilità, potranno ridurre il numero di fibromi uterini, ridurre la dimensione di uno o più fibromi uterini o prevenire la crescita di fibromi uterini, o qualsiasi loro combinazione, durante e/o dopo il trattamento. La dimensione e/o il numero di fibromi uterini potranno essere accertati, ad esempio, mediante ultrasonografia transvaginale, ultrasonografia addominale, diagnostica per immagini in risonanza magnetica, tomografia computerizzata o laparoscopia. In alcune forme esecutive, in una donna in premenopausa con fibromi uterini sintomatici o endometriosi sintomatica, il trattamento secondo i metodi discussi sopra, come quelli per trattare un sanguinamento mestruale abbondante, una 15 condizione di anemia o un dolore; o per scopi contraccettivi; o per migliorare la fertilità, sopprime l'endometrio nella donna.

In alcune forme esecutive dei metodi qui forniti, ad esempio di trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante o un dolore, il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene somministrato ad una dose estrogeno-soppressiva, come una dose che porta ad una soppressione prolungata degli estrogeni per un periodo di 24 25 ore. In alcune forme esecutive, la dose sopprime la produzione di estradiolo ad un livello nel siero sanguigno di meno di

20 pg/mL o meno di 10 pg/mL. In alcune forme esecutive, la co-somministrazione di un medicamento ormonale sostitutivo (ad esempio una combinazione di un estradiolo con una progestina) con il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile può prevenire, diminuire o comunque migliorare sintomi associati ad uno stato ipoestrogenico, come perdita di densità minerale ossea, uno o più sintomi vasomotori, atrofia vulvovaginale, secchezza
5 vaginale, spossatezza, malessere o mal di testa. In alcune forme esecutive, gli uno o più sintomi vasomotori sono selezionati da vampate di calore e sudorazioni notturne.

La somministrazione della combinazione qui fornita nei metodi discussi sopra, come quelli per trattare un sanguinamento mestruale abbondante o un dolore, potrà dare luogo ad una soppressione della produzione ovarica di estrogeni nella donna in premenopausa. Ad esempio, in alcune forme esecutive, dopo almeno 4 settimane consecutive,
10 almeno 8 settimane consecutive, almeno 12 settimane consecutive o almeno 16 settimane consecutive di somministrazione della combinazione, la produzione ovarica di estrogeni nella donna in premenopausa viene soppressa. In alcune forme esecutive, dopo almeno 4 settimane consecutive di somministrazione della combinazione, la produzione ovarica di estrogeni nella donna in premenopausa viene soppressa. La soppressione della produzione ovarica di estrogeni potrà essere dimostrata da livelli di estrogeni nel sangue nell'intervallo postmenopausale, come
15 livelli di estradiolo <20 pg/mL, in un soggetto che riceve in somministrazione il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile senza la co-somministrazione di un medicamento ormonale sostitutivo. La soppressione della produzione ovarica di estrogeni in un soggetto che riceve in co-somministrazione il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e un medicamento ormonale sostitutivo comprendente estradiolo o un equivalente dell'estradiolo potrà essere dimostrata da livelli di estradiolo nel sangue tra 20 e 50 pg/mL. In alcune forme esecutive,
20 ad esempio in donne che ricevono in somministrazione una dose più alta di un medicamento ormonale sostitutivo (ad esempio comprendente fino a 5 mg di estradiolo o di un equivalente dell'estradiolo), la soppressione della produzione ovarica di estrogeni in una donna che riceve in co-somministrazione il Composto 1 o un suo sale accettabile e un medicamento ormonale sostitutivo potrà essere dimostrata da livelli di estradiolo nel sangue tra 55 pg/mL e 150 pg/mL. La soppressione della produzione ovarica di estrogeni potrà anche essere dimostrata da un'ultrasonografia che mostra
25 l'assenza di follicoli ovarici in crescita, e/o dalla presenza di uno stato di amenorrea.

Attraverso i metodi discussi sopra, come quelli per trattare un sanguinamento mestruale abbondante o un dolore, la concentrazione di estradiolo nel siero della donna in premenopausa potrà essere fatta ricadere in un certo intervallo. In alcune forme esecutive, attraverso la somministrazione della composizione, la concentrazione di estradiolo nel siero della donna in premenopausa rientra in un intervallo da circa 20 pg/mL a circa 50 pg/mL tra dosi giornaliere della combinazione. In certe forme esecutive, la concentrazione di estradiolo nel siero della donna in premenopausa è da circa 20 pg/mL a circa 50 pg/mL tra dosi giornaliere della combinazione dopo almeno 4 settimane consecutive, almeno 8 settimane consecutive o almeno 12 settimane consecutive di somministrazione della composizione. In una forma esecutiva, la concentrazione di estradiolo nel siero della donna in premenopausa è da circa 20 pg/mL a circa 50 pg/mL tra dosi giornaliere della combinazione dopo almeno 4 settimane consecutive di somministrazione della combinazione. La combinazione comprendente il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il medicamento ormonale sostitutivo potrà essere somministrata come un dosaggio a dose fissa della combinazione, o potrà essere somministrata in due o più dosaggi separati che vengono co-somministrati.

La somministrazione della combinazione qui fornita nei metodi discussi sopra, come quelli per trattare un sanguinamento mestruale abbondante o un dolore, potrà dare luogo ad una soppressione della produzione ovarica di progesterone nella donna in premenopausa. Ad esempio, in alcune forme esecutive, dopo almeno 4 settimane consecutive, almeno 8 settimane consecutive, almeno 12 settimane consecutive o almeno 16 settimane consecutive di somministrazione della combinazione, la produzione ovarica di progesterone nella donna in premenopausa viene soppressa. In alcune forme esecutive, dopo almeno 4 settimane consecutive di somministrazione della combinazione, la produzione ovarica di progesterone nella donna in premenopausa viene soppressa. La soppressione della produzione ovarica di progesterone potrà essere dimostrata, ad esempio, da livelli di progesterone nel sangue nell'intervallo postmenopausale, ad esempio livelli di progesterone <2 ng/mL, in una donna che non ha ricevuto progesterone in somministrazione. La soppressione della produzione ovarica di progesterone potrà anche essere dimostrata da un'ultrasonografia che mostra l'assenza di follicoli ovarici in crescita, e/o dalla presenza di uno stato di amenorrea.

Attraverso i metodi discussi sopra, come quelli per trattare un sanguinamento mestruale abbondante o un dolore, la concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa potrà essere fatta ricadere in un certo

intervallo. In alcune forme esecutive, attraverso la somministrazione della combinazione, la concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa è meno di circa 5 ng/mL, meno di circa 4 ng/mL, meno di circa 3 ng/mL, meno di circa 2 ng/mL o meno di circa 1 ng/mL tra dosi giornaliere della combinazione. In certe forme esecutive, la concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa è meno di circa 5 ng/mL tra dosi giornaliere della combinazione dopo almeno 4 settimane consecutive, almeno 8 settimane consecutive o almeno 12 settimane consecutive di somministrazione della combinazione. In una forma esecutiva, la concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa è meno di circa 5 ng/mL tra dosi giornaliere della combinazione dopo almeno 4 settimane consecutive di somministrazione della combinazione.

In alcune forme esecutive di uno qualsiasi dei metodi di sopra, la somministrazione della combinazione dà luogo ad una qualsiasi combinazione degli effetti descritti sopra, ovvero soppressione della produzione ovarica di estrogeni nella donna in premenopausa, soppressione della produzione ovarica di progesterone nella donna in premenopausa, o concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa che è meno di 5 ng/mL tra dosi giornaliere della combinazione.

Una qualsiasi delle combinazioni qui descritte potrà essere adatta per trattare i sintomi e/o le condizioni descritte sopra, come un sanguinamento mestruale abbondante o un dolore. La combinazione comprende circa 40 mg del Composto 1 o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile. Il medicamento ormonale sostitutivo comprende una combinazione di estradiolo e progestina come qui descritta. La combinazione comprende da 0,5 mg a 2 mg di estradiolo, come circa 0,5 mg, circa 0,75 mg, circa 1 mg, circa 1,25 mg, circa 1,5 mg, circa 1,75 mg o circa 2 mg di estradiolo; e da 0,01 mg a 5 mg di progestina, come circa 1 mg, circa 2 mg, circa 3 mg, circa 4 mg, o circa 5 mg di progestina. In alcune forme esecutive, la combinazione viene somministrata una volta al giorno per almeno 24 settimane consecutive.

La progestina potrà essere, ad esempio, noretindrone, noretindrone acetato, norgestimato, norgestrel, levonorgestrel, drospirenone, medrossiprogestosterone, progesterone, ciproterone, desogestrel, etonogestrel, nomegestrolo acetato, medrossiprogestosterone acetato, promegestone o dienogest. L'equivalente dell'estradiolo potrà essere, ad esempio, un estrogeno coniugato equino, un estrogeno coniugato sintetico, un estrogeno esterificato (ad esempio cipionato,

estradiolo valerato, estradiolo acetato, estradiolo benzoato), estropipato, etinilestradiolo, estrone, estriolo, sterolo, mestranolo, moxestrolo, quinestrolo, metilestradiolo, tibolone o stilbestrolo. La progestina potrà essere, ad esempio, noretindrone o un suo sale.

5 Il medicamento ormonale sostitutivo comprende da 0,01 mg a 5 mg di una progestina. Ad esempio, in alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende circa 0,01 mg, circa 0,05 mg, circa 0,1 mg, circa 0,5 mg, circa 0,75 mg, circa 1 mg, circa 1,25 mg, circa 1,5 mg, circa 2 mg, circa 2,25 mg, circa 2,5 mg, circa 2,75 mg, circa 3,0 mg, circa 3,25 mg, circa 3,5 mg, circa 3,75 mg, circa 4,0 mg, circa 4,25 mg, circa 4,5 mg, circa 4,75 mg o circa 5 mg di progestina. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende da 0,1 mg a 0,5 mg di una progestina, ad esempio circa 0,1 mg, circa 0,2 mg, circa 0,3 mg, circa 0,4 mg o circa 0,5 mg di progestina. In alcune 10 forme esecutive, la progestina è un sale di noretindrone, ad esempio noretindrone acetato. In certe forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende circa 0,5 mg di noretindrone acetato. In altre forme esecutive, la combinazione comprende da 0,625 mg a 5 mg di nomegestrolo acetato, da 0,05 mg a 0,5 mg di levonorgestrel, o da 0,5 a 5 mg di dienogest.

15 Il medicamento ormonale sostitutivo comprende da 0,5 a 2 mg di estradiolo. Ad esempio, in alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende da 0,5 mg a 1 mg, da 0,5 mg a 1,5 mg, da 1 mg a 1,5 mg, da 1 mg a 2 mg, da 1,5 mg a 2 mg, circa 0,5 mg, circa 0,75 mg, circa 1 mg, circa 1,25 mg, circa 1,5 mg o circa 2 mg di estradiolo.

20 Il medicamento ormonale sostitutivo comprende da 0,5 mg a 2 mg di estradiolo, e da 0,01 mg a 5 mg di una progestina. In certe forme esecutive, la progestina è noretindrone o un suo sale in una quantità da 0,1 mg a 0,5 mg. In una forma esecutiva, la progestina è noretindrone acetato (NETA). In certe forme esecutive, la combinazione comprende circa 0,5 mg di NETA.

In una forma esecutiva, la combinazione comprende circa 0,5 mg di NETA, circa 1 mg di estradiolo, e circa 40 mg del Composto 1 o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile.

La combinazione comprendente il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il medicamento ormonale sostitutivo potrà essere somministrata come un dosaggio a dose fissa della combinazione, o potrà essere somministrata in due o più dosaggi separati che vengono co-somministrati.

5 In alcune forme esecutive, esiste una popolazione di donne in premenopausa in cui da circa 0,5 mg a circa 2 mg, da circa 0,5 a circa 1,5 mg, da circa 0,5 a circa 1 mg o da circa 1 mg a circa 2 mg di estradiolo non sono adeguati per trattare uno o più effetti collaterali di uno stato ipoestrogenico (ad esempio perdita di densità minerale ossea, uno o più sintomi vasomotori, atrofia vulvovaginale, secchezza vaginale, spossatezza, malessere o mal di testa). Potrà anche esistere una popolazione di donne in premenopausa che sperimentano uno o più effetti collaterali della somministrazione di un antagonista di GnRH (ad esempio perdita di densità minerale ossea, uno o più sintomi vasomotori, atrofia vulvovaginale, secchezza vaginale, spossatezza, malessere o mal di testa) quando il loro livello di estradiolo nel siero è tra 20 pg/mL e 50 pg/mL, e in cui questa esperienza incide più negativamente sulla loro QOL che non in caso di trattamento adeguato del loro sintomo e/o della loro condizione (ad esempio sanguinamento mestruale abbondante, anemia, dolore o infertilità) (ad esempio, se il loro livello di estradiolo nel siero fosse più di 50 pg/mL).
10 Pertanto, certe donne potranno preferire la somministrazione di un dosaggio più alto del medicamento ormonale sostitutivo affinché il loro livello medio di estradiolo circolante nel siero sia da circa 55 pg/mL a circa 150 pg/mL, come circa 55 pg/mL, circa 60 pg/mL, circa 65 pg/mL, circa 70 pg/mL, circa 75 pg/mL, circa 80 pg/mL, circa 85 pg/mL, circa 90 pg/mL, circa 95 pg/mL, circa 100 pg/mL, circa 105 pg/mL, circa 110 pg/mL, circa 115 pg/mL, circa 120 pg/mL, circa 125 pg/mL, circa 130 pg/mL, circa 135 pg/mL, circa 140 pg/mL, circa 145 pg/mL o circa 150 pg/mL. La somministrazione di un dosaggio più alto del medicamento ormonale sostitutivo permetterà di ottenere tali livelli medi
15 giornalieri di estradiolo circolante nel siero e, pur continuando a fornire un certo trattamento del sintomo e/o della condizione, potrà ridurre ulteriormente uno o più effetti collaterali della somministrazione di un antagonista di GnRH. Pertanto, in alcune forme esecutive, la combinazione somministrata ad una donna in premenopausa per via orale con cadenza giornaliera comprende circa 1,5 mg, circa 1,75 mg o circa 2,0 mg di estradiolo.

25 La somministrazione del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile senza la co-somministrazione di un medicamento ormonale sostitutivo permetterà di trattare più rapidamente uno o più sintomi o

condizioni discussi sopra, ad esempio sanguinamento mestruale abbondante, anemia o dolore, perché permetterà di sopprimere i livelli di progesterone ed estrogeni in assenza di un'integrazione con estradiolo e/o una progestina. Tuttavia, come discusso sopra, un trattamento più a lungo termine senza l'uso di un medicamento ormonale sostitutivo potrà dare luogo ad uno o più effetti collaterali negativi (ad esempio una perdita di densità minerale ossea). Pertanto, in
5 alcune forme esecutive dei metodi qui forniti per trattare uno o più sintomi o condizioni qui discussi, come sanguinamento mestruale abbondante, dolore da anemia; o per scopi contraccettivi; prima di ricevere in somministrazione la combinazione comprendente il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e un medicamento ormonale sostitutivo, la donna in premenopausa riceve in somministrazione il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile una volta al giorno per via orale. Prima di ricevere in somministrazione una qualsiasi
10 delle combinazioni qui descritte, la donna in premenopausa riceve in somministrazione circa 40 mg del Composto 1, o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile, una volta al giorno per via orale. In altre forme esecutive, la donna in premenopausa riceve in somministrazione da 65 mg a 140 mg del Composto 1 o da 65 mg a 120 mg del Composto 1, o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile, ad esempio circa
15 65 mg, circa 70 mg, circa 75 mg, circa 80 mg, circa 85 mg, circa 90 mg, circa 95 mg, circa 100 mg, circa 105 mg, circa 110 mg, circa 115 mg, circa 120 mg, circa 125 mg, circa 130 mg, circa 135 mg o circa 140 mg di Composto 1, o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile, una volta al giorno per via orale prima di ricevere in somministrazione una qualsiasi delle combinazioni qui descritte.

In alcune forme esecutive, la donna in premenopausa riceve in somministrazione il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, una volta al giorno per via orale per almeno 4 settimane consecutive, almeno 8
20 settimane consecutive, almeno 12 settimane consecutive, almeno 16 settimane consecutive, almeno 20 settimane consecutive o fino a 24 settimane consecutive, prima di ricevere in somministrazione una qualsiasi delle combinazioni qui descritte. In una forma esecutiva, il soggetto riceve in somministrazione tra circa 10 mg e circa 60 mg, tra circa 20 mg e circa 50 mg, tra circa 30 mg e circa 50 mg o tra circa 40 mg del Composto 1, o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile, una volta al giorno per via orale per almeno 4 settimane consecutive, e fino a 24
25 settimane consecutive, prima di ricevere in somministrazione una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo

5 sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo. La somministrazione del Composto 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, senza la co-somministrazione di un medicamento ormonale sostitutivo per un periodo di tempo prima della co-somministrazione della combinazione, permetterà di trattare inizialmente uno o più sintomi in maniera più aggressiva prima di passare ad un trattamento più a lungo termine. Ciò potrà essere desiderabile, ad esempio, in una donna che mostra sintomi severi o una pluralità di sintomi, o che desidera alleviare più rapidamente uno o più sintomi.

10 Nel metodo descritto sopra per trattare un sanguinamento mestruale abbondante, una condizione di anemia o un dolore; o per scopi contraccettivi; o per migliorare la fertilità, la combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo potrà essere somministrata alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, per almeno 24 settimane consecutive, almeno 36 settimane consecutive, almeno 48 settimane consecutive, almeno 72 settimane consecutive o almeno 96 settimane consecutive. In alcune forme esecutive, la somministrazione della combinazione viene sospesa per il concepimento e/o la gravidanza. La somministrazione della combinazione potrà riprendere dopo il parto. In certe forme esecutive, la densità minerale ossea della donna in premenopausa durante il trattamento secondo uno dei metodi di sopra è entro $\pm 3\%$, o $\pm 2\%$, della densità minerale ossea prima dell'inizio del trattamento.

15 In una forma esecutiva, i metodi di trattamento di questa divulgazione potranno fornire benefici al cuore. Inoltre, i metodi di trattamento di questa divulgazione potranno essere utili in protocolli di riassegnazione del sesso/transizione di genere. Inoltre, i metodi di trattamento di questa divulgazione potranno essere utili per preservare la fertilità durante la chemioterapia.

20 VII. Effetti collaterali degli antagonisti di GnRH

25 Qui vengono inoltre forniti metodi per ridurre uno o più effetti collaterali associati alla somministrazione di un antagonista di GnRH, come il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Gli uno o più effetti collaterali potranno essere selezionati dal gruppo costituito da perdita di densità minerale ossea, sintomi vasomotori (come sudorazioni notturne o vampate di calore), atrofia vulvovaginale, secchezza vaginale, spossatezza, malessere e mal di testa. Qui vengono inoltre forniti metodi per mantenere il profilo lipidico, o per mantenere l'intervallo glicemico

normale, in un soggetto che ha ricevuto in somministrazione un antagonista di GnRH, come il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Tali metodi prevedono di somministrare, una volta al giorno per via orale, una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo (ad esempio una combinazione di un estradiolo con una progestina) ad una donna in premenopausa
5 bisognosa. In forme esecutive dell'invenzione, il soggetto ha ricevuto una diagnosi di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante, o dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi. Ad esempio, la combinazione potrà essere somministrata come una dose fissa o in due o più forme di dosaggio separate che vengono co-somministrate. Vengono inoltre fornite preparazione combinate per l'uso in qualsiasi di questi metodi. In alcune forme esecutive, la preparazione combinata è per un uso simultaneo o sequenziale. In certe forme esecutive, la
10 preparazione combinata comprende il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo. In certe forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende estradiolo e progestina. Viene inoltre fornito l'uso del Composto 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, e di un medicamento ormonale sostitutivo nella produzione di un medicamento per un trattamento secondo uno qualsiasi di questi metodi. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende estradiolo e progestina.

15 In uno qualsiasi dei metodi di sopra, la combinazione comprendente il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e il medicamento ormonale sostitutivo potrà essere somministrata come un dosaggio a dose fissa della combinazione, o potrà essere somministrata in due o più dosaggi separati che vengono co-somministrati.

20 In alcune varianti, il mal di testa è un'emicrania associata al ciclo mestruale. Il trattamento del mal di testa potrà prevedere di ridurre la frequenza e/o la severità del mal di testa come riportato dal soggetto. Ad esempio, l'emicrania potrà comprendere un disturbo da mal di testa primario caratterizzato da mal di testa ricorrenti di grado da moderato a severo. Il mal di testa potrà interessare metà della testa, potrà essere di natura pulsante, e potrà durare da due a 72 ore. I sintomi associati potranno comprendere nausea, vomito, e sensibilità a luci, suoni o odori. Generalmente, il dolore peggiora con l'attività fisica. Un'emicrania potrà essere accompagnata da un'aura: tipicamente, un breve periodo

di disturbo visivo che segnala il sopraggiungere di un mal di testa. Occasionalmente, un'aura può non essere accompagnata da un successivo mal di testa, o può essere accompagnata da un successivo mal di testa leggero.

5 In altre forme esecutive, la donna in premenopausa sperimenta un miglioramento in uno o più sintomi selezionati dal gruppo costituito da anemia, mestruazioni irregolari, spotting, infiammazione, dolore, spossatezza, ostruzione urinaria, frequenza urinaria, incontinenza, costipazione, ansia, sonno disturbato, qualità della vita, attività
10 della vita quotidiana, disfunzione sessuale femminile e depressione, durante e/o dopo i metodi descritti sopra, come quelli per trattare uno o più effetti collaterali associati alla somministrazione di un antagonista di GnRH (come perdita di densità minerale ossea, sintomi vasomotori (come sudorazioni notturne o vampate di calore), atrofia vulvovaginale, secchezza vaginale o mal di testa), per mantenere il profilo lipidico o per mantenere l'intervallo glicemico normale. In alcune varianti, il dolore è dispareunia. In altre varianti, il dolore è un dolore cronico. In varianti ancora ulteriori, il dolore è un dolore durante la defecazione o un dolore durante la minzione.

15 In una donna in premenopausa con fibromi uterini, i metodi discussi sopra, come quelli per trattare uno o più effetti collaterali associati alla somministrazione di un antagonista di GnRH (come perdita di densità minerale ossea, sintomi vasomotori (come sudorazioni notturne o vampate di calore), atrofia vulvovaginale, secchezza vaginale o mal di testa), per mantenere il profilo lipidico o per mantenere l'intervallo glicemico normale, potranno ridurre il numero di fibromi uterini, ridurre la dimensione di uno o più fibromi uterini o prevenire la crescita di fibromi uterini, o qualsiasi loro combinazione, durante e/o dopo il trattamento. In alcune forme esecutive, la dimensione di uno o più fibromi uterini viene ridotta ad una dimensione non rilevabile, e/o il numero di fibromi uterini viene ridotto a zero. La
20 dimensione e/o il numero di fibromi uterini potranno essere accertati, ad esempio, mediante ultrasonografia transvaginale, ultrasonografia addominale, diagnostica per immagini in risonanza magnetica, tomografia computerizzata o laparoscopia. In alcune forme esecutive, in una donna in premenopausa con fibromi uterini sintomatici o endometriosi sintomatica, un trattamento secondo i metodi discussi sopra, come quelli per trattare uno o più effetti collaterali associati alla somministrazione di un antagonista di GnRH (come perdita di densità minerale ossea, sintomi vasomotori (come sudorazioni notturne o vampate di calore), atrofia vulvovaginale, secchezza vaginale, spossatezza, malessere o

mal di testa), per mantenere il profilo lipidico o per mantenere l'intervallo glicemico normale, sopprime l'endometrio nella donna.

5 La somministrazione della combinazione qui fornita nei metodi discussi sopra potrà dare luogo ad una soppressione della produzione ovarica di estrogeni nella donna in premenopausa. Ad esempio, in alcune forme
10 esecutive, dopo almeno 4 settimane consecutive, almeno 8 settimane consecutive, almeno 12 settimane consecutive o
almeno 16 settimane consecutive di somministrazione della combinazione, la produzione ovarica di estrogeni nella
donna in premenopausa viene soppressa. In alcune forme esecutive, dopo almeno 4 settimane consecutive di
somministrazione della combinazione, la produzione ovarica di estrogeni nella donna in premenopausa viene soppressa.
15 La soppressione della produzione ovarica di estrogeni potrà essere dimostrata da livelli di estrogeni nel sangue
nell'intervallo postmenopausale, come livelli di estradiolo <20 pg/mL, in un soggetto che riceve in somministrazione il
Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile senza la co-somministrazione di un medicamento ormonale
sostitutivo. La soppressione della produzione ovarica di estrogeni in un soggetto che riceve in co-somministrazione il
Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e un medicamento ormonale sostitutivo comprendente
20 estradiolo potrà essere dimostrata da livelli di estradiolo nel sangue tra 20 e 50 pg/mL. In alcune forme esecutive, ad
esempio in donne che ricevono in somministrazione una dose più alta di un medicamento ormonale sostitutivo (ad
esempio comprendente fino a 5 mg di estradiolo), la soppressione della produzione ovarica di estrogeni in una donna
che riceve in co-somministrazione il Composto 1 o un suo sale accettabile e un medicamento ormonale sostitutivo potrà
essere dimostrata da livelli di estradiolo nel sangue tra 55 pg/mL e 150 pg/mL. La soppressione della produzione
ovarica di estrogeni potrà anche essere dimostrata da un'ultrasonografia che mostra l'assenza di follicoli ovarici in
crescita, e/o dalla presenza di uno stato di amenorrea.

Attraverso i metodi discussi sopra, la concentrazione di estradiolo nel siero della donna in premenopausa potrà
essere fatta ricadere in un certo intervallo. In alcune forme esecutive, attraverso la somministrazione della
combinazione, la concentrazione di estradiolo nel siero della donna in premenopausa rientra in un intervallo da circa 20
pg/mL a circa 50 pg/mL tra dosi giornaliere della combinazione. In certe forme esecutive, la concentrazione di
25 estradiolo nel siero della donna in premenopausa è da circa 20 pg/mL a circa 50 pg/mL tra dosi giornaliere della

combinazione dopo almeno 4 settimane consecutive, almeno 8 settimane consecutive o almeno 12 settimane consecutive di somministrazione della combinazione. In una forma esecutiva, la concentrazione di estradiolo nel siero della donna in premenopausa è da circa 20 pg/mL a circa 50 pg/mL tra dosi giornaliere della combinazione dopo almeno 4 settimane consecutive di somministrazione della combinazione.

5 La somministrazione della combinazione qui fornita nei metodi discussi sopra potrà dare luogo ad una soppressione della produzione ovarica di progesterone nella donna in premenopausa. Ad esempio, in alcune forme esecutive, dopo almeno 4 settimane consecutive, almeno 8 settimane consecutive, almeno 12 settimane consecutive o almeno 16 settimane consecutive di somministrazione della combinazione, la produzione ovarica di progesterone nella donna in premenopausa viene soppressa. In alcune forme esecutive, dopo almeno 4 settimane consecutive di somministrazione della combinazione, la produzione ovarica di progesterone nella donna in premenopausa viene soppressa. La soppressione della produzione ovarica di progesterone potrà essere dimostrata, ad esempio, da livelli di progesterone nel sangue nell'intervallo postmenopausale, ad esempio livelli di progesterone <2 ng/mL, in una donna che non ha ricevuto progesterone in somministrazione. La soppressione della produzione ovarica di progesterone potrà anche essere dimostrata da un'ultrasonografia che mostra l'assenza di follicoli ovarici in crescita, e/o dalla presenza di uno stato di amenorrea.

10

15

 Attraverso i metodi discussi sopra, la concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa potrà essere fatta ricadere in un certo intervallo. In alcune forme esecutive, attraverso la somministrazione della combinazione, la concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa è meno di circa 5 ng/mL, meno di circa 4 ng/mL, meno di circa 3 ng/mL, meno di circa 2 ng/mL o meno di circa 1 ng/mL tra dosi giornaliere della combinazione. In certe forme esecutive, la concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa è meno di circa 5 ng/mL tra dosi giornaliere della combinazione dopo almeno 4 settimane consecutive, almeno 8 settimane consecutive o almeno 12 settimane consecutive di somministrazione della combinazione. In una forma esecutiva, la concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa è meno di circa 5 ng/mL tra dosi giornaliere della combinazione dopo almeno 4 settimane consecutive di somministrazione della combinazione.

20

In alcune forme esecutive di uno qualsiasi dei metodi di sopra, la somministrazione della combinazione dà luogo ad una qualsiasi combinazione degli effetti descritti sopra, ovvero soppressione della produzione ovarica di estrogeni nella donna in premenopausa, soppressione della produzione ovarica di progesterone nella donna in premenopausa, o concentrazione di progesterone nel siero della donna in premenopausa che è meno di circa 5 ng/mL tra
5 dosi giornaliere della combinazione.

Una qualsiasi delle combinazioni qui descritte potrà essere adatta per trattare i sintomi e/o le condizioni descritte sopra.

Il medicamento ormonale sostitutivo comprende da 0,01 mg a 5 mg di una progestina. Ad esempio, in alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende circa 0,01 mg, circa 0,05 mg, circa 0,1 mg, circa 0,5
10 mg, circa 0,75 mg, circa 1 mg, circa 1,25 mg, circa 1,5 mg, circa 2 mg, circa 2,25 mg, circa 2,5 mg, circa 2,75 mg, circa 3,0 mg, circa 3,25 mg, circa 3,5 mg, circa 3,75 mg, circa 4,0 mg, circa 4,25 mg, circa 4,5 mg, circa 4,75 mg o circa 5 mg di progestina. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende da 0,1 mg a 0,5 mg di una progestina, ad esempio circa 0,1 mg, circa 0,2 mg, circa 0,3 mg, circa 0,4 mg o circa 0,5 mg di progestina. In alcune
15 forme esecutive, la progestina è un sale di noretindrone, ad esempio noretindrone acetato. In certe forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo comprende circa 0,5 mg di noretindrone acetato. In altre forme esecutive, la combinazione comprende da 0,625 mg a 5 mg di nomegestrolo acetato, da 0,05 mg a 0,5 mg di levonorgestrel, o da 0,5 a 5 mg di dienogest.

Nel metodo di trattamento dei sintomi e/o delle condizioni descritti sopra, come per trattare uno o più effetti collaterali associati alla somministrazione di un antagonista di GnRH (come perdita di densità minerale ossea, sintomi
20 vasomotori (come sudorazioni notturne o vampate di calore), atrofia vulvovaginale, secchezza vaginale, spossatezza, malessere o mal di testa), per mantenere il profilo lipidico o per mantenere l'intervallo glicemico normale, la combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo potrà essere somministrata alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, per almeno 24 settimane consecutive, almeno 36 settimane consecutive, almeno 48 settimane consecutive, almeno 72 settimane
25 consecutive o almeno 96 settimane consecutive.

In alcune forme esecutive, la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno del Composto 1 per 28 giorni consecutivi e di 0,01 mg - 5 mg al giorno di almeno uno di un estrogeno e un progestogeno minimizza la perdita di densità minerale ossea. In alcune forme esecutive, viene somministrata una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

5 Qui vengono forniti metodi di trattamento di uno o più effetti collaterali associati alla somministrazione di antagonisti di GnRH. Ulteriori effetti collaterali associati alla somministrazione di un antagonista di GnRH comprendono sintomi vasomotori, vampate di calore, secchezza vaginale, e libido diminuita.

10 In una forma esecutiva, il Composto 1 viene co-somministrato con un medicamento per contrastare una qualsiasi diminuzione della libido causata dall'antagonista di GnRH, possibilmente in forme di dosaggio orale separate e, preferibilmente, in una forma di dosaggio orale a combinazione fissa. Tali medicinali per aumentare la libido femminile permettono al soggetto di mantenere un'attività sessuale durante il periodo di trattamento. Questi farmaci comprendono agonisti del recettore 5-HT_{1a}, come la flibanserina. In analogia al Composto 1, la flibanserina viene somministrata una volta al giorno per via orale. In un'altra forma esecutiva, un agonista del recettore 5-HT_{1a}, come la flibanserina, viene co-somministrato con il medicamento ormonale sostitutivo e il Composto 1, possibilmente in forme di dosaggio orale separate e, preferibilmente, in una forma di dosaggio orale a combinazione fissa. In alcune forme esecutive, un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1 viene co-somministrato con il medicamento.

15 In una forma esecutiva, il Composto 1 viene co-somministrato con almeno un composto per ridurre l'incidenza delle vampate di calore nei soggetti, possibilmente in forme di dosaggio orale separate e, preferibilmente, in una forma di dosaggio orale a combinazione fissa. In una forma esecutiva, l'almeno un composto per ridurre le vampate di calore è selezionato dal gruppo costituito da gabapentin, pregabalin, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, aspirina (inclusa aspirina con rivestimento enterico e non enterico) e antagonisti del recettore NK3. In un'altra forma esecutiva, l'almeno un composto per ridurre le vampate di calore viene co-somministrato con il Composto 1 e il medicamento ormonale sostitutivo, possibilmente in forme di dosaggio orale separate e, preferibilmente, in una forma di dosaggio orale a combinazione fissa. In alcune forme esecutive, un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1 viene co-somministrato con il composto.

In una forma esecutiva, i metodi di trattamento di questa divulgazione potranno fornire benefici al cuore. Inoltre, i metodi di trattamento di questa divulgazione potranno essere utili in protocolli di riassegnazione del sesso/transizione di genere. Inoltre, i metodi di trattamento di questa divulgazione potranno essere utili per preservare la fertilità durante la chemioterapia.

5 Ulteriori effetti collaterali associati alla somministrazione di un antagonista di GnRH potranno comprendere sintomi vasomotori, vampate di calore, secchezza vaginale, e libido diminuita.

VIII. Composizioni farmaceutiche

10 Alcuni dei metodi qui forniti prevedono di somministrare una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo ad una donna in premenopausa. Questi metodi prevedono di trattare uno o più di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi; sanguinamento mestruale abbondante; dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi; o fibromi uterini sintomatici o endometriosi sintomatica in una donna in premenopausa. I metodi potranno anche prevedere di mantenere la densità minerale ossea; trattare vampate di calore, sudorazioni notturne o altri sintomi vasomotori; mantenere uno di profilo lipidico o intervallo glicemico, o entrambi; trattare una di atrofia vulvovaginale o secchezza vaginale, o entrambe; trattare spossatezza o malessere; trattare un mal di testa; o potranno anche comprendere un metodo contraccettivo in una donna in premenopausa che viene trattata per uno o più di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi o sanguinamento mestruale abbondante. I metodi potranno inoltre prevedere di ottenere uno stato di amenorrea, prevenire un aborto spontaneo, migliorare la fertilità o trattare un'anemia.

20 La combinazione somministrata in uno qualsiasi dei metodi qui descritti potrà essere una singola forma di dosaggio, o potrà comprendere forme di dosaggio separate che vengono co-somministrate. Le forme di dosaggio separate potranno essere forme fisiche separate, ad esempio due, tre, quattro, cinque o più compresse separate. Ad esempio, in alcune forme esecutive, la combinazione comprende una prima compressa comprendente il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e una seconda compressa comprendente il medicamento ormonale sostitutivo (ad esempio estradiolo e NETA); o una seconda e una terza compressa comprendenti il medicamento

ormonale sostitutivo (ad esempio una seconda compressa comprendente estradiolo e una terza compressa comprendente NETA).

5 La co-somministrazione delle forme di dosaggio separate potrà prevedere di somministrarle allo stesso tempo o in tempi ravvicinati, ad esempio potrà prevedere di somministrare le forme di dosaggio separate entro 30 min. o meno l'una dall'altra, entro 20 min. o meno l'una dall'altra, entro 15 min. o meno l'una dall'altra, entro 10 min. o meno l'una dall'altra, o entro 5 min. o meno l'una dall'altra.

10 Secondo questa divulgazione, vengono forniti diversi metodi che prevedono di trattare fibromi uterini in un soggetto, ridurre una perdita di sangue mestruale associata a fibromi uterini od ottenere uno stato di amenorrea in un soggetto, sopprimere ormoni sessuali in un soggetto, o ridurre una perdita di densità minerale ossea causata in un soggetto dalla somministrazione di un antagonista di GnRH, ridurre sintomi vasomotori o vampate di calore in un soggetto, e ridurre sintomi di una libido diminuita in un soggetto. In alcune forme esecutive, tutti questi metodi potranno durare a lungo, ad esempio per periodi di giorni consecutivi di 48 settimane o più, ad esempio per periodi di giorni consecutivi di 52 settimane o più, per periodi di giorni consecutivi di 76 settimane o più, per periodi di giorni consecutivi di 104 settimane o più, o per periodi di giorni consecutivi di 128 settimane o più.

15 Il medicamento ormonale sostitutivo è talvolta identificato come add-back o terapia ormonale sostitutiva add-back. La co-somministrazione del medicamento ormonale sostitutivo potrà mitigare o evitare uno o più effetti collaterali o sintomi normalmente associati ad un antagonista di GnRH, come perdita di densità minerale ossea e sintomi vasomotori o vampate di calore. Il medicamento ormonale sostitutivo viene co-somministrato con il Composto 1, possibilmente in una forma di dosaggio orale separata o in una forma di dosaggio orale a combinazione fissa.

20 In particolare, rispetto alle forme di dosaggio separate che vengono co-somministrate, la terapia di dosaggio orale con combinazione a dosi fisse potrà aiutare a garantire la corretta somministrazione sia del Composto 1, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, e sia del/i medicinali ormonali sostitutivi nei rapporti corretti. In particolare, la terapia di dosaggio orale a combinazione fissa potrà aumentare la compliance delle pazienti. Inoltre, la terapia di dosaggio orale con combinazione a dosi fisse potrà migliorare gli esiti delle pazienti aiutando a garantire che la terapia add-back venga sempre assunta per risolvere effetti collaterali noti, come perdita di densità minerale ossea e vampate di

25

calore. Inoltre, la terapia di dosaggio orale con combinazione a dosi fisse potrà offrire un vantaggio rispetto alle terapie che non possono essere somministrate una volta al giorno come una singola forma di dosaggio della combinazione o come una pillola. Inoltre, questa terapia ottimale potrà permettere di iniziare e interrompere rapidamente la terapia durante un trattamento intermittente, potrà aiutare a mantenere l'attività sessuale della donna, e potrà aiutare a preservare la fertilità nel futuro. Inoltre ancora, durante tale trattamento, sarà possibile controllare i livelli di estradiolo della donna.

In alcune forme esecutive, per scopi di terapia (ad esempio il trattamento di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante o dolore pelvico), potrà essere importante combinare il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e un medicamento ormonale sostitutivo a ciascuna somministrazione. Per ottenere l'efficacia di trattamento dell'antagonista di GnRH senza gli effetti avversi di uno stato ipoestrogenico, potrà essere necessario che la paziente assuma consistentemente e correttamente sia il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e sia il medicamento ormonale sostitutivo, senza assumere inavvertitamente uno dei due farmaci da solo o in un rapporto errato. Di conseguenza, per aiutare a garantire tale trattamento, potrà essere molto conveniente adottare una modalità di somministrazione che prevede di usare una singola formulazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e il medicamento ormonale sostitutivo. Pertanto, il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e il medicamento ormonale sostitutivo potranno essere somministrati come una singola forma di dosaggio. In alternativa, il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e il medicamento ormonale sostitutivo potranno essere somministrati come una combinazione di forme di dosaggio separate, ad esempio entro 15 minuti l'una dall'altra. Le forme di dosaggio separate potranno comprendere forme fisiche separate, ad esempio 2 compresse separate in cui una compressa comprende il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e l'altra compressa comprende il medicamento ormonale sostitutivo.

Secondo questa divulgazione, vengono forniti diversi metodi che comprendono: un metodo per trattare l'endometriosi in un soggetto; un metodo per ridurre un dolore associato a endometriosi in un soggetto, tra cui dolore pelvico non mestruale, dismenorrea e dispareunia; un metodo per ridurre un sanguinamento mestruale associato a endometriosi od ottenere uno stato di amenorrea in un soggetto; un metodo per sopprimere un ormone sessuale in un

soggetto; un metodo per ridurre una perdita di densità minerale ossea in un soggetto causata dalla somministrazione di un antagonista di GnRH al soggetto; metodi per ridurre sintomi vasomotori o vampate di calore in un soggetto; e un metodo per ridurre sintomi di una libido diminuita in un soggetto. I metodi prevedono di somministrare circa 40 mg al giorno del Composto 1 al soggetto. In alcune forme esecutive, viene somministrata una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1. Con riferimento al metodo per sopprimere un ormone sessuale in un soggetto, l'ormone sessuale è preferibilmente estradiolo. In aggiunta all'estradiolo, altri ormoni che potranno essere soppressi nel soggetto sono l'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone follicolo stimolante (FSH). Inoltre ancora, sarà possibile sopprimere una elevazione post-ovulatoria di progesterone nel soggetto.

Di conseguenza, rispetto alle forme di dosaggio separate che vengono co-somministrate, la forma di dosaggio orale a combinazione fissa o il prodotto di dosaggio orale a combinazione fissa potrà garantire la corretta somministrazione sia del Composto 1 che del medicamento ormonale sostitutivo. Inoltre, le forme di dosaggio orale della presente divulgazione che contengono il Composto 1 nella quantità di dosaggio desiderata di 40 mg e il medicamento ormonale sostitutivo in una quantità di non più di 5 mg, potranno essere una soluzione per il trattamento a lungo termine di fibromi uterini o endometriosi. In altre forme esecutive, una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1 viene co-somministrata con un medicamento ormonale sostitutivo.

In alcune forme esecutive, le forme di dosaggio orale qui usate sono preparazioni solide (incluso semi-solide) tra cui, ma senza limitazioni, compresse, capsule, pastiglie, pillole, granuli, pellicole a dissoluzione orale, pasticche, gomme e polveri. Preferibilmente, la forma di dosaggio orale è una compressa o una capsula.

A. Medicamento ormonale sostitutivo

Il medicamento ormonale sostitutivo nella forma di dosaggio orale a combinazione fissa può essere un unico componente, ovvero un progestogeno. I progestogeni comprendono, ma senza limitazioni, progesterone e progestine sintetiche, come noretindrone acetato (anche noto come noretisterone acetato o NETA), norgestimato, norgestrel, levonorgestrel, drospirenone, medrossiprogesterone, ciproterone, desogestrel ed etonogestrel. In una forma esecutiva, il medicamento ormonale sostitutivo è NETA.

Il medicamento ormonale sostitutivo ha un estrogeno - l'estradiolo. Un estrogeno comprende, ma senza limitazioni, estrogeni steroidei, come estradiolo, estrone, estriolo, estetrolo, esteri dell'estradiolo, come cipionato, estradiolo valerato, estradiolo acetato ed estradiolo benzoato, etinilestradiolo e derivati, come mestranolo, moxestrol e quinestrol, e altri estrogeni, come metilestradiolo. L'estrogeno nel medicamento ormonale sostitutivo può anche essere un estrogeno non steroideo tra cui, ma senza limitazioni, estrogeni di tipo stilbestrol. Nella forma di dosaggio orale o nel prodotto di dosaggio orale che contiene 40 mg del Composto 1, l'estrogeno può essere presente in una quantità da 0,1 a 2 mg.

Il medicamento ormonale sostitutivo preferito è un estrogeno, un progestogeno o una loro combinazione. In un'altra forma esecutiva preferita, l'estrogeno è estradiolo, e il progesterone è NETA. In altre forme esecutive, l'estrogeno è un equivalente dell'estradiolo.

La specifica dose del medicamento ormonale sostitutivo potrà dipendere dal particolare estrogeno e/o progestogeno usato. Quando il medicamento ormonale sostitutivo nella forma di dosaggio a combinazione fissa è solo una progestina, la quantità del medicamento ormonale sostitutivo potrà essere non più di 5 mg, ad esempio da 0,01 mg a 5 mg. In una forma esecutiva, il medicamento ormonale sostitutivo è presente in una quantità da 0,05 mg a 2,5 mg. In una forma esecutiva della presente divulgazione in cui il prodotto di combinazione a dose fissa è raccomandato per l'uso nel trattamento di fibromi uterini e in cui il medicamento ormonale sostitutivo è solo NETA, NETA può essere presente in una quantità fino a 5 mg.

Quando il medicamento ormonale sostitutivo nella forma di dosaggio a combinazione fissa è una combinazione di un estrogeno con un progestogeno, in una forma esecutiva, la dose fissa di 40 mg del Composto 1 viene co-somministrata con una combinazione di 0,1 - 2 mg di estradiolo e 0,1 - 0,5 mg di NETA. In un'altra forma esecutiva, i 40 mg del Composto 1 vengono co-somministrati con una combinazione di 2 mg di estradiolo e 0,5 mg di NETA. In un'altra forma esecutiva ancora, i 40 mg del Composto 1 vengono co-somministrati con una combinazione di 1,5 mg di estradiolo e 0,5 mg di NETA. In una forma esecutiva preferita, i 40 mg del Composto 1 vengono co-somministrati con una combinazione di 1 mg di estradiolo e 0,5 mg di NETA. In un'altra forma esecutiva, il medicamento ormonale sostitutivo è una combinazione di 0,5 mg di estradiolo e 0,1 mg di NETA. In alcune forme

esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo viene co-somministrato con una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

5 In alcune forme esecutive, l'estradiolo e NETA possono essere somministrati una volta al giorno e per lo stesso periodo del Composto 1. Alla pari del Composto 1, l'estradiolo e NETA possono essere usati per una somministrazione a lungo termine, ad esempio per periodi di giorni consecutivi di 48 settimane o più, per periodi di giorni consecutivi di 76 settimane o più, per periodi di giorni consecutivi di 104 settimane o più, o per periodi di giorni consecutivi di 128 settimane o più.

10 È previsto che, per mitigare o evitare gli effetti collaterali normalmente associati ad un antagonista di GnRH, sarà possibile usare altri ingredienti in aggiunta ai medicinali sostitutivi ormonali citati sopra. Ad esempio, la forma di dosaggio orale potrà essere co-somministrata con un integratore di calcio, calcitonina, un integratore di vitamina D, stronzio o terapie, come bisfosfonati, per minimizzare la perdita di densità minerale ossea che potrà essere causata dall'uso dell'antagonista di GnRH.

15 In forme esecutive per il trattamento di fibromi uterini, tali altri ingredienti possibili potranno comprendere: un modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni (SERM), un modulatore selettivo del recettore per il progesterone (SPRM), un promotore della dopamina, e silibine. In alcune forme esecutive, tanto per fornire esempi comunque non limitativi, il SERM può essere raloxifene, l'SPRM può essere vilaprisan, asoprisnil o ulipristal acetato, e il promotore della dopamina può essere bromocriptina.

20 Un dosaggio di estrogeno di 1 mg potrà essere sufficiente per fornire protezione contro una perdita di densità minerale ossea. Tuttavia, a causa degli effetti cardioprotettivi forniti dagli estrogeni, le pazienti giovani che ricevono una bassa dose di estrogeno, segnatamente una dose di 1 mg di estrogeno, potranno andare incontro ad un rischio cardiovascolare aumentato, specie con una somministrazione a lungo termine del medicamento ormonale sostitutivo. Inoltre, le donne ventenni e trentenni che ricevono dosi di estrogeno di 1 mg per un lungo periodo di tempo potranno rischiare un'insufficienza ovarica prematura a causa dei bassi livelli di estrogeno. Per questi motivi, le donne giovani potranno richiedere un dosaggio di estrogeno di più di 1 mg, e possibilmente fino a 2 mg di estrogeno, per ottenere una
25 protezione contro questi effetti avversi. Per tali pazienti, i medici possono iniziare il dosaggio di estrogeno a 1 mg e

5 aumentare tale dosaggio, possibilmente fino a 2 mg di estrogeno, fintanto che i sintomi del soggetto (ad esempio dolore associato a endometriosi, tra cui dolore pelvico non mestruale, dismenorrea e dispareunia; HMB; dolore associato a fibromi uterini o adenomiosi) non riprendono. Per le donne giovani, più la dose tollerabile di medicamento ormonale sostitutivo è alta, migliore è l'impatto atteso sulla salute delle ossa e del sistema cardiovascolare. I sintomi ipoestrogenici potranno essere perdita di densità minerale ossea, sintomi vasomotori, spossatezza, malessere e mal di testa. Potranno esistere alcune pazienti in cui un medicamento ormonale sostitutivo comprendente fino a 2 mg di estradiolo è più adeguato di un medicamento ormonale sostitutivo comprendente 1 mg o meno di estradiolo nel trattamento di uno o più sintomi ipoestrogenici.

B. Composto 1 o suo sale farmaceuticamente accettabile

10 La combinazione comprende circa 40 mg del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile. Questi metodi prevedono di trattare uno o più di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi; sanguinamento mestruale abbondante; o dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi in una donna in premenopausa. I metodi potranno anche prevedere di mantenere la densità minerale ossea; trattare vampate di calore, sudorazioni notturne o altri sintomi vasomotori; mantenere uno di profilo lipidico o intervallo glicemico, o entrambi; trattare una di atrofia vulvovaginale o secchezza vaginale, o entrambe; trattare spossatezza o malessere; trattare un mal di testa; o potranno anche comprendere un metodo contraccettivo in una donna in premenopausa che viene trattata per uno o più di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi o sanguinamento mestruale abbondante. I metodi potranno inoltre prevedere di ottenere uno stato di amenorrea, prevenire un aborto spontaneo, migliorare la fertilità o trattare un'anemia.

20 Andrà notato che la dose preferita di Composto 1 è 40 mg anziché 10 mg o 20 mg, perché tale dose potrà essere sufficientemente efficace da rispondere alle esigenze della maggior parte delle pazienti potenzialmente bisognose di trattamento. In altre parole, in caso di utilizzo di 10 mg o 20 mg del Composto 1, tali dosi potranno fornire un trattamento soddisfacente solo per una minoranza di pazienti nel trattamento di fibromi uterini o endometriosi, o nel trattamento di altri dei sintomi e delle condizioni descritti sopra. Essendo stato mostrato che il tasso di risposta completa per i fibromi uterini a tali dosi è 21-44%, esso potrà non costituire un trattamento efficace per la maggior parte delle
25 pazienti. Un tasso di risposta completo a tali dosi potrà non costituire un trattamento efficace per la maggior parte delle

pazienti con endometriosi. In alcune forme esecutive, viene somministrata una quantità corrispondente di un sale farmaceutico del Composto 1.

5 In un'altra forma esecutiva, il Composto 1 può essere somministrato come un sottile film a dissoluzione orale che: 1) aderisce all'interno della guancia di una paziente; 2) si dissolve sulla lingua della paziente; o 3) è sublinguale, nel senso che viene messo sotto la lingua della paziente.

In alcune forme esecutive, il rapporto in peso tra il Composto 1 e il medicamento ormonale sostitutivo potrà essere da 10:01 a 10:5 o da 60:0,01 a 60:5. In certe forme esecutive, il rapporto in peso della dose potrà essere da 40:0,01 a 40:5. In alcune forme esecutive, viene somministrata una quantità corrispondente di un sale farmaceutico del Composto 1.

10 A seconda di uno o più dei seguenti: severità dei sintomi, età del soggetto, peso e sensibilità, è possibile alterare la durata e gli intervalli di somministrazione. Tuttavia, per l'uso nel trattamento di fibromi uterini o endometriosi, la dose giornaliera potrà essere una quantità fissa che, con preferenza assoluta, è 40 mg preferibilmente somministrati una volta al giorno. Per l'uso nel trattamento di adenomiosi o sanguinamento mestruale abbondante, la dose giornaliera potrà essere una quantità fissa che, con preferenza assoluta, è 40 mg preferibilmente somministrati una
15 volta al giorno.

C. Eccipienti

Le forme di dosaggio orale potranno essere preparazioni solide (incluso semi-solide) tra cui, ma senza limitazioni, compresse, capsule, pastiglie, pillole, pasticche, gomme, granuli e polveri. Preferibilmente, la forma di dosaggio orale è una compressa o una capsula. La forma di dosaggio orale potrà comprendere il Composto 1 e un
20 eccipiente farmaceuticamente accettabile. In alcune forme esecutive, la forma di dosaggio orale comprende un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1 e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Gli eccipienti essenziali potranno essere una miscela di eccipienti in quantità che ottimizzano l'efficacia della formulazione. I seguenti sono eccipienti principali che comprendono vari eccipienti o sostanze di trasporto organici o inorganici tra cui, ma senza limitazioni, una o più cariche o diluenti, lubrificanti, leganti, tensioattivi, regolatori del pH,
25 dolcificanti, aromi e disintegranti. È possibile la presenza di un rivestimento filmogeno con additivi farmaceutici tra cui,

ma senza limitazioni, uno o più filmogeni, basi di rivestimento, additivi di rivestimento, plastificanti, acidi organici, pigmenti o antiossidanti, agenti di schermatura della luce, adiuvanti di flusso o agenti lucidanti, e coloranti.

5 I diluenti per l'uso nella presente divulgazione comprendono materiali organici e materiali inorganici tra cui, ma senza limitazioni, destrosio, lattosio, mannitolo, D-mannitolo (ad esempio PEARLITOL 50C, PEARLITOL 100SD, PEARLITOL 200SD, PEARLITOL 300 DC e PEARLITOL 400DC), amido sodico, saccarosio, fosfato di calcio, fosfato di calcio anidro, carbonato di calcio precipitato, solfato di calcio, carbonato di calcio, silicato di calcio, sorbitolo, amido di mais, amido di patata, amido di frumento, amido di riso, amido parzialmente pregelatinizzato, amido pregelatinizzato, amido poroso e amido carbonato calcico. In alcune forme esecutive, il diluente è mannitolo.

10 I diluenti o le cariche per l'uso nella presente divulgazione potranno comprendere materiali organici e materiali inorganici tra cui, ma senza limitazioni, idrossipropilcellulosa, cellulosa cristallina (ad esempio CEOLUS KG-802 (grado: KG-802) e CEOLUS PH-302 (grado: PH-302)), cellulosa cristallina (particelle), cellulosa cristallina (particelle fini), cellulosa microcristallina, idrossipropilmetilcellulosa (ad esempio ipromellosa 2910), amido, gelatina, saccarosio, destrina, lattosio, povidone (polivinilpirrolidone), copolividone, acacia, sodio alginato e carbossimetilcellulosa. In alcune forme esecutive, il diluente è D-mannitolo. In alcune forme esecutive, il diluente è cellulosa microcristallina. In
15 alcune forme esecutive, il diluente è lattosio.

I leganti per l'uso nella presente divulgazione comprendono, ma senza limitazioni, idrossipropilcellulosa, cellulosa cristallina (ad esempio CEOLUS KG-802 (grado: KG-802) e CEOLUS PH-302 (grado: PH-302)), cellulosa cristallina (particelle), cellulosa cristallina (particelle fini), cellulosa microcristallina, idrossipropilmetilcellulosa (ad esempio ipromellosa 2910), amido, gelatina, saccarosio, destrina, lattosio, povidone (polivinilpirrolidone) e
20 copolividone. Le gomme naturali e sintetiche che possono essere usate come leganti comprendono, ma senza limitazioni, acacia, sodio alginato e carbossimetilcellulosa. In alcune forme esecutive, il legante è idrossipropilmetilcellulosa. In alcune forme esecutive, il legante è idrossipropilcellulosa.

I disintegranti per l'uso nella presente divulgazione comprendono, ma senza limitazioni, polimeri reticolati, come polivinilpirrolidone reticolato (crospovidone), carbossimetilcellulosa sodica reticolata (croscarmellosa sodica),
25 carmellosa sodica reticolata, cellulosa microcristallina, carbossimetilcellulosa, carbossimetilcellulosa calcica,

carbrossimetil amido sodico e amido glicolato sodico. Ulteriori disintegranti per l'uso nella presente divulgazione comprendono, ma senza limitazioni, amido di mais, carbrossimetil amido sodico, idrossipropilcellulosa a basso livello di sostituzione (L-HPC), idrossipropil amido e metasilicato di magnesio e alluminio. In alcune forme esecutive, il disintegrante è amido glicolato sodico. In alcune forme esecutive, il disintegrante è carbrossimetilcellulosa sodica reticolata.

I lubrificanti per l'uso nella presente divulgazione comprendono, ma senza limitazioni, magnesio stearato; acido stearico; sodio stearil fumarato; trietil citrato; lubrificanti inorganici, segnatamente talco, silice colloidale e diossido di silicio fumato; lubrificanti polimerici, come polietilenglicole, PEG 4000 e PEG 6000; oli minerali; e oli vegetali idrogenati. Tuttavia, è possibile impiegare altri composti, come acidi grassi e loro sali metallici, esteri di acidi grassi e loro sali, cere organiche, polimeri e sostanze inorganiche. Gli acidi grassi utili comprendono, ma senza limitazioni, acido laurico, acido palmitico e acido stearico. I sali metallici utili comprendono, ma senza limitazioni, quelli di calcio, magnesio e zinco. Gli esteri di acidi grassi utili comprendono, ma senza limitazioni, esteri di gliceridi, come gliceril monostearato, gliceril tribeenato, gliceril palmitostearato e gliceril dibeenato. Gli esteri di zuccheri utili comprendono, ma senza limitazioni, esteri di saccarosio di acidi grassi, sorbitano monostearato e saccarosio monopalmitato. I loro sali utili comprendono, ma senza limitazioni, sodio oleato, sodio benzoato, sodio acetato, magnesio lauril solfato e sodio lauril solfato. In alcune forme esecutive, i lubrificanti comprendono magnesio stearato, calcio stearato, talco e silice colloidale. In alcune forme esecutive, il lubrificante è magnesio stearato. Nel presente contesto, il polietilenglicole è un termine generico per composti rappresentati dalla formula $H(OCH_2CH_2)_nOH$ in cui n è un numero naturale (un composto in cui n è non meno di 2000 è talvolta identificato come polietilenossido).

Esempi di coloranti usati nelle formulazioni della divulgazione comprendono, ma senza limitazioni, coloranti alimentari, come colorante alimentare giallo n° 5, colorante alimentare rosso n° 2, colorante alimentare blu n° 2 e simili, coloranti alimentari di tipo lago, ossido ferrico rosso e ossido ferrico giallo.

Esempi di regolatori del pH usati nelle formulazioni della divulgazione comprendono, ma senza limitazioni, acido citrico o un suo sale, acido fosforico o un suo sale, acido carbonico o un suo sale, acido tartarico o un suo sale, acido fumarico o un suo sale, acido acetico o un suo sale, e un amminoacido o un suo sale.

Esempi di tensioattivi usati nelle formulazioni della divulgazione comprendono, ma senza limitazioni, sodio lauril solfato, polisorbato 80, poliossietilene (160) e poliossipropilene (30) glicole.

Esempi di dolcificanti usati nelle formulazioni della divulgazione comprendono aspartame (denominazione commerciale), acesulfame potassico, sucralosio, taumatina, saccarina sodica e glicirrizinato dipotassico.

5 Esempi degli aromi usati nelle formulazioni della divulgazione comprendono mentolo, olio di menta piperita, olio di limone e vanillina.

In alcune forme esecutive, i pigmenti per l'uso nel presente contesto comprendono, ma senza limitazioni, diossido di titanio.

10 In alcune forme esecutive, il filmogeno/la base di rivestimento filmogeno è una base di rivestimento a base di zucchero. Le basi di rivestimento a base di zucchero per l'uso nel presente contesto comprendono, ma senza limitazioni, saccarosio in combinazione con uno o più di talco, carbonato di calcio precipitato, gelatina, gomma arabica, pullulano o cera carnauba.

15 In alcune forme esecutive, il filmogeno/la base di rivestimento filmogeno è una base di rivestimento filmogeno idrosolubile. Le basi di rivestimento filmogeno idrosolubile per l'uso nel presente contesto comprendono, ma senza limitazioni, polimeri di cellulosa, come idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetil-cellulosa (ad esempio ipromellosa 2910, TC-5), idrossietilcellulosa, metilidrossietilcellulosa e simili; polimeri sintetici, come polivinil acetaldietilamminoacetato, copolimero di amminoalchilmetacrilato E, polivinilpirrolidone e simili; e polisaccaridi, come pullulano e simili. In alcune forme esecutive, la base di rivestimento filmogeno idrosolubile è idrossipropilmetilcellulosa (ad esempio ipromellosa 2910, TC-5). In alcune forme esecutive, il filmogeno/la base di rivestimento filmogeno è idrossipropilmetilcellulosa (HPMC). In alcune forme esecutive, l'idrossipropilmetilcellulosa è ipromellosa 2910.

20 In alcune forme esecutive, il filmogeno/la base di rivestimento filmogeno comprende polimeri di cellulosa, come idrossipropilmetilcellulosa ftalato, etilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa acetato-succinato, carbossimetiletilcellulosa, cellulosa acetato-ftalato e simili; polimeri di acido acrilico, come copolimero di acido metacrilico L, copolimero di acido metacrilico LD, copolimero di acido metacrilico S, copolimero di

amminoalchilmetacrilato RS, copolimero di etil acrilato-metil metacrilato in sospensione e simili; e sostanze di origine naturale, come gommalacca e simili.

In alcune forme esecutive, l'adiuvante di flusso/agente lucidante è cera carnauba.

5 In alcune forme esecutive, i coloranti per l'uso nel presente contesto comprendono, ma senza limitazioni, ossido ferrico. In alcune forme esecutive, il colorante è ossido ferrico rosso. In alcune forme esecutive, il colorante è ossido ferrico giallo. In alcune forme esecutive, il colorante è una combinazione di ossido ferrico giallo e ossido ferrico rosso.

In alcune forme esecutive, i plastificanti per l'uso nel presente contesto comprendono, ma senza limitazioni, polietilenglicole (ad esempio macrogol 6000), trietil citrato, olio di ricino, polisorbati e simili.

10 In alcune forme esecutive, gli acidi organici per l'uso nel presente contesto comprendono, ma senza limitazioni, acido citrico, acido tartarico, acido malico, acido ascorbico e simili.

15 In alcune forme esecutive, le formulazioni orali della divulgazione comprendono almeno un eccipiente che migliora la stabilità e, allo stesso tempo, mantiene la capacità di carico. Le formulazioni orali fornite da questa divulgazione che comprendono amido glicolato sodico potranno avere una stabilità migliorata e una maggiore capacità di carico del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile.

20 Per le compresse di varie dosi di Composto 1, la formulazione potrà essere eseguita in maniera dose-proporzionale. In altre parole, il rapporto in peso tra tutti gli eccipienti e il Composto 1 nella forma di dosaggio è lo stesso per ciascuna delle dosi (ad esempio, una dose di 10 mg contiene 50 mg di un primo eccipiente e 1 mg di un secondo eccipiente, e una dose di 20 mg contiene 100 mg del primo eccipiente e 2 mg del secondo eccipiente). In una forma esecutiva, la formulazione di compresse contenenti da 10 mg a 60 mg di Composto 1 può essere eseguita in maniera dose-proporzionale ad una compressa ad alta biodisponibilità da 40 mg. In alcune forme esecutive, la preparazione di compresse comprendenti una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1 può essere eseguita in maniera dose-proporzionale.

D. Formulazioni illustrative

In una forma esecutiva per il trattamento di fibromi uterini o endometriosi, è possibile usare una forma di dosaggio orale illustrativa in una quantità che comprende circa 40 mg del Composto 1. In una forma esecutiva per il trattamento di adenomiosi o sanguinamento mestruale abbondante, è possibile usare una forma di dosaggio orale illustrativa in una quantità che comprende circa 40 mg del Composto 1. In certe forme esecutive, viene usata una
5 quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile. Inoltre, la forma di dosaggio orale può ulteriormente comprendere: da 30,5 mg a 183 mg di mannitolo (incluso D-mannitolo); da 10 mg a 60 mg di cellulosa microcristallina; da 1,5 mg a 9 mg di idrossipropilcellulosa; da 2,5 mg a 15 mg di croscarmellosa sodica; da 0,5 mg a 3 mg di magnesio stearato; da 1,78 mg a 10,68 mg di ipromellosa 2910; da 0,2 mg a 1,2 mg di diossido di titanio; e, opzionalmente, da 0,02 mg a 0,12 mg di ossido ferrico. L'acqua viene rimossa durante la lavorazione.

10 In una forma esecutiva, una forma di dosaggio orale illustrativa comprende: 17,54% in peso di Composto 1; 53,51% in peso di mannitolo; 17,54% in peso di cellulosa microcristallina; 2,63% in peso di idrossipropilcellulosa; 4,39% in peso di croscarmellosa sodica; 0,88% in peso di magnesio stearato; 3,12% in peso di ipromellosa 2910; 0,35% in peso di diossido di titanio; e 0,04% in peso di ossido ferrico.

15 In un'altra forma esecutiva per il trattamento di fibromi uterini o endometriosi, questa divulgazione fornisce una forma di dosaggio orale preferita per tale trattamento. In un'altra forma esecutiva ancora per il trattamento di adenomiosi o sanguinamento mestruale abbondante, questa divulgazione fornisce una forma di dosaggio orale preferita per tale trattamento. La forma di dosaggio orale fornita da questa divulgazione potrà essere in una quantità che comprende circa 40 mg del Composto 1. Inoltre, la forma di dosaggio orale può ulteriormente comprendere: da 12,75 mg a 76,5 mg di mannitolo (incluso D-mannitolo); da 1,25 mg a 7,5 mg di amido glicolato sodico (tipo A); da 0,75 mg
20 a 4,5 mg di idrossipropilcellulosa; da 0,25 mg a 1,5 mg di magnesio stearato; da 0,89 mg a 5,34 mg di ipromellosa 2910; da 0,1 mg a 0,6 mg di diossido di titanio; opzionalmente, da 0,01 mg a 0,06 mg di ossido ferrico; e una quantità sufficiente di cera carnauba. L'acqua potrà essere rimossa durante la lavorazione.

In una forma esecutiva, una forma di dosaggio orale fornita da questa divulgazione comprende: 38,46% in peso di Composto 1; 49,04% in peso di mannitolo; 4,81% in peso di amido glicolato sodico; 2,88% in peso di

idrossipropilcellulosa; 0,96% in peso di magnesio stearato; 3,42% in peso di ipromellosa 2910; 0,38% in peso di diossido di titanio; 0,04% in peso di ossido ferrico; e una quantità sufficiente di cera carnauba.

5 Una forma di dosaggio orale illustrativa comprende: 10 mg di Composto 1, 30,5 mg di mannitolo (incluso D-mannitolo), 10 mg di cellulosa microcristallina, 1,5 mg di idrossipropilcellulosa, 2,5 mg di croscarmellosa sodica, 0,5 mg di magnesio stearato, 1,78 mg di ipromellosa 2910, 0,2 mg di diossido di titanio e, opzionalmente, 0,02 mg di ossido ferrico. L'acqua potrà essere rimossa durante la lavorazione di questa forma di dosaggio orale illustrativa.

10 In un'altra forma esecutiva, una forma di dosaggio orale comprende: 40 mg di Composto 1, 122 mg di mannitolo (incluso D-mannitolo) (carica/diluente), 40 mg di cellulosa microcristallina (carica/diluente), 6 mg di idrossipropilcellulosa (legante), 10 mg di croscarmellosa sodica (disintegrante), 2 mg di magnesio stearato (lubrificante), 7,12 mg di ipromellosa 2910 (agente di rivestimento filmogeno), 0,8 mg di diossido di titanio (pigmento) e, opzionalmente, 0,08 mg di ossido ferrico (colorante). L'acqua potrà essere rimossa durante la lavorazione.

15 Ancora un'altra forma di dosaggio illustrativa comprende: 10 mg di Composto 1, 12,75 mg di mannitolo (incluso D-mannitolo), 1,25 mg di amido glicolato sodico (tipo A), 0,75 mg di idrossipropil-cellulosa, 0,25 mg di magnesio stearato, 0,89 mg di ipromellosa 2910, 0,1 mg di diossido di titanio, opzionalmente 0,01 mg di ossido ferrico, e una quantità sufficiente di cera carnauba. L'acqua potrà essere rimossa durante la lavorazione.

20 Ancora un'altra forma di dosaggio orale preferita ancora comprende: 40 mg di Composto 1, 51 mg di mannitolo (incluso D-mannitolo) (carica/diluente), 5 mg di amido glicolato sodico (tipo A) (disintegrante), 3 mg di idrossipropilcellulosa (legante), 1 mg di magnesio stearato (lubrificante), 3,56 mg di ipromellosa 2910 (agente di rivestimento filmogeno), 0,4 mg di diossido di titanio (pigmento), opzionalmente 0,04 mg di ossido ferrico (colorante), e una quantità sufficiente di cera carnauba (adiuvante di flusso/agente lucidante per compresse). L'acqua potrà essere rimossa durante la lavorazione.

25 Ancora un'altra forma di dosaggio orale illustrativa fornita da questa divulgazione comprende: 10 mg di Composto 1; 12,75 mg di mannitolo; 1,25 mg di amido glicolato sodico; 0,75 mg di idrossipropilcellulosa; 0,25 mg di magnesio stearato; 0,89 mg di ipromellosa 2910; 0,1 mg di diossido di titanio; 0,01 mg di ossido ferrico; e una quantità sufficiente di cera carnauba. L'acqua potrà essere rimossa durante la lavorazione.

Un'altra forma di dosaggio orale preferita fornita da questa divulgazione comprende: 40 mg di Composto 1; 51 mg di mannitolo (carica/diluyente); 5 mg di amido glicolato sodico (disintegrante); 3 mg di idrossipropilcellulosa (legante); 1 mg di magnesio stearato (lubrificante); 3,56 mg di ipromellosa 2910 (agente di rivestimento filmogeno); 0,4 mg di diossido di titanio (pigmento); 0,04 mg di ossido ferrico (colorante); e una quantità sufficiente di cera carnauba (adiuvante di flusso/agente lucidante per compresse). Il solvente (come l'acqua) potrà essere rimosso durante la lavorazione.

Una qualsiasi delle forme di dosaggio orale illustrative potrà essere usata in uno qualsiasi dei metodi qui forniti. Questi metodi potranno prevedere di trattare uno o più di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi; sanguinamento mestruale abbondante; o dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi in una donna in premenopausa. I metodi potranno anche prevedere di mantenere la densità minerale ossea; trattare vampate di calore, sudorazioni notturne o altri sintomi vasomotori; mantenere uno di profilo lipidico o intervallo glicemico, o entrambi; trattare una di atrofia vulvovaginale o secchezza vaginale, o entrambe; trattare spossatezza o malessere; trattare un mal di testa; o potranno anche comprendere un metodo contraccettivo in una donna in premenopausa che viene trattata per uno o più di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi o sanguinamento mestruale abbondante. I metodi potranno inoltre prevedere di ottenere uno stato di amenorrea, prevenire un aborto spontaneo, migliorare la fertilità o trattare un'anemia.

È stato riscontrato che, per il trattamento di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi o sanguinamento mestruale abbondante, le forme di dosaggio orale di sopra fornite da questa divulgazione che comprendono amido glicolato sodico migliorano la stabilità alla conservazione e forniscono una maggiore capacità di carico del Composto 1 o di un suo farmaco farmaceuticamente accettabile sale, permettendo così di usare il Composto 1 a livelli di dosaggio bassi, nell'ordine di 40 mg. In alcune forme esecutive, viene usata una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1. Questa maggiore capacità di carico permette di usare una forma di dosaggio più piccola e potrà migliorare la compliance al dosaggio.

Benché il Composto 1 possa essere somministrato in una quantità di 10 mg, 20 mg, 40 mg o 60 mg al giorno, esso viene preferibilmente somministrato a 40 mg. Inoltre, la base eccipiente potrà ottimizzare la stabilità nella

composizione, e la quantità di Composto 1 di 40 mg potrà mantenere una dose efficace per il trattamento dei sintomi dei fibromi uterini. In alcune forme esecutive, viene somministrata una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

E. Confezione di dosaggio

5 La presente divulgazione fornisce confezioni di dosaggio che comprendono una formulazione orale comprendente il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La presente divulgazione fornisce anche confezioni di dosaggio che comprendono una formulazione orale comprendente il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e una formulazione orale comprendente un medicamento ormonale sostitutivo. In alcune forme esecutive, la confezione di dosaggio comprende una singola formulazione orale comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo. In altre forme esecutive, la confezione di dosaggio comprende formulazioni orali separate, ad esempio una formulazione orale comprendente il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e una formulazione orale separata comprendente il medicamento ormonale sostitutivo. La confezione di dosaggio potrà comprendere una qualsiasi delle formulazioni illustrative qui descritte.

15 In certe forme esecutive, la confezione di dosaggio viene usata per il trattamento di endometriosi; fibromi uterini; adenomiosi; sanguinamento mestruale abbondante; dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi; o uno o più altri sintomi associati a endometriosi, fibromi uterini, adenomiosi; o uno o più effetti collaterali della somministrazione di un antagonista di GnRH. In alcune forme esecutive, la confezione di dosaggio comprende due o più formulazioni orali, in cui almeno una formulazione orale ha un colore, una forma e/o una dimensione differente rispetto ad almeno un'altra formulazione orale.

20 In alcune forme esecutive, la confezione di dosaggio fornita da questa divulgazione comprende: una formulazione orale comprendente eccipienti e circa 40 mg di Composto 1, o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile; e una formulazione orale comprendente da 0,5 mg a 2 mg di estradiolo e da 0,01 mg a 5 mg di una progestina. In certe forme esecutive, le formulazioni orali sono nella stessa formulazione mentre, in altre forme esecutive, le formulazioni orali sono due o più formulazioni separate.

In alcune forme esecutive, la confezione di dosaggio fornita da questa divulgazione comprende: una formulazione orale comprendente eccipienti e circa 40 mg di Composto 1, o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile.

5 In certe di tali forme esecutive, le una o più formulazioni comprendono indipendentemente eccipienti, come uno o più diluenti, uno o più leganti, uno o più disintegranti, uno o più lubrificanti, o loro combinazioni. In certe di tali forme esecutive, il diluente comprende mannitolo, il legante comprende idrossipropilcellulosa, il disintegrante comprende amido glicolato sodico, e il lubrificante comprende idrossipropilcellulosa. In alcune forme esecutive, le una o più formulazioni orali comprendono inoltre indipendentemente uno o più filmogeni/basi di rivestimento filmogeno, uno o più pigmenti, uno o più coloranti, uno o più adiuvanti di flusso/agenti lucidanti, o loro combinazioni. In certe di 10 tali forme esecutive, il filmogeno/la base di rivestimento filmogeno comprende ipromellosa 2910, il pigmento comprende diossido di titanio, il colorante comprende ossido ferrico, e l'adiuvante di flusso/agente lucidante comprende cera carnauba.

In certi aspetti della divulgazione, le una o più formulazioni orali nella confezione di dosaggio comprendono almeno un eccipiente che migliora la stabilità e, allo stesso tempo, mantiene la capacità di carico. In alcune forme 15 esecutive, la formulazione orale nella confezione di dosaggio della divulgazione comprende amido glicolato sodico per migliorare la stabilità e la capacità di carico del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile nella formulazione di dosaggio orale.

In alcune forme esecutive, le una o più formulazioni orali della confezione di dosaggio della divulgazione comprendono una o più compresse. In alcune forme esecutive, le una o più formulazioni orali della confezione di 20 dosaggio della divulgazione hanno un profilo di rilascio immediato.

IX. Posologia di somministrazione

La modalità di somministrazione per il Composto 1 e il medicamento ormonale sostitutivo non sono particolarmente limitate, a condizione che il composto di questa divulgazione e il medicamento ormonale sostitutivo vengano somministrati per via orale in combinazione o co-somministrati. In alcune forme esecutive, una modalità di 25 somministrazione può essere, ad esempio, (1) la somministrazione di una singola formulazione ottenuta formulando il

Composto 1 e il medicamento ormonale sostitutivo, (2) la somministrazione simultanea, attraverso la stessa via, di due formulazioni ottenute formulando il Composto 1 e un medicamento ormonale sostitutivo separatamente, e (3) la somministrazione sequenziale e intermittente, attraverso la stessa via, di due formulazioni ottenute formulando il Composto 1 e un medicamento ormonale sostitutivo separatamente. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo viene co-somministrato con un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1. La co-somministrazione delle forme di dosaggio separate potrà prevedere di somministrarle allo stesso tempo o in tempi ravvicinati, ad esempio potrà prevedere di somministrare le forme di dosaggio separate entro 30 min. o meno l'una dall'altra, entro 20 min. o meno l'una dall'altra, entro 15 min. o meno l'una dall'altra, entro 10 min. o meno l'una dall'altra, o entro 5 min. o meno l'una dall'altra.

10 In certe forme esecutive, il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene somministrato una volta al giorno in assenza di un medicamento ormonale sostitutivo per un periodo di tempo, prima di iniziare la somministrazione di una combinazione comprendente il Composto 1, o suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo.

15 Una combinazione comprendente il Composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un medicamento ormonale sostitutivo secondo uno qualsiasi dei metodi sopra descritti potrà essere somministrata una volta al giorno preprandiale. Ad esempio, la combinazione potrà essere somministrata almeno 1 ora prima di mangiare o almeno 2 ore dopo mangiato. In alcune forme esecutive, la combinazione viene somministrata almeno 30 minuti prima di mangiare o mentre il soggetto è a digiuno.

20 In alcune forme esecutive, i metodi qui forniti non prevedono di somministrare il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile (da solo o in combinazione con un medicamento ormonale sostitutivo) entro 6 ore dalla somministrazione di un inibitore della glicoproteina P (P-gp), un induttore di CYP3A o un induttore di P-gp, o qualsiasi loro combinazione. P-gp media l'esportazione dei farmaci da certe cellule, come quelle situate in intestino tenue, barriera ematoencefalica, epatociti e tubulo prossimale del rene. P-gp potrà essere influenzata dagli induttori o inibitori di P-gp che, rispettivamente, compromettono l'assorbimento o l'efflusso P-gp-mediato o potenziano l'attività di P-gp. 25 CYP3A è una sottofamiglia di monoossigenasi che potrebbero essere coinvolte nel metabolismo dei farmaci. Gli

induttori di P-gp o CYP3A potranno comprendere carbamazepina, rifampina, erba di San Giovanni, bosentan, efavirenz, mitotano, modafinil o nafcillina. Gli inibitori di P-gp potranno comprendere amiodarone, azitromicina, captopril, carvedilolo, claritromicina, conivaptan, ciclosporina, diltiazem, dronedarone, eliglustat, eritromicina, felodipina, itraconazolo, ketoconazolo, lapatinib, lopinavir/ritonavir, propafenone, quercetina, chinidina, reserpina, ranolazina, saquinavir, telaprevir, tipranavir, ticagrelor, tacrolimus e verapamil. Una discussione sul sistema di trasporto di P-gp potrà essere trovata in J. D. Wesslery et al., JACC (2013) 61(25): 2495-502. In alcune forme esecutive, il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene somministrato non meno di 6 ore, non meno di 8 ore, non meno di 10 ore o non meno di 12 ore prima di un inibitore di P-gp, un induttore di CYP3A o un induttore di P-gp, o qualsiasi loro combinazione. In alcune forme esecutive, il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene somministrato non meno di 6 ore, non meno di 8 ore, non meno di 10 ore o non meno di 12 ore dopo un inibitore di P-gp, un induttore di CYP3A o un induttore di P-gp, o qualsiasi loro combinazione. In certe forme esecutive, ad esempio all'inizio di un trattamento che prevede di somministrare il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene somministrato non meno di 16 ore, non meno di 20 ore o non meno di 24 ore prima della somministrazione di un inibitore di P-gp, un induttore di CYP3A o un induttore di P-gp, o qualsiasi loro combinazione. In altre forme esecutive, ad esempio all'inizio di un trattamento che prevede di somministrare il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile viene somministrato non meno di 16 ore, non meno di 20 ore o non meno di 24 ore dopo la somministrazione di un inibitore di P-gp, un induttore di CYP3A o un induttore di P-gp, o qualsiasi loro combinazione.

In alcune forme esecutive, la combinazione comprendente il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e un medicamento ormonale sostitutivo viene somministrata una volta al giorno per via orale per almeno 4 settimane consecutive, almeno 8 settimane consecutive, almeno 12 settimane consecutive, almeno 16 settimane consecutive, almeno 20 settimane consecutive, o almeno 24 settimane consecutive, almeno 36 settimane consecutive, almeno 48 settimane consecutive, almeno 72 settimane consecutive o almeno 96 settimane consecutive. In alcune forme esecutive, la combinazione viene somministrata per via orale con cadenza giornaliera per almeno 4 settimane

consecutive e fino a 24 settimane consecutive. La combinazione potrà essere somministrata come una singola forma di dosaggio o come due forme di dosaggio separate che vengono co-somministrate.

5 La somministrazione giornaliera per un periodo di tempo prolungato, ad esempio per periodi di giorni consecutivi di 48 settimane o più, per periodi di giorni consecutivi di 52 settimane o più, per periodi di giorni consecutivi di 76 settimane o più, per periodi di giorni consecutivi di 104 settimane o più o per periodi di giorni consecutivi di 128 settimane o più, permetterà di implementare una terapia a lungo termine.

10 Quando una forma di dosaggio orale viene somministrata ad un soggetto, il periodo di somministrazione giornaliera può variare. La somministrazione giornaliera potrà avvenire per 7 giorni consecutivi, per 14 giorni consecutivi, per 28 giorni consecutivi, per 56 giorni consecutivi, per 84 giorni consecutivi o per 168 giorni consecutivi. Periodi di somministrazione giornaliera più lunghi potranno comprendere periodi di giorni consecutivi di almeno 48 settimane che potranno essere periodi di giorni consecutivi articolati in almeno due periodi di 24 settimane separati. Altri periodi di somministrazione più lunghi potranno comprendere periodi di giorni consecutivi di 48 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di 76 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di 104 settimane o più, o periodi di giorni consecutivi di 128 settimane o più. In alcune forme esecutive, il periodo di somministrazione giornaliera è da
15 almeno 24 settimane a non più a 48 settimane. In una forma esecutiva, la somministrazione è cronica, ad esempio non limitata ad un periodo di trattamento.

20 In alcune forme esecutive, per una somministrazione a lungo termine, la prima e la seconda forma di dosaggio orale vengono somministrate per: periodi di giorni consecutivi di 48 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di 76 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di 104 settimane o più, o periodi di giorni consecutivi di 128 settimane o più. In alcune forme esecutive, la prima forma di dosaggio orale è una compressa o una capsula, e la seconda forma di dosaggio orale è una compressa o una capsula.

25 In alcune forme esecutive, questa terapia può potenzialmente mettere una donna nella condizione di evitare un intervento chirurgico che può comportare complicanze postoperatorie o complicanze correlate ad una gravidanza futura, o addirittura precludere la possibilità di una gravidanza futura. In particolare, a differenza delle terapie a base di agonisti di GnRH attualmente approvate, la forma di dosaggio orale a combinazione fissa, che potrà essere una singola pillola

giornaliera contenente sia il Composto 1 che un estrogeno e un progestogeno a bassa dose, può essere usata più a lungo termine. Questa bassa dose potrà essere usata per minimizzare non solo la perdita di densità minerale ossea in uno stato ipoestrogenico, ma anche altri sintomi ipoestrogenici, come le vampate di calore, che comunemente sono associati agli agonisti e antagonisti di GnRH.

5 In alcune forme esecutive, ad esempio, i periodi di trattamento per trattare l'endometriosi in un soggetto, ridurre un dolore associato a endometriosi in un soggetto, tra cui dolore pelvico non mestruale, dismenorrea e
dispareunia, ridurre un sanguinamento mestruale associato a endometriosi in un soggetto, sopprimere un ormone
sessuale in un soggetto, ridurre una perdita di densità minerale ossea in un soggetto causata dalla somministrazione di
un antagonista di GnRH ad un soggetto, ridurre sintomi vasomotori o vampate di calore in un soggetto; e ridurre
10 sintomi di una libido diminuita in un soggetto, possono ad esempio essere periodi di giorni consecutivi di 48 settimane
o più, periodi di giorni consecutivi di 76 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di 104 settimane o più, o periodi
di giorni consecutivi di 128 settimane o più.

In alcune forme esecutive, la combinazione viene somministrata con cadenza giornaliera per 24 settimane
consecutive o più, per 48 settimane consecutive o più, o per 96 settimane consecutive o più. In alcune forme esecutive,
15 la combinazione viene somministrata per: periodi di giorni consecutivi di 48 settimane o più, periodi di giorni
consecutivi di 52 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di 76 settimane o più, periodi di giorni consecutivi di
104 settimane o più, o periodi di giorni consecutivi di 128 settimane o più.

X. Parametri farmacocinetici

In alcune forme esecutive, la formulazione, il tipo di eccipienti selezionati e gli specifici eccipienti potranno
20 influenzare positivamente o negativamente la biodisponibilità e il profilo farmacocinetico (PK) o parametri
farmacocinetici, come la concentrazione plasmatica massima media (C_{max}), il tempo medio alla concentrazione
plasmatica massima (T_{max}) e l'area media sottesa dalla curva (AUC) della concentrazione plasmatica nel tempo dopo la
somministrazione orale. La sicurezza e l'efficacia del Composto 1 in una forma di dosaggio orale potranno dipendere
dal fatto che questi parametri PK ricadano nell'intervallo appropriato. Pertanto, in alcune forme esecutive, il tipo e le
25 specifiche degli eccipienti vengono selezionati con accuratezza per ottenere i parametri PK bersaglio per il Composto 1.

In alcune forme esecutive, la combinazione usata nei metodi discussi sopra comprende un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1, e la sicurezza e l'efficacia del sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1 in una forma di dosaggio orale dipende dal fatto che i parametri farmacocinetici ricadano nell'intervallo appropriato. In alcune forme esecutive, i parametri farmacocinetici possono essere determinati in soggetti sani dopo la somministrazione di dosi singole o ripetute (una volta al giorno fino al raggiungimento dello stato stazionario farmacocinetico, almeno fino a 5 emivite). L'effetto del cibo o dei pasti potrà essere determinato, ad esempio, dopo la somministrazione di una singola dose, in cui la farmacocinetica del Composto 1 prima/durante/dopo un pasto viene confrontata con la somministrazione nello stato a digiuno (ad esempio senza cibo per almeno 8 ore prima del dosaggio e 4 ore dopo il dosaggio). In alcune forme esecutive, dopo la somministrazione del Composto 1, è previsto di prelevare campioni di sangue a intervalli pre-specificati, raccogliere il plasma, e determinare la concentrazione del Composto 1 usando metodi analitici, come la cromatografia liquida ad alto rendimento con spettrometria di massa tandem. I parametri farmacocinetici (come C_{max} , AUC ed emivita) potranno essere determinati dai dati della concentrazione plasmatica nel tempo per ogni singolo soggetto usando metodi di analisi non compartimentale implementati in software come Phoenix[®] WinNonlin[®]. Questi parametri potranno essere poi riepilogati o confrontati usando metodi statistici.

Il profilo farmacocinetico del Composto 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile potrà o non essere influenzato dal consumo di cibo. In un'altra forma esecutiva, in base alle relazioni dose-risposta (esposizione-risposta) e/o alle relazioni farmacocinetica/farmacodinamica per il Composto 1 in studi umani, sarà possibile mostrare che le differenze in termini di valori medi di C_{max} e AUC plasmatica per il Composto 1 o un suo sale farmaceuticamente accettabile tra la somministrazione a stomaco pieno e la somministrazione a digiuno di una forma esecutiva di una forma di dosaggio orale a combinazione fissa avente il Composto 1 in una quantità di 40 mg (o un quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile) e un medicamento ormonale sostitutivo in una formulazione a rilascio immediato, sono clinicamente significative.

In alcune forme esecutive, somministrando per via orale il Composto 1 in una quantità di 40 mg e un medicamento ormonale sostitutivo in una formulazione a rilascio immediato in uno stato a digiuno, ovvero almeno 2 ore dopo un pasto e non meno di 30 minuti prima del pasto successivo, la $T_{1/2}$ plasmatica media per il Composto 1 potrà

essere tra circa 37 ore e circa 42 ore. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo viene somministrato con una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

5 La somministrazione preprandiale potrà dare luogo a diversi benefici. Ad esempio, la C_{max} media potrà essere più alta con la somministrazione preprandiale che non con la somministrazione postprandiale. Inoltre, l' $AUC_{(0-tau)}$ plasmatica media potrà essere più alta con la somministrazione preprandiale che non con la somministrazione postprandiale.

10 In una forma esecutiva di questa divulgazione, viene fornito un metodo di trattamento di fibromi uterini che prevede di somministrare al soggetto, una volta al giorno per un periodo di trattamento di 2 settimane consecutive o più, circa 40 mg al giorno del Composto 1 in maniera tale che l'emivita plasmatica media ($T_{1/2}$) misurata al termine del trattamento sia almeno 18 ore. In una forma esecutiva di questa divulgazione, viene fornito un metodo di trattamento di endometriosi, fibromi uterini o sanguinamento mestruale abbondante che prevede di somministrare al soggetto, una volta al giorno per un periodo di trattamento di 2 settimane consecutive o più, circa 40 mg al giorno del Composto 1 in maniera tale che l'emivita plasmatica media ($T_{1/2}$) misurata al termine del trattamento sia almeno 18 ore. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo viene co-somministrato con una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

15 In alcune forme esecutive, per il trattamento di fibromi uterini, il Composto 1 viene preferibilmente somministrato per via orale in formulazione con eccipienti farmaceuticamente accettabili. In alcune forme esecutive, la dose orale è nella forma di una preparazione solida. Inoltre, in alcune forme esecutive, la forma di dosaggio orale ha preferibilmente un profilo di rilascio immediato. Tuttavia, la forma di dosaggio orale può avere altri profili di rilascio tra cui, ad esempio, un rilascio sostenuto, un rilascio controllato, un rilascio ritardato, un rilascio prolungato e simili. Le forme di dosaggio a rilascio immediato potranno comprendere quelle forme in cui $\geq 85\%$ della quantità dichiarata si dissolve entro 30 minuti. In particolare, per i prodotti a rilascio immediato, la velocità di rilascio del farmaco e/o l'assorbimento del farmaco non vengono ritardi né in maniera apprezzabile e né in maniera intenzionale a causa dell'impiego di metodi galenici. In alcune forme esecutive, la forma di dosaggio orale comprende un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

In alcune forme esecutive, il Composto 1 è formulato per ottenere livelli di farmaco nel plasma che sono efficaci per il trattamento con una bassa dose del Composto 1. In una forma esecutiva, l'assunzione preprandiale di una singola forma di dosaggio a combinazione fissa con formulazione ad alta biodisponibilità che comprende il Composto 1 a 40 mg e un medicamento ormonale sostitutivo fornisce una concentrazione nel plasma sanguigno di almeno circa 7,56 ng/mL 1 ora dopo la somministrazione della dose. In alcune forme esecutive, tale forma di dosaggio fornisce una concentrazione mediana nel plasma sanguigno di circa 16,2 ng/mL 1 ora dopo la somministrazione della dose. In un'altra forma esecutiva, tale forma di dosaggio fornisce una concentrazione nel plasma sanguigno di circa 28 ng/mL 1 ora dopo la somministrazione della dose. La formulazione ad alta biodisponibilità permetterà ai soggetti di ottenere un'esposizione media al farmaco che è identica a quella ottenuta somministrando il Composto 1 e il medicamento ormonale sostitutivo separatamente. In alcune forme esecutive, la forma di dosaggio orale comprende un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

In alcune forme esecutive, il Composto 1 è formulato per ottenere effetti farmacocinetici e farmacodinamici di bassa variabilità nei soggetti. In una forma esecutiva, l'assunzione orale preprandiale di una forma di dosaggio con "formulazione a bassa variabilità" da 40 mg del Composto 1 fornisce effetti farmacocinetici e farmacodinamici che, pur ottenendo nei soggetti un'esposizione media al farmaco che è identica a quella ottenuta con le altre forme esecutive qui descritte, sono meno passibili di variazione nei soggetti. In alcune forme esecutive, la forma di dosaggio orale comprende un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

In una forma esecutiva, la compressa formulata è una compressa da 40 mg che è sia ad alta disponibilità che indipendente dal cibo, fornendo così gli effetti farmacocinetici e farmacodinamici desiderati che sono meno passibili di variazione nei soggetti.

In alcune forme esecutive, una paziente potrà assumere il Composto 1 prima o dopo un pasto, nel qual caso potrà essere necessario consumare un pasto avente un effetto minimo sull'AUC plasmatica media rispetto allo stato a digiuno. In una forma esecutiva, assumendo una forma di dosaggio del Composto 1 da 40 mg con "formulazione indipendente dal cibo", il rapporto tra l'AUC per la somministrazione nello stato a stomaco pieno e quella per la somministrazione nello stato a digiuno $[AUC_{(\text{stomaco pieno})} \text{ plasmatica media} / AUC_{(\text{digiuno})} \text{ plasmatica media}]$ è da 0,8 a

1,25, preferibilmente da 0,95 a 1,05, più preferibilmente 1,0. In una forma esecutiva, l'intervallo di confidenza al 90% del rapporto ricade nei limiti da 0,8 a 1,25. In alcune forme esecutive, la formulazione comprende una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

5 Come qui descritto, in alcune forme esecutive, l'assorbimento del Composto 1 nel plasma potrà essere diminuito e ritardato dopo una singola dose somministrata 30 minuti dall'inizio di una colazione standard ad alto tenore di grasso e alto contenuto calorico secondo la Food & Drug Administration (FDA) statunitense (circa 800-1000 calorie, 50% dal grasso) rispetto alle condizioni di digiuno. Il T_{max} mediano potrà aumentare in condizioni di stomaco pieno. La C_{max} media e l' AUC_{∞} plasmatica media potranno diminuire in condizioni di stomaco pieno rispetto alle condizioni di digiuno, indicando un effetto clinicamente significativo del cibo sulla biodisponibilità orale del Composto 1. In alcune
10 forme esecutive, somministrando il Composto 1 con cadenza giornaliera 30 minuti prima di consumare un pasto mattutino standardizzato (circa 600 calorie, 27% dal grasso), la riduzione dell'esposizione sistemica al Composto 1 è minore, senza osservazione di cambiamenti franchi della velocità di assorbimento, rispetto alle condizioni di digiuno. In alcune forme esecutive, i soggetti potranno assumere il Composto 1 al risveglio mattutino a stomaco vuoto, e potranno iniziare a mangiare circa 30 minuti dopo il dosaggio non appena possibile. In alcune forme esecutive, il medicamento
15 ormonale sostitutivo viene co-somministrato con un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

In una forma esecutiva, il Composto 1 viene somministrato preprandiale, almeno 1 ora prima di mangiare o almeno 2 ore dopo mangiato. La somministrazione può anche avvenire almeno 30 minuti prima di mangiare o mentre il soggetto è a digiuno.

20 In una forma esecutiva, i soggetti potranno assumere il Composto 1 al risveglio mattutino a stomaco vuoto, e potranno iniziare a mangiare circa 60 minuti dopo il dosaggio non appena possibile. La somministrazione preprandiale potrà dare luogo a diversi benefici. Ad esempio, in una forma esecutiva, la concentrazione plasmatica massima di farmaco (C_{max}) per il Composto 1 è più alta con la somministrazione preprandiale che non con la somministrazione postprandiale. Inoltre, per la stessa forma esecutiva, l'area sottesa dalla curva della concentrazione plasmatica nel tempo ($AUC_{(0-tau)}$) per il Composto 1 è più alta con la somministrazione preprandiale che non con la somministrazione

postprandiale. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo viene co-somministrato con un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

In una forma esecutiva, la somministrazione non richiede alcun requisito in termini di assunzione a digiuno o a stomaco pieno. La somministrazione della forma di dosaggio orale può essere indipendente dal cibo.

5 Per fornire un dosaggio indipendente dal cibo, è possibile aumentare il rapporto in peso tra il Composto 1 e il medicamento ormonale sostitutivo (ad esempio estradiolo e NETA) nel dosaggio orale a combinazione fissa. Mentre un dosaggio di Composto 1 di 40 mg potrà dipendere dal cibo, un dosaggio più alto di Composto 1 potrà continuare a sopprimere (completamente) gli estrogeni nelle pazienti con fibromi uterini o endometriosi a prescindere che venga assunto a stomaco pieno o a stomaco vuoto. Inoltre, mentre un dosaggio di Composto 1 di 40 mg potrà dipendere dal
10 cibo, un dosaggio più alto di Composto 1 potrà continuare a sopprimere (completamente) gli estrogeni nelle pazienti con adenomiosi o sanguinamento mestruale abbondante a prescindere che venga assunto a stomaco pieno o a stomaco vuoto. Il medicamento ormonale sostitutivo (ad esempio estradiolo e NETA) potrà aumentare il livello di estrogeno e, di conseguenza, potrà fornire protezione contro una perdita di densità minerale ossea e mitigare altri effetti collaterali possibili. Il medicamento ormonale sostitutivo, estradiolo e NETA, potrà essere un ingrediente indipendente dal cibo.
15 Di conseguenza, per essere indipendente dal cibo in un dosaggio orale a combinazione fissa, il Composto 1 può essere aumentato a quantità maggiori (più di 40 mg) e il medicamento ormonale sostitutivo costituito da estradiolo e NETA può rimanere allo stesso livello (ad esempio 1 mg di estradiolo e 0,5 mg di NETA). Per aumentare la compliance e ridurre i sintomi nel trattamento di fibromi uterini o endometriosi, potrà essere desiderabile fornire alle pazienti una medicazione orale che possa essere assunta una volta al giorno in qualsiasi momento della giornata. Inoltre, per
20 aumentare la compliance e ridurre i sintomi nel trattamento di adenomiosi o sanguinamento mestruale abbondante, potrà essere desiderabile fornire alle pazienti una medicazione orale che possa essere assunta una volta al giorno in qualsiasi momento della giornata. Per mitigare gli effetti collaterali a lungo termine, ad esempio per proteggere contro una perdita di densità minerale ossea, potrà essere ulteriormente desiderabile che tale farmaco indipendente dal cibo sia una dose fissa di Composto 1 e medicamento ormonale sostitutivo. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale

sostitutivo viene co-somministrato con una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

5 Il trattamento di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi o sanguinamento mestruale abbondante attraverso la somministrazione del Composto 1 ad un soggetto bisognoso di trattamento potrà dare luogo a diversi benefici. Ad esempio, per un periodo di trattamento di 14 giorni consecutivi con circa 40 mg al giorno di Composto 1, l'emivita plasmatica media ($T_{1/2}$) per il Composto 1, misurata al termine del periodo di trattamento, potrà essere almeno 18 ore. Inoltre, per il periodo di trattamento di 14 giorni consecutivi con circa 40 mg al giorno di Composto 1, l'area sottesa dalla curva della concentrazione plasmatica di farmaco nel tempo ($AUC_{(0-\tau)}$) potrà aumentare di almeno 1,5 volte (150%), e preferibilmente di 2 volte (200%) o più, dal giorno 1 al giorno 14. In una forma esecutiva, il soggetto trattato è un soggetto con fibromi uterini. In un'altra forma esecutiva, il soggetto trattato è un soggetto con endometriosi. In una forma esecutiva ancora ulteriore, il soggetto trattato è un soggetto con adenomiosi. In un'altra forma esecutiva ancora, il soggetto trattato è un soggetto con sanguinamento mestruale abbondante. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo viene co-somministrato con una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

15 Secondo questa divulgazione, l'emivita plasmatica media del Composto 1, misurata al termine del periodo di trattamento, potrà essere almeno 18 ore, preferibilmente almeno circa 30 ore e, con preferenza assoluta, almeno circa 35 ore. In una forma esecutiva ancora più preferita, l'emivita plasmatica media ($T_{1/2}$) del Composto 1 è da circa 37 ore a circa 42 ore. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo viene co-somministrato con un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

20 Il Composto 1 potrà avere una potenza più alta e un'emivita plasmatica media più lunga di elagolix, un altro antagonista di GnRH. La dose giornaliera totale di Composto 1 per ottenere una soppressione pressoché completa degli estrogeni (mediana di meno di 10 pg/mL) potrà essere più bassa di quella di elagolix. In particolare, il Composto 1 permetterà di ottenere una soppressione pressoché completa degli estrogeni con un dosaggio di 40 mg una volta al giorno in uno stato a digiuno, mentre elagolix potrà richiedere 200 mg o più, due volte al giorno (BID) in uno stato a digiuno, per ottenere una soppressione degli estrogeni di portata simile. Questo alto livello di soppressione degli

estrogeni potrà essere clinicamente importante, dato che il medicamento ormonale sostitutivo potrà fornire un'esposizione controllata dell'estrogeno e/o progestogeno. Il Composto 1 potrà essere dato una volta al giorno in virtù della sua emivita plasmatica media più lunga, circa 37 ore - circa 42 ore, rispetto alle circa 2 - 6 ore per elagolix. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo viene co-somministrato con un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

La soppressione degli estrogeni a bassi livelli potrà fornire un valore basale consistente da integrare con un add-back a base di estrogeno e progestogeno a bassa dose in maniera controllata. Questa terapia add-back ormonale permetterà di ottenere livelli di estradiolo di più di 20 pg/mL, il livello ritenuto in grado di proteggere le donne da una perdita di densità minerale ossea. Questa strategia di soppressione degli estrogeni, quando accoppiata ad un add-back a base di estrogeno e progestogeno a bassa dose, permetterà di preservare il beneficio clinico del Composto 1 e, allo stesso tempo, consentirà di minimizzare la perdita di densità minerale ossea e migliorare la tollerabilità, permettendo così potenzialmente un uso più a lungo termine.

Come discusso sopra, in certe popolazioni di donne, potrà essere preferibile somministrare una dose di un medicamento ormonale sostitutivo che dà luogo ad un livello medio giornaliero di estrogeno circolante di circa 55 pg/mL - circa 150 pg/mL, come circa 55 pg/mL, circa 60 pg/mL, circa 65 pg/mL, circa 70 pg/mL, circa 75 pg/mL, circa 80 pg/mL, circa 85 pg/mL, circa 90 pg/mL, circa 95 pg/mL, circa 100 pg/mL, circa 105 pg/mL, circa 110 pg/mL, circa 115 pg/mL, circa 120 pg/mL, circa 125 pg/mL, circa 130 pg/mL, circa 135 pg/mL, circa 140 pg/mL, circa 145 pg/mL o circa 150 pg/mL. Resterà inteso che i picchi e le valli che accompagnano la somministrazione giornaliera di un medicamento ormonale sostitutivo (come uno contenente estradiolo) potranno dare luogo a concentrazioni sopra e sotto un valore medio, ad esempio 150 pg/mL.

In alcune forme esecutive, per tutti i metodi della presente divulgazione che prevedono di somministrare sia il Composto 1 in una quantità di 40 mg che un medicamento ormonale sostitutivo in uno stato a digiuno, ad esempio almeno 2 ore dopo un pasto e non meno di 30 minuti prima del pasto successivo, la concentrazione plasmatica massima media o C_{max} per il Composto 1 potrà essere nell'intervallo da 5 ng/mL a 35 ng/mL. Preferibilmente, la C_{max} media potrà essere nell'intervallo da 10 ng/mL a 30 ng/mL, e più preferibilmente da 15 ng/mL a 25 ng/mL. In alcune forme

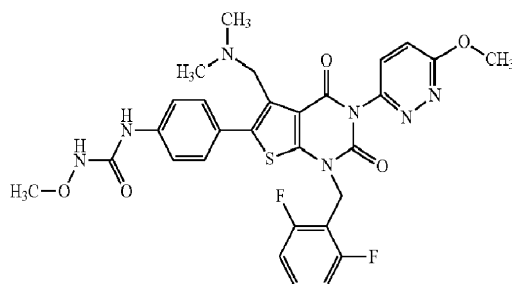
esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo viene co-somministrato con una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

5 Inoltre, in alcune forme esecutive, per tutti i metodi della presente divulgazione che prevedono di somministrare per via orale sia il Composto 1 in una quantità di 40 mg che un medicamento ormonale sostitutivo in uno stato a digiuno, ad esempio almeno 2 ore dopo un pasto e non meno di 30 minuti prima del pasto successivo, l'area media sottesa dalla curva della concentrazione plasmatica nel tempo da 0 a 24 ore per il Composto 1, o AUC_{0-24} , potrà essere nell'intervallo da 50 a 200 ng·h/mL e, più preferibilmente, nell'intervallo da 75 a 150 ng·h/mL. In alcune forme esecutive, il medicamento ormonale sostitutivo viene co-somministrato con una quantità corrispondente di un sale farmaceuticamente accettabile del Composto 1.

10 ESEMPI

I seguenti esempi non limitativi vengono forniti per illustrare la presente divulgazione.

Esempio 1: Produzione del Composto 1



15 La N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-5-((metilammino)metil)-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metossiurea (150 mg, 0,259 mmol) è stata dissolta in DMF (4 ml) e, ad essa, è stato aggiunto metil ioduro (0,010 ml, 0,164 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora, combinata con una soluzione acquosa di idrogenocarbonato di sodio, ed estratta con etil acetato. Lo strato organico è stato lavato con salamoia, essiccato su solfato di magnesio e concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato via cromatografia in colonna su gel di silice (eluente: etil acetato/metanolo = 40/1) e

ricristallizzato da diclorometano/metanolo/dietil etere, dando il composto del titolo (17,3 mg, 17%) sotto forma di cristalli incolori. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,15 (6H, s), 3,6-3,8 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,18 (3H, s), 5,35 (2H), 6,92 (2H, t, J=8,2 Hz), 7,12 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,2-7,65 (7H, m), 7,69 (1H, s).

Esempio 2: Produzione del Composto 1 in compresse con rivestimento filmogeno

5 Le compresse con rivestimento filmogeno sono state preparate usando il composto ottenuto nell'Esempio 1 (40 mg), mannitolo (preferibilmente D-mannitolo) (122 mg), cellulosa microcristallina (40 mg), idrossipropilcellulosa (6 mg), croscarmellosa sodica (10 mg), magnesio stearato (2 mg), e una quantità sufficiente di acqua purificata. L'acqua è stata rimossa durante la lavorazione. Il composto ottenuto nell'Esempio 1, il D-mannitolo e la cellulosa microcristallina sono stati pre-riscaldati e miscelati in un granulatore-essiccatore a letto fluido (LAB-1, Powrex Corporation), è stata spruzzata una soluzione acquosa di idrossipropilcellulosa, e la miscela è stata essiccata, dando una polvere granulata. 10 Alla polvere granulata ottenuta sono stati aggiunti la croscarmellosa sodica e il magnesio stearato, e gli ingredienti sono stati miscelati in una sacca, dando una polvere miscelata. La polvere miscelata è stata compressa su una macchina comprimitrice rotativa (macchina comprimitrice Compact 10, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzone da 6,0 mmφ, dando nuclei compressi. I nuclei compressi sono stati trasferiti in una macchina di rivestimento filmogeno (DRC-200, 15 Powrex Corporation), e sono stati spruzzati con una soluzione di rivestimento filmogeno la cui composizione era ipromellosa 2910 (7,12 mg), diossido di titanio (0,8 mg) e ossido ferrico (0,08 mg), dando compresse con rivestimento filmogeno. Le compresse con rivestimento filmogeno ottenute sono state trasferite in una bottiglia di vetro che è stata chiusa saldamente a tenuta e conservata a 60°C per 2 settimane.

Esempio 3: Produzione del Composto 1 in compresse con rivestimento filmogeno

20 Le compresse con rivestimento filmogeno sono state preparate usando il composto ottenuto nell'Esempio 1 (40 mg), mannitolo (incluso D-mannitolo) (51 mg), sodio amido glicolato (tipo A) (5 mg), idrossipropilcellulosa (3 mg), magnesio stearato (1 mg), e una quantità sufficiente di acqua purificata. L'acqua è stata rimossa durante la lavorazione. Il composto ottenuto nell'Esempio 1, il mannitolo e il sodio amido glicolato sono stati pre-riscaldati e miscelati in un granulatore-essiccatore a letto fluido (LAB-1, Powrex Corporation), è stata spruzzata una soluzione acquosa di 25 idrossipropilcellulosa, e la miscela è stata essiccata, dando una polvere granulata. Alla polvere granulata ottenuta è stato

aggiunto il magnesio stearato, e gli ingredienti sono stati miscelati in una sacca, dando una polvere miscelata. La polvere miscelata è stata compressa su una macchina comprimitrice rotativa (macchina comprimitrice Compact 10, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzone da 6,0 mm ϕ , dando nuclei compressi. I nuclei compressi sono stati trasferiti in una macchina di rivestimento filmogeno (DRC-200, Powrex Corporation), e sono stati spruzzati con una soluzione di rivestimento filmogeno avente la cui composizione era ipromellosa 2910 (3,56 mg), diossido di titanio (0,4 mg), ossido ferrico (0,04 mg) e una quantità sufficiente di cera carnauba, dando compresse con rivestimento filmogeno. Le compresse con rivestimento filmogeno ottenute sono state trasferite in una bottiglia di vetro che è stata chiusa saldamente a tenuta e conservata a 60°C per 2 settimane.

Esempio di riferimento 4: Studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a pannello sequenziale, a dose singola e multipla ascendente per valutare l'effetto del Composto 1 su sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica in donne in premenopausa sane

Lo studio era uno studio di fase 1 in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a pannello sequenziale, a dose singola e multipla ascendente in donne in premenopausa sane. Allo studio hanno partecipato dieci gruppi, ciascuno costituito da 12 donne adulte in premenopausa sane (Coorti da 1 a 10). Lo schema di escalation della dose per le Coorti 1-10 è mostrato nella FIG. 4 e spiegato sotto.

Le Coorti da 1 a 6 sono state identificate come la porzione a singola dose crescente (SRD) dello studio, in cui le coorti venivano dosate secondo uno schema di escalation. Tutti i soggetti in una data coorte ricevevano la propria dose della medicazione di studio allo stesso giorno, eccetto per i soggetti della Coorte 1 che sono stati suddivisi in 2 subcoorti (Coorti 1a e 1b). Il dosaggio tra queste 2 subcoorti è stato separato da un minimo di 2 giorni. Il dosaggio tra coorti successive è stato separato da un minimo di 7 giorni. La decisione di procedere alla Coorte 1b è stata presa dallo sperimentatore dopo una valutazione di minimo 48 ore dei soggetti nella Coorte 1a. La decisione di scalare la dose per le coorti rimanenti nella porzione SRD è stata basata su una revisione dei dati correlati a sicurezza e farmacocinetica per tutti i soggetti della coorte precedente.

Nelle Coorti da 1 a 6, i soggetti sono stati randomizzati a ricevere una singola dose di Composto 1 (10 soggetti per coorte) o placebo (2 soggetti per coorte). I soggetti erano tenuti a digiunare per una notte (minimo di 10 ore) prima

del dosaggio, e proseguivano il digiuno per 4 ore dopo il dosaggio. Per il periodo di dosaggio, i soggetti ricevevano un menù che comprendeva 2 pasti e uno spuntino serale, ciascuno contenente un contenuto di grasso di circa 25%. Sono stati organizzati sei gruppi a dose ascendente: 1,0 mg (Coorte 1), 5,0 mg (Coorte 2), 10 mg (Coorte 3), 20 mg (Coorte 4), 40 mg (Coorte 5) e 80 mg (Coorte 6). I soggetti in ciascuna delle Coorti 1a, 1b, 2, 3, 4, 5 e 6 ricevevano il dosaggio del farmaco solo in un singolo giorno.

Ciascuna delle Coorti da 1 a 7 era costituita da 12 donne in premenopausa sane di età compresa tra 18 e 49 anni, estremi inclusi. I soggetti nella Coorte 7 sono stati equamente randomizzati in 1 di 2 sequenze, entrambe costituite in ordine opposto da una singola dose di Composto 1 (40 mg o metà della dose massima tollerata (MTD) stabilita in base alla porzione SRD). In una sequenza, il dosaggio avveniva a digiuno (minimo di 10 ore). Nell'altra sequenza, il dosaggio avveniva circa 30 minuti dopo l'inizio di una colazione ad alto tenore di grasso e alto contenuto calorico (che forniva circa 1000 calorie, con 50% delle calorie che proveniva dal grasso). Così facendo, tutti i 12 soggetti nella Coorte 7 ricevevano il Composto 1 in entrambi i periodi di dosaggio, e tutti i soggetti ricevevano il dosaggio del farmaco per 2 giorni (Giorni 1 e 7). Prima di passare all'altro periodo di dosaggio il Giorno 7, i soggetti si sottoponevano ad un periodo di washout.

Ciascuna delle Coorti da 8 a 10 era costituita da 12 donne in premenopausa sane di età compresa tra 18 e 45 anni, estremi inclusi. Le Coorti da 8 a 10 sono state identificate come la porzione a dose multipla crescente (MRD) dello studio, in cui le coorti venivano dosate secondo uno schema di escalation. La porzione MRD non veniva iniziata fino a quando lo sperimentatore e lo sponsor non passavano in rassegna tutti i dati di sicurezza e farmacocinetica in cieco per le coorti SRD. I soggetti nelle Coorti da 8 a 10 sono stati randomizzati a ricevere dosi multiple giornaliere del Composto 1 (9 soggetti per coorte) o dosi multiple giornaliere di placebo (3 soggetti) in condizioni di digiuno, circa 35 minuti prima di una colazione standard. I soggetti ricevevano la prima dose della medicazione di studio (Giorno 1) entro 2 - 7 giorni dall'insorgenza del ciclo mestruale. Sono stati organizzati tre gruppi a dose ascendente: 10 mg una volta al giorno (QD) (Coorte 8), 20 mg QD (Coorte 9) e 40 mg QD (Coorte 10). I soggetti in ciascuna delle Coorti da 8 a 10 ricevevano il dosaggio del farmaco per 14 giorni (Giorni da 1 a 14). La dose più alta nella porzione MRD non superava il 50% della MTD stabilita nella porzione SRD dello studio.

Ciascuna dose di Composto 1 o placebo veniva somministrata ai soggetti insieme a 240 mL di acqua. I soggetti dovevano bere tutta l'acqua fornita con la dose del farmaco di studio. Escludendo i 240 mL di acqua assunti con il dosaggio, i soggetti potevano consumare acqua ad libitum eccetto 1 ora prima e 1 ora dopo la somministrazione del farmaco.

5 La valutazione della PK nel plasma e nell'urina per il Composto 1 non modificato è stata condotta calcolando: l'area sottesa dalla curva della concentrazione plasmatica del farmaco nel tempo dal tempo 0 al momento dell'ultima concentrazione quantificabile ($AUC_{[0-t_{lqc}]}$ plasmatica media), l'area sottesa dalla curva della concentrazione plasmatica del farmaco nel tempo dal tempo 0 all'infinito ($AUC_{[0-inf]}$ plasmatica media), l'area sottesa dalla curva della concentrazione plasmatica del farmaco nel tempo dal tempo 0 al tempo tau, dove tau è la lunghezza dell'intervallo di dosaggio (ovvero 24 ore) ($AUC_{[0-tau]}$ plasmatica media), la C_{max} media, la C_{min} , il T_{max} , la costante cinetica della concentrazione plasmatica del farmaco, la $T_{1/2}$ plasmatica media, la clearance orale apparente (CL/F), il volume di distribuzione apparente (V_z/F), la clearance renale (CL_r), la quantità totale di farmaco escreta nell'urina (A_e), la frazione della dose escreta non modificata nell'urina (F_e) se appropriato, e la costante cinetica di eliminazione terminale (λ_z).

15 Il profilo PK plasmatico del Composto 1 per le Coorti 1-6 dopo la somministrazione dei dosaggi descritti sopra del Composto 1 è mostrato nelle FIGG. 5A-C. In particolare, la FIG. 5A mostra l' $AUC_{[0-t_{lqc}]}$ media e l' $AUC_{[0-inf]}$ media per il Composto 1; la FIG. 5B mostra la C_{max} media, il T_{max} e la λ_z per il Composto 1; e la FIG. 5C mostra la $T_{1/2}$ plasmatica media, la CL/F e la V_z/F per il Composto 1.

20 Il profilo PK plasmatico del Composto 1 per la Coorte 7 dopo la somministrazione del dosaggio descritto sopra del Composto 1 è mostrato nelle FIGG. 6A-C. In particolare, la FIG. 6A mostra l' $AUC_{[0-t_{lqc}]}$ media e l' $AUC_{[0-inf]}$ media per il Composto 1; la FIG. 6B mostra la C_{max} , il T_{max} e la λ_z per il Composto 1; e la FIG. 6C mostra la $T_{1/2}$ plasmatica media, la CL/F e la V_z/F per il Composto 1.

25 I profili PK plasmatici del Composto 1 per le Coorti 8-10 dopo la somministrazione del dosaggio descritto sopra del Composto 1 sono mostrati nelle FIGG. 7A-F. In particolare, la FIG. 7A mostra la C_{max} media per il Composto 1 il Giorno 1; la FIG. 7B mostra il T_{max} , la CL/F e la V_z/F il Giorno 1; la FIG. 7C mostra l' $AUC_{[0-tau]}$ plasmatica media il

Giorno 1; la FIG. 7D mostra la C_{max} media e il T_{max} il Giorno 14; la FIG. 7E mostra la CL/F, la C_{min} e la Vz/F il Giorno 14; e la FIG. 7F mostra l' $AUC_{[0-\tau]}$ plasmatica media il Giorno 14.

5 Le FIGG. 8-13 sono tabelle dei parametri PK in plasma e urina dopo differenti dosi di Composto 1. In particolare, la FIG. 8 mostra parametri PK per le Coorti da 1 a 6; le FIGG. 9 e 10 mostrano vari parametri PK per la Coorte 7; la FIG. 11 mostra parametri PK per le Coorti da 8 a 10 i Giorni 1 e 14; la FIG. 12 mostra parametri PK dettagliati per le Coorti da 8 a 10 il Giorno 1; e la FIG. 13 mostra parametri PK dettagliati per le Coorti da 8 a 10 il Giorno 14.

10 I parametri farmacodinamici sono stati riepilogati usando statistiche descrittive: le concentrazioni sieriche di estradiolo (E_2), FSH, LH, progesterone, ormone della crescita (GH), prolattina (PRL), tireotropina, ormone adrenocorticotropo (ACTH), e i rapporti tra 6β -idrossicortisolo e cortisolo nell'urina (Q)

Per accertare la proporzionalità della dose dopo il dosaggio singolo nelle Coorti da 1 a 6, è stata condotta un'analisi di regressione della trasformazione in logaritmo naturale (log) per C_{max} media, $AUC_{(0-tlqc)}$ plasmatica media e $AUC_{(0-inf)}$ media su log(dose).

15 Per accertare l'effetto del cibo, è stata condotta un'analisi della varianza usando log(C_{max} media), log(area sottesa dalle curve della concentrazione plasmatica del farmaco nel tempo [AUC plasmatiche medie]) per la Coorte 7 come variabile dipendente; il trattamento, la sequenza, il periodo come effetti fissi; e il soggetto (seq) come effetto random. Per C_{max} media, $AUC_{(0-tlqc)}$ plasmatica media e $AUC_{(0-inf)}$ plasmatica media, è stato presentato il rapporto delle medie dei minimi quadrati tra il Composto 1 a stomaco pieno (test) e il Composto 1 a digiuno (riferimento) insieme al corrispondente CI al 90%. La FIG. 14 mostra un'analisi statistica dei parametri farmacocinetici nel plasma per 40 mg di
20 Composto 1 nello stato a stomaco pieno rispetto allo stato a digiuno.

Per accertare la proporzionalità della dose dopo il dosaggio multiplo nelle Coorti da 8 a 10, è stata condotta un'analisi di regressione della trasformazione log per C_{max} media, C_{min} e $AUC_{(0-\tau)}$ plasmatica media su log(dose).

25 Dopo le dosi singole e multiple, il Composto 1 veniva assorbito rapidamente, con un T_{max} mediano nell'intervallo da 0,78 e 1,75 ore sia per le dosi singole che per quelle multiple fino a 40 mg. Il T_{max} mediano dopo una singola dose di 80 mg era 4 ore. Tutti i soggetti avevano un T_{max} entro 6 ore.

I parametri medi di C_{max} , C_{min} e AUC per il Composto 1 aumentavano in maniera sovraproporzionale alla dose quando il Composto 1 veniva dato in dosi singole (da 1 a 80 mg) o in dosi QD multiple (da 10 a 40 mg QD). Questa non proporzionalità è stata confermata da analisi statistiche separate dei parametri farmacocinetici per le dosi singole e multiple. Il grado di non proporzionalità è stato ritenuto moderato, come rappresentato graficamente da un confronto tra la C_{max} media normalizzata alla dose e l'AUC plasmatica media. Per le dosi singole di Composto 1, il grado di variabilità inter-soggetto era generalmente tra moderato e alto, con CV % fino a 130% alla dose più alta. Per le dosi multiple di Composto 1, il grado di variabilità inter-soggetto era tra moderato e alto, con CV % fino a 91%. I valori di C_{max} media e AUC plasmatica media per tutti i livelli di dose erano più alti il Giorno 14 rispetto al Giorno 1.

Le FIGG. 15A (scala lineare) e 15B (scala log-lineare) raffigurano graficamente i profili delle concentrazioni plasmatiche medie in funzione del tempo dopo singole dosi del Composto 1. Come mostrato nelle FIGG. 15A e 15B, le concentrazioni plasmatiche medie del Composto 1 aumentavano con la dose di Composto 1. Tutti i soggetti nella Coorte 1 (Composto [1] 11,0 mg) avevano concentrazioni plasmatiche che erano sotto il limite inferiore di quantificazione (BLQ) (0,0100 ng/mL) entro 36 ore post-dose. Tutti i soggetti nelle altre coorti (Coorti 2-6) avevano concentrazioni plasmatiche rilevabili di Composto 1 in tutti i punti temporali misurati (ovvero fino a 48 ore post-dose). Un'ispezione dei profili delle concentrazioni plasmatiche individuali mostrati nelle FIGG. 15A e 15B dimostrava che la maggior parte dei soggetti aveva più di 1 picco (normalmente 2 picchi, ma occasionalmente di più). Il secondo picco compariva più comunemente tra circa 2 e 6 ore post-dose. La clearance del Composto 1 risultava bifasica, con una fase di distribuzione moderata seguita da una fase di eliminazione molto più lunga. Nella porzione MRD dello studio, questo secondo picco non era evidente né il Giorno 1 né il Giorno 14.

La $T_{1/2}$ plasmatica media per il Composto 1 non risultava dipendere dalla dose, ed era tra circa 14 e 16 ore dopo dosi da 5 a 80 mg, supportando apparentemente un regime di dosaggio QD. La $T_{1/2}$ plasmatica media dopo la dose più bassa (1 mg) era circa 6 ore, ed era inferiore rispetto alla $T_{1/2}$ plasmatica media per le altre dosi.

La quantità di Composto 1 escreta nell'urina (A_e e F_e) era bassa rispetto alla dose, con la F_e media che era meno di 3% della dose a tutte le osservazioni, indicando che la CLr era dunque una componente trascurabile nell'eliminazione del Composto 1. La CLr media non dipendeva da dose o tempo, ed era nell'intervallo da 5,7 a 8,3 L/h.

CL/F e Vz/F diminuivano all'aumentare della dose di Composto 1 e all'aumentare della durata del dosaggio (ovvero tra il Giorno 1 e il Giorno 14), indicando un possibile cambiamento della biodisponibilità.

5 A tutte le dosi, lo stato stazionario veniva raggiunto entro 6 - 7 giorni. La FIG. 16 mostra un accertamento allo stato stazionario delle concentrazioni plasmatiche (ng/mL) del Composto 1 per le Coorti da 8 a 10. I dati tabulati nella FIG. 16 sono stati analizzati basandosi su un modello di analisi della varianza (ANOVA) con effetto fisso per il giorno ed effetto random per il soggetto. Il Giorno 15, a cui viene fatto riferimento nella FIG. 16, è 24 ore dopo la dose del Giorno 14. La media geometrica (a) è stata ottenuta prendendo l'antilog dei logaritmi naturali dei valori di concentrazione. Il rapporto % (b) è stato ottenuto prendendo l'antilog della differenza tra le medie sulla scala logaritmica naturale. L'intervallo di confidenza al 90% del rapporto (c) è stato ottenuto prendendo l'anti-log dell'intervallo di confidenza al 90% della differenza tra le medie sulla scala logaritmica naturale, ottenuta come una percentuale.

10 Le FIGG. 17-19 mostrano le concentrazioni di valle medie del Composto 1 in funzione del Giorno (Giorni da 1 a 15) nella porzione MRD. La FIG. 17 mostra i risultati per 10 mg di Composto 1, la FIG. 18 mostra i risultati per 20 mg di Composto 1, e la FIG. 19 mostra i risultati per 40 mg di Composto 1.

15 Sia dopo il dosaggio singolo che dopo il dosaggio multiplo del Composto 1, l' $AUC_{(0-tau)}$ plasmatica media era raddoppiata tra il Giorno 1 e il Giorno 14. Il T_{max} mediano per il Composto 1 era da circa 1 a 1,48 ore, e non risultava cambiare con la dose o dal Giorno 1 al Giorno 14. Il T_{max} compariva entro 2 ore per tutti i soggetti nella porzione MRD.

20 Le analisi statistiche che confrontavano l' $AUC_{(0-tau)}$ plasmatica media per la porzione MRD il Giorno 14 con l' $AUC_{(0-inf)}$ plasmatica media per la porzione SRD suggeriscono che la farmacocinetica del Composto 1 è indipendente dal tempo (nel senso che il suo metabolismo non va incontro né ad autoinduzione né ad autoinibizione). La FIG. 20 mostra un'analisi statistica dell'indipendenza dal tempo del Composto 1.

25 Le analisi di C_{max} media, C_{min} e $AUC_{(0-tau)}$ plasmatica media suggeriscono che la farmacocinetica delle dosi multiple del Composto 1 non è proporzionale alla dose nell'intervallo di dose da 10 a 40 mg. Sia dopo le dosi singole che dopo le dosi multiple, le concentrazioni del Composto 1 risultavano aumentare in maniera sovraproporzionale alla dose.

L'AUC_(0-inf) plasmatica media normalizzata alla dose individuale per la porzione SRD è mostrata nella FIG. 21. La C_{max} media normalizzata alla dose individuale per le porzioni SRD e MRD è rispettivamente mostrata nelle FIGG. 22 e 23. L'AUC_(0-tau) plasmatica media normalizzata alla dose individuale per la porzione MRD è mostrata nella FIG. 24. Sia nella porzione SRD che nella porzione MRD, all'aumentare della dose, si ha un aumento dell'AUC_(0-inf) plasmatica media normalizzata alla dose. Sia per la porzione SRD che per la porzione MRD, il grado di non proporzionalità è moderato, e risultava più marcato da 40 mg in avanti. Le cifre della C_{max} media normalizzata alla dose per entrambe le porzioni SRD e MRD mostrano una tendenza simile, benché la variabilità tra i soggetti fosse generalmente alta.

Le concentrazioni plasmatiche medie per il Composto 1 aumentavano con la dose, ed erano generalmente più alte il Giorno 14 rispetto al Giorno 1. Tutti i soggetti in tutte le coorti avevano concentrazioni plasmatiche rilevabili di Composto 1 in tutti i punti temporali misurati. Un'ispezione dei profili delle concentrazioni plasmatiche individuali suggeriva che i molteplici picchi osservati nelle Coorti da 1 a 6 non erano così evidenti nelle Coorti da 8 a 10 né il Giorno 1 né il Giorno 14. È possibile che questa osservazione fosse dovuta alle condizioni differenti tra le porzioni SRD e MRD dello studio. I soggetti nella porzione SRD rimanevano a digiuno per almeno 10 ore prima e 4 ore dopo la somministrazione, mentre i soggetti nella porzione MRD venivano dosati 35 minuti prima di una colazione standard.

Le FIGG. 25A (scala lineare) e 25B (scala log-lineare) raffigurano graficamente le concentrazioni plasmatiche medie dopo dosi multiple del Composto 1.

Il confronto tra le farmacocinetiche del Composto 1 quando dato come una singola dose di 40 mg in condizioni di stomaco pieno rispetto alle condizioni di digiuno, dimostrava un marcato effetto del cibo. In particolare, quando il Composto 1 veniva somministrato a stomaco pieno, le sue concentrazioni plasmatiche medie erano più basse, e i suoi profili di concentrazione plasmatica nel tempo risultavano più regolari, con scarsa evidenza di formazione di picchi secondari, rispetto alle condizioni di digiuno. Il confronto mostrava che in consumo di cibo prima del dosaggio riduceva i parametri di C_{max} media e AUC plasmatica media rispettivamente di circa 60% e 45%. Le FIGG. 26A (scala lineare) e 26B (scala log-lineare) raffigurano graficamente le concentrazioni plasmatiche medie del Composto 1 in condizioni di stomaco pieno e digiuno. Nelle condizioni di stomaco pieno, il T_{max} mediano compariva circa 1 ora prima rispetto alle

condizioni di digiuno, mentre la $T_{1/2}$ era simile sia nelle condizioni di stomaco pieno che in quelle di digiuno (~17 ore). La CL/F e il Vz/F erano più alti nelle condizioni di stomaco pieno che non nelle condizioni di digiuno, mentre la quantità di Composto 1 escreta nell'urina (Ae e Fe) era più bassa nelle condizioni di stomaco pieno rispetto alle condizioni di digiuno. La CLr non veniva influenzata dalla presenza del cibo. Si prevede che i futuri regimi di dosaggio terranno conto dell'effetto del cibo in modo da massimizzare l'esposizione delle pazienti al Composto 1.

I soggetti che avevano ricevuto le singole dosi del Composto 1 mostravano concentrazioni medie di estradiolo (E_2), LH e FSH sopresse rispetto al placebo, e la durata della soppressione risultava aumentare all'aumentare della dose di Composto 1. Le concentrazioni medie di E_2 , LH e FSH rimanevano sopresse per 24 - 48 ore, a seconda della dose di Composto 1. Dopo una singola dose di placebo, le concentrazioni medie di estradiolo (E_2) diminuivano a 6 ore post-dose per poi crescere nuovamente, fino a tornare ai valori basali entro circa 12 - 16 ore post-dose. Dopo singole dosi del Composto 1 da 1 a 80 mg, le concentrazioni medie di estradiolo (E_2) diminuivano inizialmente in maniera simile al placebo ma, in seguito, rimanevano sopresse. La durata della soppressione aumentava all'aumentare della dose di Composto 1, al punto che le concentrazioni medie di estradiolo (E_2) continuavano a rimanere completamente sopresse a 36 ore post-dose dopo 20 e 40 mg di Composto 1 (con le concentrazioni che aumentavano solo leggermente a 48 ore post-dose). Dopo 80 mg di Composto 1, le concentrazioni medie di estradiolo (E_2) rimanevano ancora completamente sopresse a 48 ore post-dose. La FIG. 27 è un grafico in scala lineare delle concentrazioni medie di estradiolo (E_2) dopo singole dosi del Composto 1.

Anche le dosi multiple del Composto 1 sopprimevano le concentrazioni di estradiolo (E_2), LH, FSH e progesterone (P) in maniera correlata alla dose. Nella porzione MRD dello studio, le concentrazioni medie di E_2 nei soggetti che avevano ricevuto il placebo erano significativamente più alte il Giorno 14 rispetto al Giorno 1. Questo aumento è consistente con quello atteso durante il ciclo medio-tardivo in queste donne in premenopausa. Tuttavia, questo aumento di E_2 non veniva osservato nei soggetti che avevano ricevuto le dosi multiple di Composto 1 (da 10 a 40 mg QD), suggerendo che un dosaggio continuato del Composto 1 riusciva a mantenere la soppressione di E_2 . Analogamente, i soggetti che avevano ricevuto 40 mg di Composto 1 QD non mostravano il picco a metà ciclo per LH e FSH che veniva invece osservato nel gruppo con placebo (Giorni 8-12). Nonostante l'osservazione che una dose di

Composto 1 di 5,0 mg esercitava una certa soppressione di E₂ nella valutazione di SRD, i dati registrati mostravano una grande variabilità. Di conseguenza, come dose più bassa nella valutazione di MRD, è stata scelta una dose di Composto 1 di 10 mg allo scopo di garantire una soppressione dimostrabile di E₂ a questo livello. Le FIGG. 28 e 29 sono grafici in scala lineare rispettivamente delle concentrazioni medie di E₂ e progesterone dopo dosi multiple di Composto 1.

5 I soggetti che avevano ricevuto il placebo QD, ma non i soggetti che avevano ricevuto il Composto 1 a 10 mg - 40 mg QD, mostravano il naturale incremento endogeno del progesterone atteso dopo l'ovulazione. Ciò suggerisce che il Composto 1 QD impediva l'ovulazione.

Il Composto 1 non esercitava effetti apparenti sui valori endogeni di GH, PRL, tireotropina e ACTH.

10 Nelle porzioni SRD e MRD dello studio, i rapporti tra 6β-idrossicortisolo e cortisolo nell'urina erano simili ai valori basali, suggerendo che il Composto 1 a singole dosi fino a 80 mg, e a dosi multiple fino a 40 mg QD, non inibisce o induce CYP34A.

15 Un totale di 68% dei soggetti sperimentava uno o più eventi avversi durante lo studio, senza differenze apparenti tra i gruppi con il Composto 1 e il placebo o senza correlazioni con la dose. La maggior parte degli eventi avversi veniva giudicata di intensità lieve. L'evento avverso più comune era il mal di testa, e la frequenza globale del mal di testa dopo il placebo era simile a quella dopo il Composto 1. In base a questi risultati, è stato riscontrato che il Composto 1 risultava sicuro e ben tollerato quando usato a dosi singole fino a 80 mg, e a dosi multiple fino a 40 mg QD per 14 giorni, in donne in premenopausa sane.

20 Nel complesso, la frequenza degli eventi avversi nel gruppo con placebo era simile a quella nel gruppo dosato con il Composto 1 sia nella porzione a dosaggio singolo dello studio che in quella a dosaggio multiplo, senza correlazioni apparenti con la dose. Tuttavia, la frequenza degli eventi avversi farmaco-correlati era più alta dopo la dose singola più alta (80 mg) e dopo la dose multipla più alta (40 mg QD) rispetto ai gruppi con dosi equiparabili, con la frequenza aumentata che si distribuiva su diverse classi di sistema-organo.

La T_{1/2} plasmatica media non dipendeva dalla dose ed era circa 14 - 16 ore, supportando un regime di dosaggio QD.

Con meno di 3% della dose che veniva escreta nell'urina, la CLr non rappresentava una via di eliminazione sostanziale per il Composto 1. La CLr era indipendente da dose o tempo.

5 Veniva osservato un marcato effetto del cibo. Il consumo di cibo prima del dosaggio riduceva la C_{max} media e l'AUC plasmatica media rispettivamente di circa 60% e 45%. In particolare, la maggiore esposizione associata al dosaggio a digiuno rappresentava una scoperta importante per il programma di sviluppo clinico nel suo complesso. Alla luce dei dati sull'effetto del cibo, i regimi di dosaggio verranno basati su un dosaggio prima del consumo di cibo per garantire che la valutazione della sicurezza del Composto 1 comprenda circostanze di esposizione potenziale massimizzata per i soggetti partecipanti allo studio.

10 Durante lo studio, sono stati monitorati la chimica del siero, l'ematologia, l'analisi dell'urina, i segni vitali e gli ECG, fino a 1 settimana dopo l'ultima dose. I gruppi dosati con il Composto 1 non mostravano cambiamenti significativi in questi parametri rispetto al placebo. In tutti i gruppi dosati, incluso il gruppo con placebo, gli intervalli QT e QT corretto (QTc) osservati erano >450 ms e 500 ms.

Esempio di riferimento 5A: Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo sull'efficacia e la sicurezza del Composto 1 nel trattamento dei fibromi uterini

15 Questo era uno studio randomizzato, in doppio cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza di 3 livelli di dose (10 mg, 20 mg e 40 mg) della formulazione di Composto 1 con somministrazione orale di 12 settimane rispetto ad un placebo in donne in premenopausa (età ≥ 20 anni) con fibromi uterini. Le partecipanti allo studio erano donne giapponesi con HMB (sanguinamento mestruale abbondante) associato a UF (fibromi uterini).

20 L'endpoint primario era la proporzione di pazienti con un punteggio totale sul Grafico pittorico di accertamento delle perdite ematiche (PBAC) <10 tra la Settimana 6 e la Settimana 12. Gli endpoint secondari comprendevano amenorrea (punteggio PBAC di 0), volumi di mioma e utero, emoglobina (Hb), punteggio sulla Scala di classificazione numerica (NRS), punteggi al questionario Sintomi dei fibromi uterini e Qualità della vita (UFS-QOL). Come endpoint farmacodinamici, sono stati valutati i livelli sierici di ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH), estradiolo (E2) e progesterone (P). Gli endpoint per la sicurezza comprendevano eventi avversi (AE), segni vitali, peso,

elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG), test clinici di laboratorio, densità minerale ossea (BMD) e ripresa delle mestruazioni.

Questo studio era costituito da un Periodo di pretrattamento di 4 - 12 settimane, un Periodo di trattamento di 12 settimane e un Periodo di follow-up di 4 settimane, e il periodo totale di partecipazione allo studio era da 20 a 28 settimane.

Per l'ingresso nel Periodo di pretrattamento, i soggetti dovevano aver ricevuto una diagnosi di fibroma uterino confermata via ultrasonografia transvaginale, ultrasonografia addominale, diagnostica per immagini in risonanza magnetica, tomografia computerizzata o laparoscopia. Inoltre, per l'ingresso nel Periodo di pretrattamento (alla Visita 1) e nel Periodo di trattamento (alla Visita 3), i soggetti dovevano avere uno o più miomi non calcificati misurabili, con un diametro massimo >3 cm confermato via ultrasonografia transvaginale. Per l'intera durata dello studio, sono stati misurati solo i miomi più grandi tra quelli misurabili alla Visita 1.

Tutti i soggetti dovevano aver sperimentato uno o più cicli mestruali regolari immediatamente prima della Visita 1. In questa domanda di brevetto, i cicli mestruali regolari sono definiti come cicli di 25 - 38 giorni con almeno 3 giorni consecutivi di sanguinamento mestruale. Analogamente, tutti i soggetti dovevano aver sperimentato cicli mestruali regolari anche immediatamente prima della Visita 2.

La compilazione del diario paziente da parte dei soggetti iniziava il giorno della Visita 1, e proseguiva fino al giorno antecedente la Visita 7 (o fino alla conclusione anticipata). Il farmaco di studio (placebo) è stato somministrato in condizioni di singolo cieco a partire dal giorno della Visita 2 e fino al giorno antecedente la Visita 3. La Visita 2 avveniva nei Giorni da 1 a 5 della prima mestruazione dopo la Visita 1.

Durante il periodo tra la Visita 2 e la Visita 3, in cui i soggetti dovevano aver sperimentato almeno 1 ciclo mestruale regolare, sono stati raccolti i valori basali per la valutazione dell'efficacia, tra cui i punteggi PBAC e i sintomi dolorosi. Il punteggio PBAC al basale è il punteggio PBAC totale per l'intero ciclo mestruale immediatamente prima della Visita 3. Una tabella delle caratteristiche demografiche e basali per le analisi in questo esempio è riportata nelle FIGG. 30A-H.

Per l'ingresso nel Periodo di trattamento (alla Visita 3), i soggetti dovevano aver ricevuto una diagnosi di sanguinamento mestruale abbondante, e dovevano aver ottenuto un punteggio PBAC totale ≥ 120 (che corrisponde ad una perdita ematica di più di 80 mL) in un singolo ciclo mestruale appena prima della Visita 3. La Visita 3 avveniva nei Giorni da 1 a 5 del secondo ciclo mestruale dopo la Visita 1. Dalla Visita 3 alla Visita 7, i soggetti dovevano cercare di recarsi in clinica in uno stato a digiuno e prima di assumere il farmaco di studio.

Alla Visita 3, i soggetti sono stati randomizzati al placebo (57 soggetti) o ad una delle seguenti formulazioni di Composto 1: 10 mg (48 soggetti), 20 mg (56 soggetti) e 40 mg (55 soggetti). La somministrazione delle formulazioni di Composto 1 (10 mg, 20 mg o 40 mg) o del placebo è stata condotta a partire dal giorno della Visita 3 e fino al giorno antecedente la Visita 7 (o fino alla sospensione del trattamento) in condizioni di doppio cieco. La somministrazione della formulazione di Composto 1 o del placebo avveniva con cadenza giornaliera come una singola dose orale ogni mattina, 30 minuti prima di colazione. Quando una dose prima di colazione veniva saltata, i soggetti assumevano il farmaco di studio lo stesso giorno, 30 minuti prima di cena o pranzo.

Durante il corso di questo studio, le pazienti si recavano in clinica a settimane alterne per un mese dopo l'inizio della somministrazione del farmaco di studio in condizioni di doppio cieco (Visita 3) e, successivamente, con cadenza mensile. Ad ogni visita, veniva condotta una batteria designata di esami e valutazioni.

Alla Visita 3, ciascun soggetto valutabile è stato sottoposto ad un doppio prelievo di sangue, uno a 0,5 - 1,5 ore post-dose e uno a 2 - 5 ore post-dose. Alle Visite 4, 5 e 6, ciascun soggetto valutabile è stato sottoposto a prelievo di sangue una volta immediatamente prima della dose di ogni giorno, e di nuovo a 0,5 - 1,5 ore post-dose e a 2 - 5 ore post-dose. Le pazienti che avevano assunto il farmaco di studio il giorno prima di recarsi nella sede d'indagine sono state sottoposte ad un singolo prelievo di sangue. Alla Visita 7, il sangue è stato prelevato solo una volta al momento della visita.

Pazienti: Delle 307 pazienti screenate, 216 sono state randomizzate e incluse nella batteria di analisi completa e nella batteria di analisi sulla sicurezza (n=57, gruppo con placebo; n=48, gruppo con Composto 1 a 10 mg; n=56, gruppo con Composto 1 a 20 mg; e n=55, gruppo con Composto 1 a 40 mg). Nel complesso, i gruppi di trattamento non mostravano differenze clinicamente significative in termini di caratteristiche demografiche e basali (Tabella 1). Non

sussistevano differenze evidenti tra i volumi degli uteri o i volumi dei miomi, e il punteggio PBAC medio al basale nel gruppo con placebo era leggermente più alto di quello nei gruppi con il Composto 1.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e basali

Caratteristica	Placebo (n=57)	Relugolix (n=57)		
		10 mg	20 mg (n=56)	40 mg (n=55)
Età (anni)	42 (5,0)	43 (4,6)	43 (5,3)	41 (4,4)
BMI (kg/m ²)	24 (4,2)	23 (2,7)	22 (2,8)	22 (2,8)
Esperienza di parto	30 (52,6)	25 (52,1)	29 (51,8)	20 (36,4)
Tipo di fibroma uterino				
Fibroma sottosieroso	23 (40,4)	22 (45,8)	25 (44,6)	17 (30,9)
Fibroma intramurale	(42) (73,7)	39 (81,3)	44 (78,6)	45 (81,8)
Fibroma sottomucoso	12 (21,1)	11 (22,9)	11 (19,6)	11 (20,0)
Fibroma cervicale	1 (1,8)	1 (2,1)	1 (1,8)	2 (3,6)
Volume mioma (cm ³)	136 (159,1)	116 (127,4)	119 (117,4)	138 (199,8)
Volume utero (cm ³)	367 (276,6)	322 (285,0)	363 (304,6)	407 (361,8)
Punteggio PBAC	328 (292,1)	269 (160,8)	276 (165,9)	260 (190,5)
Punteggio NRS	(0,80)	0,7 (1,13)	0,8 (0,93)	0,6 (0,60)
Punteggio UFS-QOL				
Severità dei sintomi	28 (17,7)	29 (17,3)	26 (14,4)	25 (14,0)
HRQL totale	16 (18,8)	14 (11,9)	13 (11,5)	15 (15,5)
Emoglobina (g/dL)	12,1 (1,50)	12,2 (1,16)	12,2 (1,41)	12,0 (1,70)
Media (DS) o numero di pazienti (%)				

5 La concentrazione plasmatica di farmaco dopo una singola dose della formulazione di Composto 1 a 1 - 80 mg raggiungeva un picco (C_{max}) a 0,5 - 4,0 ore post-dose (tempo alla concentrazione massima di farmaco [T_{max}]), con

un'emivita plasmatica media ($T_{1/2}$) di 7,1 - 19,8 ore. L'AUC e la C_{max} mostravano un aumento che era leggermente più che proporzionale alla dose. Il Giorno 14, la concentrazione plasmatica di farmaco per dosi multiple da 10 a 40 mg raggiungeva un picco (C_{max}) a 1 - 1,5 ore post-dose (T_{max}), con un'emivita plasmatica media ($T_{1/2}$) di 19,2 - 24,6 ore. L'AUC dal tempo 0 all'infinito ($AUC_{(0-inf)}$) e la C_{max} per il Composto 1 aumentavano generalmente in maniera proporzionale alla dose. L'AUC_(0-tau) e la C_{max} il Giorno 1, e la C_{max} il Giorno 14, aumentavano approssimativamente in maniera dipendente dalla dose, mentre l'AUC_(0-tau) il Giorno 14 mostrava un aumento che era leggermente più che proporzionale alla dose. La concentrazione plasmatica di farmaco raggiungeva lo stato stazionario entro il Giorno 7 del dosaggio multiplo, e sia l'AUC che la C_{max} del Giorno 14 erano più alte rispetto ai valori del Giorno 1. L'AUC dopo una singola dose era più alta dopo il dosaggio a digiuno che non dopo il dosaggio postprandiale o preprandiale. L'AUC e la C_{max} con il dosaggio multiplo erano più alte con il dosaggio preprandiale rispetto al dosaggio postprandiale. Queste scoperte suggeriscono che, in una forma esecutiva, il cibo influenza la farmacocinetica della formulazione di Composto 1. Tuttavia, in una forma esecutiva preferita, il consumo di cibo non influenza la farmacocinetica della formulazione di Composto 1.

Le concentrazioni di LH, FSH, E₂ e P nel sangue diminuivano approssimativamente in maniera proporzionale alla dose dopo una singola dose della formulazione di Composto 1 (da 10 a 40 mg) rispetto al placebo. Le concentrazioni di LH ed E₂ mostravano una rapida diminuzione dopo ciascuna dose in tutti i soggetti (tranne uno), e continuavano a scendere per tutto il periodo di trattamento. Le concentrazioni plasmatiche di P mostravano una rapida diminuzione dopo il dosaggio a tutti i livelli e regimi di dose, e la soppressione veniva mantenuta per tutto il periodo di trattamento. Anche le concentrazioni plasmatiche di FSH mostravano una rapida diminuzione dopo il dosaggio a tutti i livelli e regimi di dose, e rimanevano sopresse per tutto il periodo di trattamento nei gruppi trattati con 40 mg di Composto 1 preso preprandiale o postprandiale.

Gli eventi avversi più comuni che emergevano dal trattamento (frequenza >10% e più rispetto al placebo) comprendevano vampate di calore, metrorragia (sanguinamento mestruale irregolare), menorragia (o HMB), mal di testa, sanguinamento genitale. Non venivano osservati eventi avversi emergenti dal trattamento seri che venivano considerati correlati al farmaco di studio. Le frequenze degli eventi avversi sono riepilogate nella Tabella 2.

Tabella 2. Riepilogo degli AE

Variabili, n (%)	(n=57)	Relugolix		
		10 mg (n=48)	20 mg, n=56	40 mg, n=55
AE qualsiasi	40 (70,2)	41 (85,4)	54 (96,4)	49 (89,1)
Blando	34 (59,6)	36 (75,0)	47 (83,9)	46 (83,6)
Moderato	6 (10,5)	5 (10,4)	7 (12,5)	2 (3,6)
Severo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)
AE correlati al farmaco di studio	23 (40,4)	33 (68,8)	51 (91,1)	45 (81,8)
AE responsabili della sospensione del farmaco di studio	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)
AE seri	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (1,8)
AE comuni ($\geq 10\%$ di pazienti in qualsiasi gruppo)				
Rinofaringite	16 (28,1)	9 (18,8)	4 (7,1)	7 (12,7)
Vampate di calore	2 (3,5)	2 (4,2)	16 (28,6)	21 (38,2)
Metrorragia	10 (17,5)	13 (27,1)	17 (30,4)	15 (27,3)
Menorragia	4 (7,0)	6 (12,5)	13 (23,2)	12 (21,8)
Mal di testa	1 (1,8)	1 (2,1)	8 (14,3)	8 (14,5)
Emorragia genitale	2 (3,5)	2 (4,2)	6 (10,7)	6 (10,9)
Mestruazioni irregolari	0 (0,0)	12 (25,0)	8 (14,3)	3 (5,5)

La FIG. 31 mostra i punteggi PBAC totali, e la FIG. 32 mostra il cambiamento dal basale dei punteggi PBAC totali, tra la Settimana 6 e la Settimana 12, dopo la somministrazione del placebo o di una delle tre formulazioni di Composto 1 (10 mg, 20 mg e 40 mg) ad un soggetto per il periodo di trattamento di 12 settimane.

5 L'endpoint primario valutato era la proporzione di soggetti con un punteggio PBAC totale <10 tra la Settimana 6 e la Settimana 12. La FIG. 33 mostra la proporzione di soggetti che soddisfacevano questo endpoint primario in base

ai volumi degli uteri al basale. La proporzione di soggetti con un punteggio PBAC totale <10 tra la Settimana 6 e la Settimana 12 era 0% nel placebo, 20,8% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, 43,6% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e 83,6% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Segnatamente, una proporzione più alta di soggetti raggiungeva l'endpoint primario dello studio nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, suggerendo una relazione dose-risposta. La proporzione di soggetti con un punteggio PBAC totale <10 tra la Settimana 6 e la Settimana 12 mostrava una differenza statisticamente significativa tra ciascun gruppo con la formulazione di Composto 1 e il placebo, a dimostrazione della superiorità di ciascun gruppo con la formulazione di Composto 1 rispetto al gruppo con placebo. Veniva osservata una diminuzione dose-dipendente nei volumi dei miomi e degli uteri. L'incidenza di mal di testa, metrorragia, menorragia e vampate di calore era oltre 10% più alta nei gruppi con il Composto 1 a 20 mg e 40 mg rispetto al gruppo con placebo; questi AE erano di severità blanda o moderata.

Un endpoint secondario valutato era la proporzione di soggetti con un punteggio PBAC totale <10 tra la Settimana 2 e la Settimana 6 e tra la Settimana 2 e la Settimana 12. La proporzione di soggetti con un punteggio PBAC totale <10 tra la Settimana 2 e la Settimana 6 era 0% nel placebo, 16,7% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, 42,9% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e 65,5% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. La proporzione di soggetti con un punteggio PBAC totale <10 tra la Settimana 2 e la Settimana 12 era 0% nel placebo, 12,5% nel gruppo con il Composto 1 a 10 mg, 32,1% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e 61,8% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

Un endpoint secondario valutato era la proporzione di soggetti che entravano in amenorrea (con un punteggio PBAC totale uguale a 0) tra la Settimana 6 e la Settimana 12, tra la Settimana 2 e la Settimana 6, e tra la Settimana 2 e la Settimana 12. La proporzione di soggetti che entravano in amenorrea tra la Settimana 6 e la Settimana 12 era 0% nel placebo, 16,7% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, 38,2% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e 72,7% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. La proporzione di soggetti che entravano in amenorrea tra la Settimana 2 e la Settimana 6 era 0% nel placebo, 12,5% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, 33,9% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e 54,5% nel gruppo con la

formulazione di Composto 1 a 40 mg. La proporzione di soggetti che entravano in amenorrea tra la Settimana 2 e la Settimana 12 era 0% nel placebo, 10,4% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, 28,6% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e 52,7% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

5 Il punteggio PBAC totale (media \pm DS) tra la Settimana 6 e la Settimana 12 era $405,2 \pm 353,71$ nel placebo, $268,0 \pm 276,37$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $126,0 \pm 188,55$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $21,3 \pm 56,11$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento del punteggio PBAC totale dal basale era $77,3 \pm 255,54$ nel placebo, $-1,4 \pm 222,94$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-153,0 \pm 194,83$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $-238,7 \pm 203,34$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

10 Un endpoint secondario valutato era il volume del mioma. Facendo riferimento alla FIG. 34, i volumi dei miomi alle Settimane 0, 2, 4, 8 e 12 (media \pm DS) erano rispettivamente $136,13 \pm 159,111$ cm³, $134,42 \pm 140,559$ cm³, $136,44 \pm 159,095$ cm³, $132,79 \pm 140,825$ cm³ e $128,26 \pm 130,414$ cm³ nel placebo; rispettivamente $115,57 \pm 127,396$ cm³, $116,68 \pm 152,833$ cm³, $90,89 \pm 108,009$ cm³, $97,47 \pm 117,339$ cm³ e $97,09 \pm 126,578$ cm³ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; rispettivamente $118,68 \pm 117,364$ cm³, $98,63 \pm 112,118$ cm³, $101,51 \pm 132,419$ cm³, $86,34 \pm 103,084$ cm³ e $75,09 \pm 89,699$ cm³ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e rispettivamente $138,00 \pm 199,758$ cm³, $109,29 \pm 132,534$ cm³, $100,04 \pm 139,060$ cm³, $86,01 \pm 120,639$ cm³ e $77,88 \pm 110,873$ cm³ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento percentuale del volume del mioma alla Settimana 12 rispetto al basale era $10,19 \pm 47,159\%$ nel placebo, $-22,63 \pm 29,539\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-36,69 \pm 32,631\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $-38,59 \pm 34,197\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. I volumi dei miomi non mostravano pressoché alcun cambiamento durante il periodo di trattamento nel gruppo con placebo. Tuttavia, nei gruppi con la formulazione di Composto 1, questi volumi tendevano a diminuire a partire dalla Settimana 2 e, successivamente, continuavano a calare in subordine alla durata del trattamento e ai livelli di dose della formulazione di Composto 1.

20 Un altro endpoint secondario valutato era il volume dell'utero. Facendo riferimento alla FIG. 35, i volumi degli uteri alle Settimane 0, 2, 4, 8 e 12 (media \pm DS) erano rispettivamente $366,51 \pm 276,607$ cm³, $384,88 \pm 313,354$ cm³,

381,17 ± 298,220 cm³, 380,19 ± 289,302 cm³ e 379,38 ± 300,058 cm³ nel placebo; 322,12 ± 285,002 cm³, 305,07 ± 265,810 cm³, 258,10 ± 171,703 cm³, 259,64 ± 190,452 cm³ e 252,93 ± 175,064 cm³ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; 363,33 ± 304,622 cm³, 294,81 ± 269,990 cm³, 291,73 ± 327,844 cm³, 290,93 ± 413,549 cm³ e 259,44 ± 322,759 cm³ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; e 406,63 ± 361,814 cm³, 293,51 ± 288,596 cm³, 267,74 ± 275,256 cm³, 224,91 ± 227,442 cm³ e 208,03 ± 209,312 cm³ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento percentuale del volume dell'utero alla Settimana 12 rispetto al basale era 9,75 ± 57,946% nel placebo, -12,10 ± 29,936% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, -27,70 ± 28,787% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e -40,90 ± 37,233% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. I volumi degli uteri non mostravano pressoché alcun cambiamento durante il periodo di trattamento nel gruppo con placebo. Tuttavia, nei gruppi con la formulazione di Composto 1, questi volumi tendevano a diminuire a partire dalla Settimana 2 e, successivamente, calavano in subordine alla durata del trattamento e alla dose della formulazione di Composto 1.

Tra le formulazioni di Composto 1 a 10 mg, 20 mg e 40 mg, le concentrazioni plasmatiche di farmaco per il Composto 1 non modificato erano le più alte a 0,5 - 1,5 ore dopo la somministrazione in tutti i gruppi di trattamento. Le concentrazioni plasmatiche di farmaco prima della somministrazione a ciascuna visita (valori di valle) erano equiparabili in ciascun gruppo di trattamento, mostrando che lo stato stazionario era già stato raggiunto entro 2 settimane dalla somministrazione della formulazione di Composto 1. L'analisi PK della popolazione rivelava che i profili osservati delle concentrazioni plasmatiche per la formulazione di Composto 1 non modificato erano adeguatamente descritti da un modello a 2 compartimenti con eliminazione di primo ordine (condizione di stomaco pieno) e dipendenza della biodisponibilità relativa dalla dose, senza identificazione di covariate in grado di influenzare la farmacocinetica delle formulazioni di Composto 1. La FIG. 38 raffigura graficamente le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato per un periodo di trattamento di 12 settimane secondo l'Esempio 5A. La FIG. 37 è una tabella delle concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato raffigurate nella FIG. 38.

Le concentrazioni plasmatiche di farmaco per il Composto 1 non modificato erano più basse nei soggetti quando il farmaco di studio veniva somministrato 30 minuti prima di un pasto. Le concentrazioni plasmatiche di

farmaco per il Composto 1 non modificato per il periodo di trattamento di 12 settimane, in cui il Composto 1 veniva somministrato 30 minuti prima di un pasto, sono raffigurate graficamente nella FIG. 36 e tabulate nella FIG. 39. Le concentrazioni plasmatiche di farmaco per il Composto 1 non modificato per il periodo di trattamento di 12 settimane, in cui il Composto 1 non veniva somministrato 30 minuti prima di un pasto, sono tabulate nella FIG. 40.

5 È stato riscontrato che la biodisponibilità relativa nella formulazione di Composto 1 a 40 mg era 30,9% più alta di quella nella formulazione di Composto 1 a 10 mg. La variabilità osservata nei profili di assorbimento tra i soggetti era considerevole. La costante cinetica di assorbimento di primo ordine (k_a) è stata stimata solo per i soggetti da cui era stato raccolto un campione nella fase di assorbimento. I valori stimati per la costante cinetica di assorbimento (k_a) e la clearance orale apparente (CL/F) a livello di popolazione erano $0,416 \text{ h}^{-1}$ (CV % 21,5) e 198 L/h (CV % 7,83).

10 Gli endpoint secondari misurati comprendevano i sintomi dolorosi, altri sintomi clinici e la QOL. I sintomi dolorosi sono stati valutati nel diario paziente tra la Visita 1 e il giorno antecedente la Visita 7 adoperando il punteggio NRS. Per valutare gli altri sintomi clinici e la QOL dei soggetti, è stato usato il punteggio UFS-QOL. I soggetti completavano il questionario UFS-QOL alle Visite 3, 5, 6 e 7.

15 I punteggi NRS sono tabulati nella FIG. 41. Il punteggio NRS tra la Settimana 6 e la Settimana 12 (media \pm DS) era $0,82 \pm 0,989$ nel placebo, $0,61 \pm 1,235$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $0,35 \pm 0,618$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $0,25 \pm 0,542$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il punteggio NRS tra la Settimana 2 e la Settimana 6 (media \pm DS) era $0,82 \pm 1,045$ nel placebo, $0,67 \pm 1,228$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $0,48 \pm 0,970$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $0,29 \pm 0,564$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il punteggio NRS tra la Settimana 2 e la
20 Settimana 12 (media \pm DS) era $0,82 \pm 0,992$ nel placebo, $0,63 \pm 1,217$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $0,44 \pm 0,855$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $0,27 \pm 0,535$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

25 Le FIGG. 42-49 mostrano i punteggi UFS-QOL dopo la somministrazione del placebo e di una o più delle tre formulazioni di Composto 1 (10 mg, 20 mg e 40 mg) ad un soggetto per un periodo di trattamento di 12 settimane. In particolare, la FIG. 42 tabula i punteggi UFS-QOL che misurano la severità dei sintomi; la FIG. 43 tabula il punteggio

UFS-QOL per HRQL totale; la FIG. 44 tabula il punteggio UFS-QOL che misura la preoccupazione del soggetto; la FIG. 45 tabula il punteggio UFS-QOL che misura l'effetto sulle attività del soggetto; la FIG. 46 tabula il punteggio UFS-QOL che misura l'effetto sull'energia/umore del soggetto; la FIG. 47 tabula il punteggio UFS-QOL che misura l'effetto sul controllo del soggetto; la FIG. 48 tabula il punteggio UFS-QOL che misura l'effetto sull'autoconsapevolezza del soggetto; e la FIG. 49 tabula il punteggio UFS-QOL che misura l'effetto sulla funzione sessuale del soggetto.

5 Facendo riferimento alla FIG. 42, i punteggi UFS-QOL che misurano la severità dei sintomi (media \pm DS) alle Settimane 0, 4, 8 e 12 erano rispettivamente $27,64 \pm 17,726$, $25,01 \pm 16,990$, $25,68 \pm 17,291$ e $23,48 \pm$ nel placebo; $29,31 \pm 17,291$, $23,78 \pm 14,736$, $24,55 \pm 16,105$ e $23,28 \pm 16,053$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; $25,84 \pm 14,431$, $23,12 \pm 14,327$, $18,53 \pm 13,304$ e $16,56 \pm 14,024$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $25,29 \pm 13,989$, $24,10 \pm 16,141$, $18,08 \pm 15,187$ e $14,05 \pm 15,272$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento (media \pm DS) alla Settimana 12 rispetto al basale era $-3,58 \pm 13,325$ nel placebo, $-6,51 \pm 18,122$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-8,97 \pm 15,530$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $-11,25 \pm 17,274$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

15 Facendo riferimento alla FIG. 43, i punteggi UFS-QOL che misurano la qualità della vita correlata alla salute totale (HRQL totale) (media \pm DS) alle Settimane 0, 4, 8 e 12 erano rispettivamente $16,06 \pm 18,797$, $14,19 \pm 17,284$, $13,32 \pm 18,601$ e $14,19 \pm 18,797$ nel placebo; $14,35 \pm 11,914$, $11,28 \pm 10,342$, $13,39 \pm 13,179$ e $13,01 \pm 13,270$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; $12,79 \pm 11,510$, $11,10 \pm 13,829$, $9,54 \pm 10,904$ e $9,63 \pm 12,735$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; e $15,04 \pm 15,536$, $11,31 \pm 12,082$, $11,20 \pm 12,279$ e $9,52 \pm 10,885$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento (media \pm DS) alla Settimana 12 rispetto al basale era $-2,20 \pm 11,555$ nel placebo, $-1,61 \pm 10,586$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-2,11 \pm 10,529$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $-5,52 \pm 15,871$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

25 Il profilo di sanguinamento è stato accertato e valutato misurando parametri correlati all'anemia, tra cui emoglobina (Hb), ematocrito (Ht), ferro (Fe) e ferritina, dopo la somministrazione del placebo o di una delle formulazioni di Composto 1 (10 mg, 20 mg e 40 mg) ad un soggetto per un periodo di trattamento di 12 settimane. In

particolare, le FIGG. 50-52 tabulano le concentrazioni di emoglobina; la FIG. 53 tabula le percentuali di ematocrito; la FIG. 54 tabula le concentrazioni sieriche di ferro; e la FIG. 55 tabula le concentrazioni di ferritina. Nello specifico, la FIG. 51 mostra i soggetti che avevano assunto medicazioni concomitanti con farmaci a base di ferro, mentre la FIG. 52 mostra i soggetti che non avevano assunto medicazioni concomitanti con farmaci a base di ferro.

5 Facendo riferimento alla FIG. 50, le concentrazioni nel sangue di Hb (media \pm DS) alle Settimane 0, 4, 8 e 12 erano rispettivamente $12,11 \pm 1,504$ g/dL, $12,15 \pm 1,518$ g/dL, $12,33 \pm 1,554$ g/dL e $12,42 \pm 1,353$ g/dL, nel placebo; $12,18 \pm 1,159$ g/dL, $12,56 \pm 1,191$ g/dL, $12,55 \pm 1,164$ g/dL e $12,55 \pm 1,350$ g/dL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; $12,15 \pm 1,407$ g/dL, $12,79 \pm 1,495$ g/dL, $12,88 \pm 1,379$ g/dL e $12,94 \pm 1,225$ g/dL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; e $11,99 \pm 1,699$ g/dL, $12,45 \pm 1,644$ g/dL, $12,81 \pm 1,543$ g/dL e $12,91 \pm 1,380$ g/dL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento della concentrazione nel sangue di Hb alla Settimana 12 rispetto al basale era $0,20 \pm 1,003$ g/dL nel placebo, $0,35 \pm 1,055$ g/dL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $0,83 \pm 1,161$ g/dL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $0,92 \pm 1,183$ g/dL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Segnatamente, le concentrazioni nel sangue di Hb con le formulazioni di Composto 1 a 20 mg e 40 mg aumentavano rispetto al placebo. Facendo riferimento alle FIGG. 51-52, che mostrano le concentrazioni nel sangue di Hb nei gruppi con la formulazione di Composto 1, appare una tendenza a salire a prescindere dalla presenza o assenza del preparato a base di ferro.

15 Facendo riferimento alla FIG. 53, i valori di Ht (media \pm DS) alle Settimane 0, 4, 8 e 12 erano rispettivamente $38,36 \pm 3,739\%$, $38,31 \pm 3,985\%$, $38,79 \pm 3,932\%$ e $39,13 \pm 3,324\%$ nel placebo; $38,50 \pm 3,128\%$, $39,48 \pm 3,327\%$, $39,43 \pm 3,154\%$ e $39,37 \pm 3,639\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; $38,30 \pm 3,882\%$, $40,06 \pm 3,773\%$, $40,39 \pm 3,389\%$ e $40,54 \pm 3,003\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; e $38,06 \pm 4,275\%$, $39,44 \pm 4,012\%$, $40,23 \pm 3,620\%$ e $40,53 \pm 3,307\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento del valore di Ht alla Settimana 12 rispetto al basale era $0,51 \pm 2,583\%$ nel placebo, $0,77 \pm 2,792\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $2,31 \pm 3,522\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $2,46 \pm 3,445\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Mentre il valore di Ht mostrava pochi

cambiamenti nel placebo e nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg durante il periodo di trattamento, i gruppi con la formulazione di Composto 1 a 20 mg e 40 mg mostravano una tendenza a salire.

5 Facendo riferimento alla FIG. 54, i valori di Fe (media \pm DS) alle Settimane 0, 4, 8 e 12 erano rispettivamente 64,0 \pm 45,85 μ g/dL, 68,1 \pm 55,53 μ g/dL, 68,3 \pm 54,24 μ g/dL e 68,1 \pm 49,17 μ g/dL nel placebo; 63,8 \pm 40,05 μ g/dL, 72,8 \pm 40,58 μ g/dL, 67,3 \pm 34,74 μ g/dL e 75,3 \pm 46,94 μ g/dL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; 62,6 \pm 43,00 μ g/dL, 77,4 \pm 49,74 μ g/dL, 84,2 \pm 49,42 μ g/dL e 85,7 \pm 44,40 μ g/dL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; e 56,5 \pm 34,85 μ g/dL, 77,6 \pm 44,81, 78,2 \pm 41,91 e 82,0 \pm 36,93 μ g/dL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento del valore di Fe alla Settimana 12 rispetto al basale era 2,3 \pm 57,87 μ g/dL nel placebo, 11,0 \pm 42,94 μ g/dL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, 24,7 \pm 53,53 μ g/dL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e 25,5 \pm 44,43 μ g/dL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Mentre il valore di Fe non mostrava tendenze a salire evidenti nel placebo e nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg durante il periodo di trattamento, i gruppi con la formulazione di Composto 1 a 20 mg e 40 mg mostravano un aumento clinicamente significativo.

15 Facendo riferimento alla FIG. 55, i valori di ferritina (media \pm DS) alle Settimane 0, 4, 8 e 12 erano rispettivamente 13,93 \pm 12,463 ng/mL, 11,37 \pm 9,325 ng/mL, 11,37 \pm 8,497 ng/mL e 11,01 \pm 9,349 ng/mL nel placebo; 13,17 \pm 12,217 ng/mL, 14,71 \pm 16,372 ng/mL, 12,43 \pm 11,117 ng/mL e 10,81 \pm 9,489 ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; 14,79 \pm 11,396 ng/mL, 14,77 \pm 11,536 ng/mL, 16,34 \pm 15,659 ng/mL e 18,03 \pm 14,427 ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; e 12,94 \pm 12,384 ng/mL, 15,14 \pm 15,133 ng/mL, 18,10 \pm 16,177 ng/mL e 21,84 \pm 21,509 ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento del valore di ferritina alla Settimana 12 rispetto al basale era -3,30 \pm 7,110 ng/mL nel placebo, -2,56 \pm 6,833 ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, 3,50 \pm 10,229 ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e 8,91 \pm 13,131 ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Mentre il valore di ferritina diminuiva gradualmente durante il periodo di trattamento nel placebo e nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, esso tendeva ad aumentare gradualmente nei gruppi con la formulazione di Composto 1 a 20 mg e 40 mg.

Le concentrazioni sieriche di LH dopo la somministrazione del placebo o di una delle tre formulazioni di Composto 1 (10 mg, 20 mg e 40 mg) per il periodo di trattamento di 12 settimane sono rispettivamente raffigurate graficamente nelle FIGG. 56A-D e tabulate nella FIG. 57. In particolare, le mediane delle concentrazioni di LH alle Settimane 0, 2, 4, 8 e 12 erano rispettivamente 3,280 mUI/mL, 4,530 mUI/mL, 3,600 mUI/mL, 3,565 mUI/mL e 4,130 mUI/mL nel placebo, e rispettivamente: 3,480 mUI/mL, 3,815 mUI/mL, 2,565 mUI/mL, 3,460 mUI/mL e 3,550 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; 3,485 mUI/mL, 2,520 mUI/mL, 1,750 mUI/mL, 2,260 mUI/mL e 2,685 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; e 3,520 mUI/mL, 0,720 mUI/mL, 0,550 mUI/mL, 0,570 mUI/mL e 0,650 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento mediano delle concentrazioni sieriche di LH alla Settimana 12 rispetto al basale era 0,590 mUI/mL nel placebo, 0,420 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, -0,895 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e -2,760 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Segnatamente, durante il periodo di trattamento, le concentrazioni sieriche di LH tendevano a diminuire nei gruppi con la formulazione di Composto 1 a 20 mg e 40 mg.

Le concentrazioni sieriche di FSH dopo la somministrazione del placebo o di una delle tre formulazioni di Composto 1 (10 mg, 20 mg e 40 mg) per il periodo di trattamento di 12 settimane sono rispettivamente raffigurate graficamente nelle FIGG. 58A-D e tabulate nella FIG. 59. In particolare, le mediane delle concentrazioni sieriche di FSH alle Settimane 0, 2, 4, 8 e 12 erano rispettivamente 6,580 mUI/mL, 3,570 mUI/mL, 5,280 mUI/mL, 5,080 mUI/mL e 5,140 mUI/mL nel placebo, e rispettivamente: 6,645 mUI/mL, 5,990 mUI/mL, 5,225 mUI/mL, 6,150 mUI/mL e 6,200 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; 6,125 mUI/mL, 5,705 mUI/mL, 4,660 mUI/mL, 4,840 mUI/mL e 5,710 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; e 6,140 mUI/mL, 4,280 mUI/mL, 3,710 mUI/mL, 3,210 mUI/mL e 2,950 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento mediano delle concentrazioni sieriche di FSH alla Settimana 12 rispetto al basale era -1,040 mUI/mL nel placebo, -1,060 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, -0,720 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e -3,180 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

Segnatamente, durante il periodo di trattamento, le concentrazioni sieriche di FSH tendevano ad essere più basse nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

Le concentrazioni sieriche di E₂ dopo la somministrazione del placebo o di una delle tre formulazioni di Composto 1 (10 mg, 20 mg e 40 mg) per il periodo di trattamento di 12 settimane sono rispettivamente raffigurate graficamente nelle FIGG. 60A-D e tabulate nella FIG. 61. In particolare, le mediane delle concentrazioni sieriche di E₂ alle Settimane 0, 2, 4, 8 e 12 erano rispettivamente 41,0 pg/mL, 142,0 pg/mL, 55,0 pg/mL, 91,5 pg/mL e 110,0 pg/mL nel placebo, e rispettivamente: 46,5 pg/mL, 82,5 pg/mL, 58,0 pg/mL, 52,0 pg/mL e 57,0 pg/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; 44,0 pg/mL, 25,0 pg/mL, 23,5 pg/mL, 16,0 pg/mL e 13,0 pg/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; e 40,0 pg/mL, 0,0 pg/mL, 0,0 pg/mL, 0,0 pg/mL e 0,0 pg/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento mediano delle concentrazioni sieriche di E₂ alla Settimana 12 rispetto al basale era 59,0 pg/mL nel placebo, 0,0 pg/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, -18,5 pg/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e -35,0 pg/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, la mediana delle concentrazioni sieriche di E₂ scendeva a 0,0 pg/mL (sotto il limite di quantificazione) alla Settimana 2, e veniva mantenuta fino alla Settimana 12. Le concentrazioni sieriche di E₂ tendevano ad essere più basse nel gruppo con il Composto 1 a 40 mg durante il periodo di trattamento.

La FIG. 172 raffigura la percentuale di soggetti con una concentrazione sierica di E₂ di meno di 10 pg/mL in funzione della dose. La FIG. 173 raffigura la concentrazione sierica di E₂ per soggetti individuali in funzione della concentrazione plasmatica del Composto 1 (relugolix). Queste cifre dimostrano che il dosaggio del Composto 1 potrà essere importante per ottenere una soppressione efficace di E₂ con una bassa variabilità tra i soggetti.

Le concentrazioni sieriche di P dopo la somministrazione del placebo o di una delle tre formulazioni di Composto 1 (10 mg, 20 mg e 40 mg) per il periodo di trattamento di 12 settimane sono rispettivamente raffigurate graficamente nelle FIGG. 62A-D e tabulate nella FIG. 63. In particolare, le mediane delle concentrazioni sieriche di P alle Settimane 0, 2, 4, 8 e 12 erano rispettivamente 0,290 ng/mL, 7,740 ng/mL, 0,320 ng/mL, 0,300 ng/mL e 0,360 ng/mL nel placebo, e rispettivamente: 0,270 ng/mL, 0,315 ng/mL, 0,440 ng/mL, 0,360 ng/mL e 0,410 ng/mL nel

gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; 0,325 ng/mL, 0,235 ng/mL, 0,270 ng/mL, 0,250 ng/mL e 0,250 ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; e 0,300 ng/mL, 0,230 ng/mL, 0,240 ng/mL, 0,220 ng/mL e 0,250 ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento mediano delle concentrazioni sieriche di P alla Settimana 12 rispetto al basale era 0,050 ng/mL nel placebo, 0,080 ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, -0,090 ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e -0,060 ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Le concentrazioni sieriche di P non aumentavano nei gruppi con la formulazione di Composto 1 a 20 mg e 40 mg durante il periodo di trattamento.

La densità minerale ossea (BMD) delle vertebre lombari dalla seconda alla quarta (da L2 a L4) è stata misurata via assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA). I valori della densità minerale ossea alle Settimane 0 e 12 (media \pm DS) erano rispettivamente $1,1207 \pm 0,16933$ e $1,1188 \pm 0,17186$ g/cm² nel placebo, e rispettivamente: $1,0792 \pm 0,13998$ e $1,0757 \pm 0,13907$ g/cm² nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $1,0880 \pm 0,15287$ e $1,0665 \pm 0,15479$ g/cm² nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $1,0924 \pm 0,15355$ e $1,0677 \pm 0,15306$ g/cm² nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento percentuale della densità minerale ossea rispetto al basale era $-0,24 \pm 2,218\%$ nel placebo, $-0,75 \pm 2,350\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-2,01 \pm 2,334\%$ nella gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $-2,28 \pm 2,194\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Alla pari di altri agonisti di GnRH, è stato riportato che, dopo la somministrazione di leuprolide acetato a soggetti con fibromi uterini, la densità minerale ossea diminuiva di $-2,21 \pm 1,709\%$. Il cambiamento percentuale della densità minerale ossea osservato in questo studio era considerato allo stesso livello o meno rispetto a questo risultato per il gruppo con leuprolide acetato.

Come marcatore supplementare del metabolismo osseo, sono stati anche accertati i marcatori biochimici del metabolismo osseo (valori sierici di NTx e BAP).

La FIG. 173 mostra la percentuale di soggetti con un punteggio PBAC di 0 tra la Settimana 6 e la Settimana 12, e il cambiamento percentuale medio dal basale della densità minerale ossea alla Settimana 12, in funzione della dose. Questo grafico dimostra il miglioramento dei sintomi (PBAC = 0) all'aumentare della dose di Composto 1. Anche

la perdita di densità minerale ossea aumentava all'aumentare delle dosi di Composto 1, ma la differenza tra le dosi più alte era minore della differenza tra le dosi più basse.

La FIG. 64 mostra il ritorno dei cicli mestruali dopo la somministrazione del placebo o di una delle tre formulazioni di Composto 1 (10 mg, 20 mg e 40 mg) per un periodo di trattamento di 12 settimane. Il periodo che intercorreva tra l'ultima dose del farmaco di studio e il ritorno dei cicli mestruali (media \pm DS) era $18,6 \pm 8,75$ giorni nel placebo, $19,8 \pm 9,26$ giorni nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $31,0 \pm 17,65$ giorni nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, e $36,4 \pm 7,63$ giorni nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Nel complesso, veniva determinata l'assenza di problematiche clinicamente significative in merito alla ripresa delle mestruazioni, con il periodo di ripresa delle mestruazioni che era da 20 a 35 giorni dopo l'ultima dose nei gruppi con il Composto 1 (Tabella 3).

Tabella 3. Altri endpoint per la sicurezza

Endpoint		Placebo	Relugolix		
			10 mg	20 mg	40 mg
BMD, (%)	n, media	55 -0,2	47 -0,7	56 -2,0	55 -2,3
	(DS)	(2,22)	(2,35)	(2,33)	(2,19)
Periodo di ripresa delle mestruazioni, giorni	n, media	57 19	47 20	55 31	52 36
	(DS)	(8,8)	(9,3)	(17,6)	(7,6)

In sintesi, per gli endpoint secondari, il raggiungimento di una condizione di amenorrea (punteggio PBAC totale uguale a 0) tra la Settimana 6 e la Settimana 12 era 73% nel gruppo con il Composto 1 (relugolix) a 40 mg contro 0% nel gruppo con placebo (Tabella 4 sottostante). I volumi dei miomi e i volumi degli uteri per il gruppo con placebo aumentavano entro la Settimana 12, mentre gli stessi volumi in tutti i gruppi con il Composto 1 diminuivano dalla Settimana 2 e continuavano a calare entro le Settimane 4, 8 e 12, con osservazione di una tendenza alla massima diminuzione dei volumi nel gruppo a 40 mg (Tabella 4). Alla settimana 12, i volumi degli uteri e dei miomi venivano ridotti di ~40% nel gruppo con il Composto 1 a 40 mg, mentre il gruppo con placebo aumentava di ~10%, portando a

5
10

cambiamenti dal basale di ~50% per il gruppo a 40 mg rispetto al placebo. Entro la settimana 12, i livelli di Hb nei gruppi con il Composto 1 a 20 e 40 mg crescevano, con l'aumento più alto di Hb osservato nel gruppo a 40 mg (Tabella 4). Gli accertamenti NRS riportati dalle pazienti indicavano che, rispetto al gruppo con placebo, le pazienti che avevano ricevuto il trattamento con il Composto 1 avevano un punteggio NRS più basso (ovvero meno sintomi dolorosi tra la Settimana 6 e la Settimana 12), e che il gruppo che aveva ricevuto in somministrazione il Composto 1 a 40 mg sperimentava il beneficio più grande in termini di riduzione del dolore (Tabella 4). Rispetto al placebo, il gruppo con il Composto 1 a 40 mg aveva un punteggio UFS-QOL più basso per la severità dei sintomi e un punteggio UFS-QOL più basso per la HRQL totale, indicando una tendenza ad un maggiore miglioramento per le pazienti nel gruppo con la dose più alta di Composto 1 (40 mg) (Tabella 4). Tutte le dosi di relugolix riducevano significativamente la perdita di sangue mestruale tra la Settimana 6 e la Settimana 12 rispetto al placebo in maniera dipendente dalla dose, con la proporzione più alta di pazienti nel gruppo a 40 mg ($P < 0,0003$ per ciascun confronto). Stima puntuale [CI 95%]*: Ciascun gruppo con relugolix era statisticamente significativo contro il placebo, $p < 0,0003$. Il test del chi quadrato è stato condotto secondo la procedura dei test chiusi. (FIG. 68).

Tabella 4. Endpoint secondari

Variabile	Placebo (n=57)	Relugolix		
		10 mg (n=48)	20 mg (n=56)	40 mg (n=55)
Amenorrea*, n (%)	(0,0)	8 (16,7)	21 (38,2)	40 (72,7)
Cambiamento dal basale alla Settimana 12, media (DS)				
Volumi dei miomi (%)	10 (47,2)	-23 (29,5)	(32,6)	(34,2)
Volumi degli uteri (%)	10 (57,9)	-12 (29,9)	-28 (28,8)	-41 (37,2)
Emoglobina (g/dL)	0,2 (1,00)	0,3 (1,05)	0,8 (1,16)	0,9 (1,18)
Punteggio UFS-QOL Severità dei sintomi	-4 (13,3)	-7 (18,1)	-9 (15,5)	-11 (17,3)
HRQL totale	-2 (11,6)	-2 (10,6)	-2 (10,5)	-6 (15,9)

Punteggio NRS**, media (DS)	0,8 (0,99)	0,6 (1,23)	0,4 (0,62)	0,2 (0,54)
*: Il PBAC per le Settimane dalla 6 alla 12 era 0				
**: media per le Settimane dalla 6 alla 12				

Inoltre, con riferimento alla farmacodinamica, i livelli mediani di estradiolo sierico (E₂) scendevano a <10 pg/mL (sotto il limite inferiore di quantificazione) alla Settimana 2 nel gruppo con il Composto 1 (relugolix) a 40 mg, e queste concentrazioni molto basse venivano mantenute fino alla Settimana 12 (FIG. 69). La dose di 40 mg del Composto 1 dava luogo al cambiamento più grande dal basale per LH, FSH e P.

5 Sulla base delle scoperte fatte in questo studio per l'efficacia e la sicurezza, si è ritenuto che la formulazione di Composto 1 non presentasse problematiche clinicamente significative in termini di sicurezza. Inoltre, sulla base delle scoperte fatte in questo studio per l'efficacia e la sicurezza, si è ritenuto che la formulazione di Composto 1 a 40 mg fosse una dose efficace per il trattamento dei sintomi associati ai fibromi uterini.

Esempio di riferimento 5B: Riepilogo dell'Esempio 5A

10 Questo Esempio riassume alcune delle scoperte descritte sopra per l'Esempio 5A.

L'Esempio 5A adoperava i punteggi PBAC, che forniscono una stima del volume di sangue mestruale perso. La valutazione del punteggio PBAC è stata condotta facendo annotare ai soggetti, su una scheda di valutazione PBAC distribuita dallo sponsor durante il periodo di trattamento, i dettagli correlati alla perdita di sangue mestruale. La FIG. 1 mostra una scheda di valutazione PBAC illustrativa che comprende due voci (assorbenti e tamponi) articolate in tre intervalli pittografici (1: leggermente impregnato; 5: moderatamente impregnato; 10: saturo). Queste voci rappresentano il livello di impregnazione del materiale sanitario durante il corso di un ciclo mestruale, con un punteggio totale nell'intervallo da 0 (nessuno) all'infinito. Punteggi più alti indicano perdite di sangue più abbondanti. In aggiunta, la scheda di valutazione PBAC permette ai soggetti di indicare: se hanno sperimentato un sanguinamento tra mestruazioni che richiedeva una protezione sanitaria; se hanno espulso coaguli e, in caso affermativo, la grandezza approssimativa dei coaguli; se hanno sperimentato episodi di menorragia; e se hanno richiesto una doppia protezione (uso simultaneo di

assorbente e tampone). Nel contesto della scheda di valutazione PBAC dell'Esempio 5A, il termine "menorragia" è definito come un sanguinamento mestruale che raggiunge o sporca gli indumenti o la biancheria intima.

5 I soggetti avevano l'istruzione di completare la scheda di valutazione PBAC assegnando i punteggi nel seguente modo: aggiungere 1, 5 o 10 punti rispettivamente per ciascun prodotto di igiene femminile leggermente impregnato, moderatamente impregnato o completamente saturo, aggiungere 1 o 5 punti rispettivamente per ogni coagulo di sangue più piccolo di 1 cm o per ogni coagulo di sangue con un diametro massimo di 1 cm o più, e aggiungere 5 punti per ogni episodio di menorragia. Questi punteggi differiscono leggermente dai punteggi elencati nella scheda di valutazione PBAC illustrativa che è mostrata nella FIG. 1. Il punteggio PBAC totale è stato ricavato sommando i punti per ciascuno degli elementi di sopra.

10 Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno, per 12 settimane consecutive, del Composto 1 in una formulazione ("formulazione di Composto 1") avente i seguenti eccipienti: 122 mg di mannitolo, 40 mg di cellulosa microcristallina, 6 mg di idrossipropilcellulosa, 10 mg di croscarmellosa sodica, 2 mg di magnesio stearato, 7,12 mg di ipromellosa 2910, 0,8 mg di diossido di titanio e, opzionalmente, 0,08 mg di ossido ferrico, in assenza di un medicamento ormonale sostitutivo, il cambiamento dal basale del punteggio medio totale sul Grafico pittorico di accertamento delle perdite ematiche (PBAC) tra la Settimana 6 e la Settimana 12 era $77,3 \pm 255,54$ nel placebo e $-238,7 \pm 203,34$ nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

15 I volumi di tutti i miomi e di tutti gli uteri a cui viene qui fatto riferimento sono stati valutati via ultrasonografia transvaginale. Nello specifico, i volumi dei miomi sono stati calcolati usando la seguente formula: $D1 \times D2 \times D3 \times \pi/6$, dove D1 è il diametro più lungo del mioma; D2 è il diametro più lungo del mioma ad un angolo perpendicolare a D1; e D3 è il diametro del mioma che attraversa l'intersezione tra D1 e D2 perpendicolare al piano D1/D2.

20 Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il cambiamento percentuale dal basale del volume medio del mioma al termine delle 12 settimane consecutive era $10,19 \pm 47,159\%$ nel placebo e $-38,59 \pm 34,197\%$ nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il cambiamento percentuale dal basale del volume medio dell'utero al termine delle 12 settimane consecutive era $9,75 \pm 57,946\%$ nel placebo e $-40,90 \pm 37,233\%$ nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

5 La Scala di classificazione numerica (NRS) è uno strumento autovalutativo a 11 punti per l'accertamento del dolore. Come mostrato nella FIG. 2, essa comprende 11 punti nell'intervallo da 0 (Nessun dolore) a 10 (Peggior dolore possibile). Punteggi NRS più alti riflettono livelli più grandi di dolore.

Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il punteggio medio sulla Scala di classificazione numerica (NRS) tra la Settimana 6 e la Settimana 12 era $0,82 \pm 0,989$ nel placebo e $0,25 \pm 0,542$ nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

10 Il questionario Sintomi dei fibromi uterini e Qualità della vita (UFS-QOL) è uno strumento autovalutativo a 37 domande per accertare le differenze in termini di severità dei sintomi e qualità della vita correlata alla salute. Il questionario comprende otto domande riguardanti i sintomi e 29 domande sulla qualità della vita correlata alla salute organizzate in otto sottosezioni (severità dei sintomi, preoccupazione, attività, energia/umore, controllo, autoconsapevolezza, funzione sessuale, e punteggio totale della qualità della vita correlata alla salute), con il punteggio delle sottosezioni e quello totale nell'intervallo da 37 (per nulla/mai) a 116 (moltissimo/per tutto il tempo). Il
15 questionario UFS-QOL usato nell'Esempio 5A è mostrato nelle FIGG. 3A-C. Punteggi UFS-QOL più alti riflettono una maggiore severità dei sintomi e un maggiore impatto dei sintomi sulla qualità della vita correlata alla salute.

Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il cambiamento dal basale del punteggio medio al questionario Sintomi dei fibromi uterini e
20 Qualità della vita (UFS-QOL) che misura la severità dei sintomi al termine delle 12 settimane consecutive era $-3,58 \pm 13,325$ nel placebo e $-11,25 \pm 17,274$ nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il cambiamento dal basale del punteggio medio al questionario Sintomi dei fibromi uterini e Qualità della vita (HRQL totale) al termine delle 12 settimane consecutive era $-2,20 \pm 11,555$ nel placebo e $-5,52 \pm$
25 $15,871$ nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il cambiamento dal basale della concentrazione media di emoglobina (Hb) nel sangue al termine delle 12 settimane consecutive era $0,20 \pm 1,003$ g/dL nel placebo e $0,92 \pm 1,183$ g/dL nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

5 Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il cambiamento dal basale del valore medio di ematocrito (Ht) al termine delle 12 settimane consecutive era $0,51 \pm 2,583\%$ nel placebo e $2,46 \pm 3,445\%$ nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

10 Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il cambiamento dal basale del valore medio di ferro (Fe) al termine delle 12 settimane consecutive era $2,3 \pm 57,87$ $\mu\text{g/dL}$ nel placebo e $25,5 \pm 44,43$ $\mu\text{g/dL}$ nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il cambiamento dal basale del valore medio di ferritina al termine delle 12 settimane consecutive era $-3,30 \pm 7,110$ ng/mL nel placebo e $8,91 \pm 13,131$ ng/mL nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

15 Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il cambiamento dal basale delle concentrazioni mediane di ormone luteinizzante al termine delle 12 settimane consecutive era $0,590$ mUI/mL nel placebo e $-2,760$ mUI/mL nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

20 Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il cambiamento dal basale della concentrazione mediana di FSH era $-1,040$ mUI/mL nel placebo e $-3,180$ mUI/mL nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il cambiamento dal basale delle concentrazioni mediane di E₂ al termine delle 12 settimane consecutive era $59,0$ pg/mL nel placebo e $-35,0$ pg/mL nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il cambiamento dal basale delle concentrazioni mediane di progesterone (P) al termine delle 12 settimane consecutive era 0,050 ng/mL nel placebo e -0,060 ng/mL nella formulazione di Composto 1 a 40 mg.

5 Dopo la somministrazione monogiornaliera di dosi di 40 mg al giorno di Composto 1 per almeno 2 settimane consecutive e di 0,05 mg - 2,5 mg al giorno di un estrogeno e/o progestogeno, la perdita di densità minerale ossea risultava minimizzata.

Esempio 6: Studi internazionali di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza del Composto 1 quando co-somministrato con estradiolo e progestina a bassa dose in donne con sanguinamento mestruale abbondante (HMB) associato a fibromi uterini

10 Questo sarà uno studio randomizzato in doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia della formulazione di Composto 1 a 40 mg quando somministrata una volta al giorno per via orale insieme ad un medicamento ormonale sostitutivo comprendente 1 mg di estradiolo e 0,5 mg di noretindrone acetato, rispetto ad un placebo, in donne con sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini. Lo studio descritto in questo esempio intende costituire la base per un futuro programma clinico di fase III a sostegno dell'approvazione del Composto 1 come
15 trattamento per donne con fibromi uterini.

Lo studio comprenderà sia uno studio iniziale che uno studio di estensione separato. Lo studio iniziale comprenderà un periodo di screening di circa 10 settimane, un periodo di trattamento farmacologico di 24 settimane, e un periodo di follow-up di un mese. Lo studio di estensione permetterà di estendere il periodo di trattamento per i
20 soggetti dello studio iniziale. In particolare, nello studio di estensione, i soggetti dello studio iniziale che avranno ricevuto il trattamento con placebo avranno l'opportunità di ricevere in somministrazione il Composto 1 per un periodo di 24 settimane, mentre i soggetti dello studio iniziale che avranno ricevuto il trattamento farmacologico con il Composto 1 avranno l'opportunità di estendere lo stesso trattamento per altre 24 settimane. I soggetti potranno partecipare allo studio di estensione solo in presenza di una perdita di densità minerale ossea non superiore a -8,0%.

Il programma prevede l'ingresso di circa 390 soggetti nello studio. Di questi 390 soggetti, circa 260 donne verranno randomizzate al Composto 1 più terapia con medicamento ormonale sostitutivo, e circa 130 donne verranno randomizzate al placebo.

5 Per partecipare allo studio, i soggetti devono essere donne di 18-50 anni d'età, estremi inclusi, con diagnosi di sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini dimostrato per 2 cicli durante il periodo di screening e misurato con il metodo dell'ematina alcalina. Il sanguinamento mestruale abbondante, definito con il metodo dell'ematina alcalina, identifica una perdita di sangue mestruale media ≥ 80 mL, con una perdita di sangue mestruale minima di 70 mL per ciclo, per l'intero ciclo mestruale immediatamente prima della Visita 3. La Visita 3 avverrà circa 8-12 settimane dopo l'inizio dello studio. La diagnosi di sanguinamento mestruale abbondante può essere confermata 10 via ultrasonografia pelvica transaddominale o transvaginale eseguita con soluzione salina o gel come mezzo di contrasto.

I soggetti inizieranno a compilare il diario paziente a partire dal giorno della Visita 1. Durante il periodo tra le Visite 2 e 3, in cui i soggetti devono sperimentare almeno 2 cicli mestruali, verranno raccolti i valori basali per la valutazione dell'efficacia, tra cui la perdita totale di sangue mestruale, i sintomi dolorosi e la QOL. I soggetti 15 compileranno il diario paziente con cadenza giornaliera fino al termine della somministrazione del farmaco di studio (Visita 9).

La Visita 2 avverrà tra i Giorni 1 e 5 della prima mestruazione dopo la Visita 1. La Visita 3 avverrà tra i Giorni 1 e 5 della seconda mestruazione dopo la Visita 1. Tra la Visita 3 e la Visita 9, i soggetti riceveranno il farmaco di studio (scelto tra formulazione di Composto 1 con medicamento ormonale sostitutivo, placebo per la formulazione di 20 Composto 1 e placebo per il medicamento ormonale sostitutivo) una volta al giorno in doppio cieco insieme a quantitativi giornalieri di calcio (fino a 1300 mg) e vitamina D (fino a 1000 unità). Le donne con anemia da carenza di ferro verranno inoltre trattate con un prodotto sostitutivo del ferro orale o parenterale se l'emoglobina è meno di 10 g/dL e se il volume corpuscolare medio è sotto il limite inferiore della norma. Tutte le donne si sottoporranno ad accertamento della densità minerale ossea via assorbimetria a raggi X a doppia energia e tramite biopsia endometriale al 25 basale e alla Settimana 24.

Poiché studi pregressi hanno dimostrato che l'esposizione del plasma al farmaco per il Composto 1 può essere ridotta somministrandolo con un pasto ad alto tenore di grasso e alto contenuto calorico, questo studio prevede di somministrare il farmaco di studio in uno stato a digiuno, ovvero almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto.

5 Durante il corso di questo studio, i soggetti si recheranno nella sede di studio per sottoporsi alla batteria designata di esami e valutazioni ad ogni visita mensile dopo la randomizzazione e l'inizio della somministrazione del farmaco di studio (Visita 3) in condizioni di doppio cieco.

10 Alla Visita 3, il farmaco di studio verrà somministrato in un metodo del doppio cieco e del doppio inganno a partire dal giorno della Visita 3 e fino al giorno antecedente la Visita 9 (o fino alla conclusione anticipata) in condizioni di doppio cieco. Il farmaco di studio verrà assunto una volta al giorno come una singola dose orale al mattino in condizioni di digiuno: almeno un'ora prima o almeno due ore dopo un pasto. Se il dosaggio al mattino viene saltato, la dose può essere assunta più tardi nel corso della giornata, almeno 1 ora prima del pasto successivo e 2 ore dopo il pasto precedente.

15 I soggetti compileranno un diario paziente con cadenza giornaliera. Nel diario paziente, i soggetti registreranno i sintomi dolorosi sperimentati nelle ultime 24 ore a causa dei fibromi uterini, i quali verranno usati per calcolare il punteggio NRS; e registreranno informazioni riguardanti la medicazione del trial clinico, il sanguinamento mestruale e l'uso di medicazioni e integratori per il dolore. Le domande specifiche da includere nel diario paziente sono mostrate nella FIG. 2 e nelle FIGG. 65A-C.

20 L'endpoint primario di questo studio è valutare la percentuale di soggetti che raggiungono un volume di perdita di sangue mestruale di meno di 80 mL e una riduzione di 50% o più della perdita di sangue mestruale, misurata con il metodo dell'ematina alcalina (AH), dal basale all'ultimo mese di trattamento. I soggetti restituiranno i prodotti sanitari femminili usati per quantificare la perdita di sangue mestruale con il metodo AH. Il metodo AH misura il volume di perdita di sangue mestruale in millilitri scuotendo i prodotti femminili usati in una soluzione, e misurando l'assorbanza dell'ematina risultante contro curve di calibrazione. Il metodo è convalidato secondo la versione corrente della Guida per la convalida dei metodi della FDA, ed è un endpoint quantitativo accettato per l'accertamento del sanguinamento mestruale abbondante. I prodotti femminili verranno distribuiti alla Visita di screening 1, e verranno raccolti ad ogni

visita fino a quando la paziente non avrà completato il trattamento o non avrà terminato la partecipazione allo studio prima di completare il trattamento. Ogni volta che consegna i suoi prodotti femminili di un ciclo mestruale per l'analisi, la paziente verrà sottoposta al prelievo di un campione di sangue che verrà inviato al laboratorio.

5 È previsto che gli endpoint secondari di questo studio comprendano: 1) la percentuale di soggetti che entrano in una condizione di amenorrea prolungata tra la settimana 5 e l'ultimo mese di trattamento; 2) il tempo all'ingresso in amenorrea; 3) il cambiamento della perdita di sangue mestruale dal basale all'ultimo mese di trattamento; 4) il cambiamento della concentrazione di emoglobina dal basale all'ultimo mese di trattamento; 5) il punteggio sulla Scala di classificazione numerica (NRS) per il dolore correlato ai fibromi uterini; 6) il cambiamento del volume dei fibromi dal basale all'ultimo mese di trattamento; 7) il cambiamento del volume dell'utero dal basale all'ultimo mese di
10 trattamento; 8) il cambiamento della densità minerale ossea dal basale alla settimana 24 (accertato via DXA); e 9) una biopsia endometriale, ad esempio la percentuale di pazienti con un endometrio spesso più di 4 mm al termine del trattamento.

I soggetti completeranno vari questionari per valutare l'impatto dei fibromi uterini sulla QOL. In particolare, i
15 soggetti completeranno il questionario UFS-QOL, descritto nell'Esempio 5A, dopo aver iniziato il Periodo di trattamento. I soggetti completeranno anche il questionario Compromissione della produttività sul lavoro e delle attività: Salute generale, Versione 2.0 (WPAI: GH), costituito da sei domande che misurano gli effetti della salute generale e di sintomi specifici sulla produttività sul lavoro e sulla vita extra lavorativa. Le domande del WPAI: GH sono mostrate nelle FIGG. 66A-B. È inoltre previsto che i soggetti completino anche l'EuroQol, l'Impressione globale del cambiamento dal punto di vista del paziente (mostrato nella FIG. 67), e il Questionario sull'impatto della menorragia
20 (MIQ). Benché non inteso per l'inclusione nel presente studio, è anche possibile prevedere che i soggetti completino il Questionario sull'uso delle risorse, che fornisce uno strumento aggiuntivo per valutare la QOL nelle pazienti con fibromi uterini.

Questo studio valuterà anche gli effetti farmacocinetici e farmacodinamici del Composto 1 con una terapia add-back ormonale. I parametri particolari che verranno analizzati comprendono: 1) concentrazioni di estradiolo,

ormone luteinizzante, ormone follicolo-stimolante e progesterone; 2) C_{max} , C_T e $AUC_{(0-tau)}$; e 3) concentrazioni di valle del farmaco nel plasma per il Composto 1, l'etinilestradiolo e il noretindrone acetato.

Esempio di riferimento 7: Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo sull'efficacia del Composto 1 nel trattamento dell'endometriosi

5 Questo era uno studio randomizzato, in doppio cieco per valutare l'efficacia di 3 livelli di dose (10 mg, 20 mg e 40 mg) della formulazione di Composto 1 con somministrazione orale di 12 settimane rispetto ad un placebo in donne giapponesi in premenopausa di età ≥ 20 anni con endometriosi. L'efficacia di questo farmaco è stata anche oggetto di un accertamento comparativo usando il leuprolide acetato (Leuplin®; anche noto come leuprorelina) per iniezione (una volta ogni 4 settimane, 3,75 mg per dose) come farmaco di riferimento.

10 I soggetti dovevano aver ricevuto una diagnosi di endometriosi entro i 5 anni antecedenti lo screening, e dovevano presentare dismenorrea e dolore pelvico di grado almeno "moderato" per 1 dei due o entrambi, come determinato dallo sperimentatore usando la scala di Biberoglu & Behrman (B&B). L'endpoint primario era il cambiamento dal basale del punteggio medio sulla scala analogica visiva (VAS) per il dolore pelvico globale al termine del periodo di trattamento (VAS "0 = nessun dolore"; "100 = dolore più forte immaginabile"). Gli endpoint secondari
15 comprendevano il punteggio VAS per dolore pelvico, dismenorrea e dispareunia durante il periodo di trattamento. Gli endpoint per la sicurezza comprendevano densità minerale ossea (BMD), eventi avversi (AE), segni vitali, peso, elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG), test clinici di laboratorio, e marcatori biochimici del metabolismo osseo (N-telopeptide reticolato a collagene di tipo I e fosfatasi alcalina ossea specifica nel siero). La Tabella 5 fornisce un
20 riepilogo delle caratteristiche demografiche e basali per i gruppi.

Tabella 5. Caratteristiche demografiche e basali

Caratteristiche, media (DS)	Placebo (N = 99)	Relugolix			Leuprorelina (N = 82)
		10 mg (N = 103)	20 mg (N = 100)	40 mg (N = 103)	
Età [anni]	35,7 (6,06)	35,3 (6,22)	35,1 (6,78)	35,6 (6,04)	36,1 (6,13)

BMI [kg/m ²] ¹	21,1 (3,01)	21,5 (3,35)	20,4 (2,46)	21,6 (3,14)	21,8 (3,40)
Durata della malattia [anni]	3,9 (4,65)	3,8 (5,04)	3,2 (3,84)	4,3 (5,47)	2,9 (3,78)
Punteggio VAS medio [mm]					
Dolore pelvico globale ¹	15,6 (14,32)	14,6 (11,99)	15,6 (15,06)	15,3 (11,99)	15,2 (15,10)
Dismenorrea ¹	28,4 (16,59)	28,2 (17,64)	27,7 (18,94)	30,4 (17,04)	27,1 (19,78)
Dispareunia ²	11,0 (14,25)	8,8 (14,24)	12,5 (16,48)	9,4 (15,42)	9,5 (10,71)
Punteggio sulla B&B (pazienti) modificata					
Dolore pelvico non mestruale ¹	0,6 (0,45)	0,7 (0,46)	0,6 (0,47)	0,7 (0,44)	0,7 (0,55)
Dismenorrea ¹	1,2 (0,44)	1,2 (0,47)	1,2 (0,48)	1,2 (0,47)	1,2 (0,47)
Dispareunia ²	0,6 (0,45)	0,6 (0,60)	0,6 (0,55)	0,5 (0,48)	0,6 (0,45)
Percentuale di giorni con uso di analgesici [%] ¹					
	10,0 (11,55)	12,5 (12,32)	13,3 (16,43)	12,0 (14,53)	11,6 (13,84)

¹ Placebo: N = 97, Composto 1 (relugolix) 10 mg: N = 103, 20 mg: N = 100, 40 mg: N = 103, leuprorelina: N = 81, totale: N = 484

² Placebo: N = 41, Composto 1 10 mg, N = 46, 20 mg: N = 47, 40 mg: N = 44, leuprorelina: N = 26, totale: N = 204

5 I soggetti iniziavano a compilare il diario paziente il giorno della Visita 1. Durante il periodo tra le Visite 2 e 3, in cui i soggetti dovevano aver sperimentato almeno 1 ciclo mestruale, sono stati raccolti i valori basali per la valutazione dell'efficacia, tra cui la qualità della vita e i sintomi dolorosi. I soggetti compilavano il diario paziente con cadenza giornaliera fino al termine del trattamento. La Visita 2 avveniva nei Giorni da 1 a 5 del primo ciclo mestruale dopo la Visita 1. Il farmaco di studio (placebo per la formulazione di Composto 1 e placebo per Leuplin) è stato somministrato in condizioni di singolo cieco a partire dal giorno della Visita 2 e fino al giorno antecedente la Visita 3. La Visita 3 avveniva nei Giorni da 1 a 5 del secondo ciclo mestruale dopo la Visita 1. Tra la Visita 3 e la Visita 7, i soggetti ricevevano l'istruzione di recarsi in clinica in uno stato a digiuno e prima di assumere il farmaco di studio. Alla

Visita 3, i soggetti sono stati randomizzati ai gruppi con le formulazioni di Composto 1: 10 mg, 20 mg, 40 mg, al gruppo con placebo o al gruppo con Leuplin in un rapporto rispettivamente di 2:2:2:2:1. La formulazione di Composto 1 (10 mg, 20 mg o 40 mg) + il placebo per Leuplin, il placebo per la formulazione di Composto 1 + il placebo per Leuplin, o il placebo per la formulazione di Composto 1 + Leuplin sono stati somministrati a partire dal giorno della
5 Visita 3 fino al giorno antecedente la Visita 7 (o fino alla sospensione del trattamento) in condizioni di doppio cieco. La formulazione di Composto 1 o il placebo per la formulazione di Composto 1 veniva somministrato con cadenza giornaliera come una singola dose orale ogni mattina 30 minuti prima di colazione, mentre il Leuplin (o il placebo per Leuplin) veniva somministrato per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane. Lo studio era costituito da un Periodo di pretrattamento di 4 - 12 settimane e un Periodo di trattamento di 12 settimane, e il periodo totale di partecipazione allo
10 studio era da 16 a 24 settimane. Durante il corso di questo studio, le pazienti si recavano in clinica a settimane alterne per un mese dopo l'inizio della somministrazione del farmaco di studio in condizioni di doppio cieco (Visita 3) e, successivamente, con cadenza mensile. Ad ogni visita, veniva condotta una batteria designata di esami e valutazioni.

La concentrazione plasmatica del Composto 1 dopo una singola dose della formulazione di Composto 1 a 1 - 80 mg raggiungeva una C_{max} media di picco a 0,5 - 4,0 ore post-dose (T_{max}), con una $T_{1/2}$ plasmatica media di 7,1 - 19,8
15 ore. L'AUC plasmatica media e la C_{max} media mostravano un aumento che era leggermente più che proporzionale alla dose. Il Giorno 14, la concentrazione plasmatica del Composto 1 per dosi multiple di 10 - 40 mg raggiungeva una C_{max} media di picco a 1 - 1,5 ore post-dose (T_{max}), con una $T_{1/2}$ plasmatica media di 19,2 - 24,6 ore. L'AUC_(0-inf) plasmatica media e la C_{max} media per il Composto 1 aumentavano generalmente in maniera proporzionale alla dose. L'AUC_(0-tau) plasmatica media e la C_{max} media il Giorno 1, e la C_{max} media il Giorno 14, aumentavano approssimativamente in
20 maniera dipendente dalla dose, mentre l'AUC_(0-tau) plasmatica media il Giorno 14 mostrava un aumento che era leggermente più che proporzionale alla dose. La concentrazione plasmatica del Composto 1 raggiungeva lo stato stazionario entro il Giorno 7 del dosaggio multiplo, e sia l'AUC plasmatica media che la C_{max} media del Giorno 14 erano più alte rispetto ai valori del Giorno 1. L'AUC plasmatica media dopo una singola dose era più alta dopo il dosaggio a digiuno che non dopo il dosaggio postprandiale o preprandiale. L'AUC plasmatica media e la C_{max} media

con il dosaggio multiplo erano più alte con il dosaggio preprandiale rispetto al dosaggio postprandiale. Queste scoperte suggeriscono che il cibo influenza la farmacocinetica della formulazione di Composto 1.

5 Le concentrazioni di LH, FSH, estradiolo (E₂) e progesterone (P) nel sangue diminuivano approssimativamente in maniera proporzionale alla dose dopo una singola dose di Composto 1 (da 10 a 80 mg) rispetto al placebo. Le concentrazioni di LH ed estradiolo mostravano una rapida diminuzione dopo ciascuna dose in tutti i soggetti, e continuavano a scendere per tutto il periodo di trattamento. Le concentrazioni plasmatiche di progesterone mostravano una rapida diminuzione dopo il dosaggio a tutti i livelli e regimi di dose, e la soppressione veniva mantenuta per tutto il periodo di trattamento. Anche le concentrazioni plasmatiche di FSH mostravano una rapida diminuzione dopo il dosaggio a tutti i livelli e regimi di dose, e rimanevano sopresse per tutto il periodo di trattamento nei gruppi trattati con 40 mg di Composto 1 preso preprandiale o postprandiale.

Tabella 6. Endpoint aggiuntivi

Variabili, media (DS)	Placebo	Relugolix			Leuprorelina
		10 mg	20 mg	40 mg	
B&B (pazienti) modificata					
Dolore pelvico non mestruale	-0,18 (0,361)	-0,21 (0,300)	-0,22 (0,440)	-0,33 (0,414)	-0,41 (0,448)
Dismenorrea	-0,17 (0,538)	-0,48 (0,465)	-0,76 (0,673)	-1,16 (0,487)	-1,16 (0,480)
Dispareunia profonda	-0,07 (0,363)	-0,08 (0,485)	-0,10 (0,566)	-0,07 (0,492)	-0,36 (0,520)
B&B per i medici					
Dolore pelvico non mestruale	-0,5 (0,75)	-0,6 (0,76)	-0,8 (0,94)	-0,9 (0,84)	-1,1 (0,73)
Dismenorrea	-0,4 (0,76)	-1,0 (0,93)	-1,5 (0,91)	-2,0 (0,51)	-2,1 (0,49)
Dispareunia	-0,2 (0,72)	-0,2 (0,68)	-0,2 (0,81)	-0,1 (0,60)	-0,6 (0,68)

Cambiamento dal basale dei punteggi EHP-30					
Dolore	-5,6 (18,99)	-18,3 (19,76)	-17,8 (20,36)	-25,3 (20,87)	-23,2 (20,41)
Controllo e impotenza	-8,2 (18,74)	-13,7 (18,71)	-14,6 (24,59)	-17,2 (22,48)	-19,6 (23,27)
Benessere emotivo	-6,3 (14,48)	-8,3 (16,44)	-8,9 (18,62)	-10,4 (17,77)	-8,8 (17,25)
Supporto sociale	-3,2 (14,59)	-6,6 (10,29)	-8,4 (16,95)	-6,8 (15,19)	-6,8 (16,36)
Immagine di sé	-3,9 (16,42)	-5,5 (11,56)	-6,3 (14,90)	-8,4 (16,18)	-6,1 (16,35)
Cambiamento dal basale della proporzione di giorni con uso di analgesici	-2,0 (10,38)	-6,6 (10,80)	-6,3 (14,00)	-10,1 (13,44)	-8,3 (12,69)
Pazienti entrate in amenorrea [N (%)]	2 (2,1)	26 (25,2)	54 (54,0)	95 (92,2)	79 (97,5)

Nota: Il B&B per i medici e il cambiamento dal basale dei punteggi EHP-30 sono i risultati per la Settimana 12. Gli altri endpoint aggiuntivi rappresentano i risultati al termine del trattamento.

Tutti gli eventi avversi considerati correlati al farmaco di studio erano di severità blanda o moderata, e si risolvevano durante o dopo il completamento della somministrazione del farmaco di studio. Gli eventi avversi principali erano i mal di testa, ma l'incidenza dei mal di testa era simile tra i gruppi con la formulazione di Composto 1 e il gruppo con placebo.

5 Con riferimento ai risultati sull'efficacia, l'endpoint primario valutato era il cambiamento dal basale della media del punteggio VAS per il dolore pelvico al termine del periodo di trattamento nella batteria di analisi completa (FAS). I cambiamenti dal basale della media del punteggio VAS (media \pm DS) erano rispettivamente $-3,753 \pm 10,5018$ mm nel gruppo con placebo, $-6,168 \pm 9,1411$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-8,070 \pm$

13,3707 mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-10,418 \pm 11,0171$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-10,460 \pm 10,3013$ mm nel gruppo con leuprolide acetato. Ciascuno dei gruppi di trattamento con la formulazione di Composto 1 mostrava una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo con placebo nel cambiamento dal basale della media del punteggio VAS per il dolore pelvico al termine del periodo di trattamento. Il cambiamento dal basale della media del punteggio VAS nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quello nel gruppo con leuprolide acetato.

Come endpoint secondari, sono stati valutati i punteggi VAS per dolore pelvico, dismenorrea e dispareunia durante il periodo di trattamento. Con riferimento al dolore pelvico, i cambiamenti dal basale della media del punteggio VAS i Giorni 1 - 28, i Giorni 29 - 56, i Giorni 57 - 84 e al termine del periodo di trattamento nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg erano rispettivamente $-3,761 \text{ mm} \pm 7,8831$, $-8,960 \pm 9,8226$ mm, $-10,464 \pm 11,0995$ mm e $-10,418 \pm 11,0171$ mm. Quelli al termine del periodo di trattamento erano $-3,753 \pm 10,5018$ mm nel gruppo con placebo, $-6,168 \pm 9,1411$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-8,070 \pm 13,3707$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-10,418 \pm 11,0171$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-10,460 \pm 10,3013$ mm nel gruppo con leuprolide acetato.

I cambiamenti dal basale dei punteggi VAS erano più grandi a livelli di dose più alti del Composto 1, e i cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS aumentavano in maniera dipendente dal tempo. Il profilo del punteggio VAS nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era simile a quello nel gruppo con leuprolide acetato.

Il cambiamento percentuale della diminuzione della densità minerale ossea dal basale (media \pm DS) nel gruppo con placebo e in quelli con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, 20 mg e 40 mg era rispettivamente $-0,07 \pm 1,727\%$, $-0,95 \pm 1,875\%$, $-1,34 \pm 2,087\%$ e $-2,08 \pm 2,220\%$. In questo studio, il gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg mostrava un effetto simile a quello nel gruppo con leuprolide acetato ($-2,21 \pm 1,709\%$).

Per quanto concerne la dismenorrea, i cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS erano più grandi a livelli di dose più alti del Composto 1, e i punteggi VAS diminuivano in maniera dipendente dal tempo. Tuttavia, quelli per la dispareunia non mostravano una chiara tendenza al cambiamento a qualsiasi livello di dose del Composto 1.

Tra le formulazioni di Composto 1 a 10 mg, 20 mg e 40 mg, le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato erano su livelli più alti a 0,5 - 1,5 ore o a 2 - 5 ore dopo la somministrazione in tutti i gruppi di trattamento. Le concentrazioni plasmatiche di farmaco prima della somministrazione a ciascuna visita (i valori di valle) erano equiparabili in ciascun gruppo di trattamento, ed erano proporzionali ai livelli di dose del Composto 1. L'analisi PK della popolazione rivelava che i profili osservati delle concentrazioni plasmatiche per le formulazioni di Composto 1 non modificato erano adeguatamente descritti da un modello a 2 compartimenti con eliminazione di primo ordine (condizione di stomaco pieno) e dipendenza della biodisponibilità relativa dalla dose, senza identificazione di covariate in grado di influenzare la farmacocinetica delle formulazioni di Composto 1.

Le concentrazioni sieriche mediane di LH, FSH e progesterone nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg diminuivano costantemente a partire dalla fase iniziale del trattamento e per tutto il periodo di trattamento, in una maniera equiparabile a quella nel gruppo con leuprolide acetato. Nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, la mediana della concentrazione sierica di estradiolo scendeva sotto il limite inferiore di quantificazione (LLQ) a partire dalla Settimana 2, e diminuiva costantemente per tutto il periodo di trattamento. Nel gruppo con leuprolide acetato, la mediana della concentrazione sierica di estradiolo scendeva sotto LLQ a partire dalla Settimana 4, e diminuiva costantemente per tutto il periodo di trattamento.

Il cambiamento percentuale dal basale della concentrazione sierica di CA125 aumentava di pari passo con l'aumentare dei livelli di Composto 1. Il cambiamento percentuale nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quello nel gruppo con leuprolide acetato o leuprorelina.

In questo studio, l'efficacia e la sicurezza della formulazione di Composto 1 somministrata per via orale sono state indagate in pazienti con endometriosi a dosi di 10 mg, 20 mg e 40 mg per 12 settimane rispetto alla somministrazione di un placebo, usando il leuprolide acetato o la leuprorelina come riferimento attivo.

Nella valutazione dell'efficacia, con riferimento all'endpoint primario di questo studio, ovvero il cambiamento dal basale della media del punteggio VAS per il dolore pelvico al termine del periodo di trattamento, ciascuno dei gruppi di trattamento con la formulazione di Composto 1 mostrava una differenza statisticamente significativa rispetto

al gruppo con placebo. Il cambiamento dal basale della media del punteggio VAS nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quello nel gruppo con leuprolide acetato.

5 A livelli di dose più alti del Composto 1, il cambiamento dal basale della media del punteggio VAS per visita per il dolore pelvico e la dismenorrea aumentava con un andamento dei punteggi che mostrava una dipendenza dal tempo a partire dalla fase iniziale del trattamento. La proporzione di giorni con uso di un antidolorifico e la quantità di sanguinamento mestruale diminuivano, e la proporzione di soggetti che entravano in amenorrea cresceva in maniera dipendente dal tempo, in base ai livelli di dose del Composto 1. La concentrazione di CA125, un marcatore biochimico per l'endometriosi, diminuiva all'aumentare della dose di Composto 1, e la concentrazione nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era approssimativamente la stessa del gruppo con leuprolide acetato.

10 La diminuzione del dolore pelvico globale dopo il trattamento di 12 settimane con il Composto 1 è illustrata nella FIG. 157. Il cambiamento percentuale medio dal basale di VAS per il dolore pelvico globale al termine del periodo di trattamento è illustrato nella FIG. 158. Il cambiamento percentuale medio dal basale di VAS per il dolore pelvico globale e la dismenorrea al termine del periodo di trattamento è illustrato nella FIG. 159. Il cambiamento dal basale di VAS per il dolore pelvico globale, il dolore pelvico non mestruale, la dismenorrea e la dispareunia per visita è illustrato nella FIG. 160. La concentrazione sierica (mediana) determinata in questo esempio per i marcatori farmacodinamici è illustrata nella FIG. 161. L'insorgenza rapida e la scomparsa rapida dell'effetto del Composto 1 sull'estradiolo sierico sono dimostrate nella FIG. 162.

15 Sulla base delle scoperte fatte in questo studio per l'efficacia e la sicurezza, si è ritenuto che la formulazione di Composto 1 non presentasse problematiche clinicamente significative in termini di sicurezza. Inoltre, sulla base delle scoperte fatte in questo studio per l'efficacia e la sicurezza, si è ritenuto che il Composto 1 a 40 mg fosse una dose efficace per il trattamento dell'endometriosi.

Esempio di riferimento 8A: Studio di estensione per la sicurezza del Composto 1 nel trattamento dell'endometriosi

20 Questo era uno studio di estensione in aperto dello studio condotto nell'Esempio 7 per valutare la sicurezza e l'efficacia di 3 livelli di dose (10 mg, 20 mg e 40 mg) della formulazione di Composto 1 somministrata per via orale una volta al giorno per un totale di 24 settimane rispetto ad un placebo in donne con endometriosi. L'obiettivo di questo

studio di fase 2 era valutare la sicurezza del Composto 1 quando somministrato per 24 settimane in donne con dolore associato a EM. Inoltre, sono stati accertati gli effetti farmacocinetici e farmacodinamici della formulazione di Composto 1. Come riferimento per esplorare il contesto clinico della formulazione di Composto 1, è stato usato il leuprolide acetato (Leuplin®; o leuprorelina).

5 Le partecipanti allo studio erano donne giapponesi in premenopausa (≥ 20 anni) con dolore associato a endometriosi (EM) che avevano completato uno studio precedente di 12 settimane e che erano eleggibili alla prosecuzione per un ulteriore trattamento di 12 settimane. Le partecipanti hanno confermato la presenza di cicli mestruali normali e regolari (da 25 a 38 giorni per ciclo), e hanno ricevuto una diagnosi di EM e di dismenorrea e dolore pelvico EM-correlati di severità almeno moderata, come determinato usando la scala B&B per i medici.

10 L'endpoint primario era la sicurezza e, tra le altre cose, prevedeva di accertare il cambiamento della densità minerale ossea (BMD) via assorbimetria a raggi X a doppia energia, gli eventi avversi, i segni vitali, il peso, gli elettrocardiogrammi a 12 derivazioni, e i test clinici di laboratorio. Le batterie di analisi definite valevano per tutte le pazienti che ricevevano la somministrazione del Composto 1. L'endpoint secondario era l'efficacia a 24 settimane e, tra le altre cose, prevedeva di accertare i punteggi sulla scala analogica visiva (VAS) per dolore pelvico, dismenorrea e dispareunia durante la fase conclusiva del trattamento, definita come i 28 giorni antecedenti la conclusione del

15 trattamento (VAS "0 = nessun dolore"; "100 = dolore più forte immaginabile"). I dati ricavati dallo studio di fase 2 precedente sono stati combinati con i dati del presente studio di estensione allo scopo di analizzare la sicurezza, l'efficacia e la farmacodinamica delle 24 settimane di somministrazione del Composto 1. Delle pazienti randomizzate nello studio precedente (N = 487), quelle arruolate in questo studio di estensione erano 397; 77 per il placebo, da 78 a

20 89 per i gruppi con il Composto 1, e 69 per la leuprorelina. Le caratteristiche basali erano simili tra le pazienti randomizzate e tutte le pazienti entrate nello studio di estensione. Nel complesso, le caratteristiche demografiche e basali non mostravano differenze significative tra i gruppi di trattamento (Tabella 7).

Tabella 7. Caratteristiche demografiche e basali

Caratteristiche	Placebo (N = 99)	Relugolix			Leuprorelina (N = 82)
		10 mg (N = 103)	20 mg (N = 100)	40 mg (N = 103)	
Età (anni)	35,7 (6,06)	35,4 (6,22)	35,1 (6,78)	35,6 (6,04)	36,1 (6,13)
BMI (kg/m ²) ¹	21,1 (3,01)	21,5 (3,35)	20,4 (2,46)	21,6 (3,14)	21,8 (3,40)
Durata della malattia (anni)	3,9 (4,65)	3,8 (5,04)	3,2 (3,84)	4,3 (5,47)	2,9 (3,78)
Punteggio VAS medio [mm] ²					
Dolore pelvico (globale) ¹	15,6 (14,32)	14,6 (11,99)	15,6 (15,06)	15,3 (11,99)	15,2 (15,10)
Dismenorrea ¹	28,4 (16,59)	28,2 (17,64)	27,7 (18,94)	30,4 (17,04)	27,1 (19,78)
Dispareunia ³	11,0 (14,25)	8,8 (14,24)	12,5 (16,48)	9,4 (15,42)	9,5 (10,71)
Punteggio medio sulla B&B (pazienti) modificata					
Dolore pelvico non mestruale ¹	0,6 (0,45)	0,7 (0,46)	0,6 (0,47)	0,7 (0,44)	0,7 (0,55)
Dismenorrea ¹	1,2 (0,44)	1,2 (0,47)	1,2 (0,48)	1,2 (0,47)	1,2 (0,47)
Dispareunia ³	0,6 (0,45)	0,6 (0,60)	0,6 (0,55)	0,5 (0,48)	0,6 (0,45)
Proporzione di giorni con uso di analgesici (%) ¹	10,0 (11,55)	12,5 (12,32)	13,3 (16,43)	12,0 (14,53)	11,6 (13,84)

Nota: Media (DS) o numero di pazienti (%).

¹: N = 103, N = 100 ed N = 103 rispettivamente nei gruppi con relugolix a 10, 20 e 40 mg, N = 81 nel gruppo con leuprorelina, ed N = 97 nel gruppo con placebo.

²: Punteggio VAS medio al basale: Punteggio VAS medio durante il periodo di rodaggio con placebo.

³: N = 46, N = 47 ed N = 44 rispettivamente nei gruppi con relugolix a 10, 20 e 40 mg, N = 26 nel gruppo con leuprorelina, ed N = 41 nel gruppo con placebo.

Come notato nell'Esempio 7 lo studio di fase 2 precedente era costituito da un periodo di pretrattamento di 4 - 12 settimane con un rodaggio con placebo iniziato durante il primo ciclo mestruale e proseguito fino alla randomizzazione, e un periodo di trattamento di 12 settimane. Il presente studio di estensione era costituito da un periodo di trattamento aggiuntivo di 12 settimane, e un periodo di follow-up di 4 settimane. La durata complessiva del trattamento era 24 settimane dall'inizio dello studio di fase 2 precedente. Le pazienti sono state assegnate allo stesso gruppo di trattamento dello studio di fase 2 precedente. I gruppi di studio comprendevano il Composto 1 a 10, 20, 40 mg, il placebo una volta al giorno per via orale, o la leuprorelina a 3,75 mg (per iniezione, una volta/4 settimane).

Nel gruppo con il Composto 1 a 40 mg, l'incidenza degli eventi avversi, tra cui metrorragia, menorragia e vampate di calore, era simile a quella nel gruppo con leuprorelina. Il trattamento con il Composto 1 era associato ad una perdita di densità minerale ossea dipendente dalla dose, e il risultato per il Composto 1 a 40 mg era consistente con il risultato per la leuprorelina. Il cambiamento dal basale del punteggio medio sulla scala analogica visiva per il dolore pelvico (in mm) durante le ultime 4 settimane del periodo di trattamento era -3,222 nel gruppo con placebo, rispettivamente -6,849, -9,032 e -11,924 nei gruppi con il Composto 1 a 10 mg, 20 mg e 40 mg, e -12,552 nel gruppo con leuprorelina. I livelli di estradiolo diminuivano all'aumentare della dose del Composto 1, e si mantenevano sotto i livelli postmenopausali per tutto il periodo di trattamento di 24 settimane con il Composto 1 a 40 mg. Il trattamento di 24 settimane con il Composto 1 veniva generalmente ben tollerato e, nelle donne con EM, dimostrava una riduzione del dolore pelvico che era simile a quella per la leuprorelina. In questo studio di fase 2, il Composto 1, un antagonista non peptidico del recettore per GnRH dato una volta al giorno per via orale, dimostrava un beneficio simile alla leuprorelina iniettabile. Il trattamento di 12 settimane con il Composto 1 a 10, 20 o 40 mg dava luogo a riduzioni significative del dolore pelvico e della dismenorrea rispetto al trattamento con placebo e, consistentemente con il suo meccanismo d'azione, veniva generalmente ben tollerato (Tabella 8).

Tabella 8. Riepilogo degli eventi avversi

Variabili, N (%)	Placebo	Relugolix	Leuprorelina
------------------	---------	-----------	--------------

	(N = 97)	10 mg (N = 103)	20 mg (N = 100)	40 mg (N = 103)	(N = 81)
TEAE qualsiasi	79 (81,4)	89 (86,4)	96 (96,0)	98 (95,1)	79 (97,5)
Blando	68 (70,1)	83 (80,6)	82 (82,0)	83 (80,6)	65 (80,2)
Moderato	9 (9,3)	6 (5,8)	14 (14,0)	15 (14,6)	14 (17,3)
Severo	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
TEAE correlati al farmaco di studio	38 (39,2)	68 (66,0)	88 (88,0)	91 (88,3)	73 (90,1)
TEAE responsabili della sospensione del farmaco di studio	6 (6,2)	1 (1,0)	7 (7,0)	2 (1,9)	9 (11,1)
TEAE seri	5 (5,2)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
TEAE comuni (≥10% di pazienti in qualsiasi gruppo)					
Rinofaringite	32 (33,0)	31 (30,1)	31 (31,0)	31 (30,1)	26 (32,1)
Mal di testa	10 (10,3)	5 (4,9)	12 (12,0)	11 (10,7)	11 (13,6)
Metrorragia	8 (8,2)	28 (27,2)	36 (36,0)	30 (29,1)	32 (39,5)
Mestruazioni irregolari	5 (5,2)	21 (20,4)	21 (21,0)	7 (6,8)	5 (6,2)
Menorragia	5 (5,2)	11 (10,7)	16 (16,0)	15 (14,6)	9 (11,1)
Oligomenorrea	2 (2,1)	12 (11,7)	12 (12,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Iperidrosi	1 (1,0)	4 (3,9)	11 (11,0)	10 (9,7)	11 (13,6)
Vampate di calore	8 (8,2)	12 (11,7)	23 (23,0)	55 (53,4)	38 (46,9)

Nota: Un evento avverso era definito come qualsiasi evento medico spiacevole che iniziava durante o dopo la prima dose fino al termine dello studio. Se una paziente riportava uno o più eventi, veniva contata una volta.

Nel gruppo con il Composto 1 (relugolix) a 40 mg, l'incidenza dei TEAE, tra cui metrorragia, menorragia e vampate di calore (caldane), era simile a quella nel gruppo con leuprorelina. I gruppi con il Composto 1 mostravano una

5 diminuzione della densità minerale ossea dal basale che dipendeva dal tempo e dalla dose. La riduzione della densità minerale ossea nel gruppo con il Composto 1 a 40 mg era simile a quella nel gruppo con leuprorelina (Tabella 9). Il periodo di ripresa delle mestruazioni nei gruppi con il Composto 1 era 21 - 37 giorni dopo l'ultima dose, e il periodo di ripresa nel gruppo con leuprorelina era circa doppio rispetto a quello nel gruppo con il Composto 1 a 40 mg (Tabella 9).
 I gruppi di trattamento non mostravano cambiamenti clinicamente significativi in termini di risultati dei test di laboratorio, segni vitali, peso o parametri ECG, senza gravidanze durante lo studio.

Tabella 9. Altri endpoint per la sicurezza

Endpoint		Placebo	Composto 1			Leuprorelina
			10 mg	20 mg	40 mg	
Cambiamento dal basale della BMD alla Settimana 24 (%)	N	75	81	77	88	64
	Media	-0,2	-1,6	-2,6	-4,9	-4,4
	(DS)	(1,99)	(2,34)	(2,94)	(2,91)	(2,16)
Periodo di ripresa mestruazioni (giorni)	N	93	103	95	97	72
	Media	17	21	26	37	73
	(DS)	(8,5)	(12,3)	(13,0)	(9,5)	(21,2)

BMD: densità minerale ossea; DS: deviazione standard

10 Le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato erano su livelli più alti a 0,5 - 1,5 o a 2 - 5 ore dopo la somministrazione in tutti i gruppi di trattamento, e aumentavano con l'escalation della dose tra i 10, 20 e 40 mg del Composto 1. Le concentrazioni plasmatiche di farmaco prima della somministrazione a ciascuna Visita (valori di valle) corrispondevano ai livelli di dose del Composto 1 ed erano equiparabili in ciascun gruppo di trattamento per tutto il periodo di trattamento di 24 settimane, indicando che le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 dopo la somministrazione orale mostravano una tendenza alla proporzionalità alla dose, che lo stato stazionario era già stato raggiunto entro 2 settimane dalla somministrazione, e che gli aspetti della PK non venivano alterati da una
 15 somministrazione a lungo termine della formulazione di Composto 1 per 24 settimane. Le concentrazioni plasmatiche

del Composto 1 non modificato per il periodo di trattamento di 24 settimane sono raffigurate graficamente nella FIG. 70 e tabulate nella FIG. 71.

Quando le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato sono state tabulate separatamente per i soggetti in cui il farmaco di studio non poteva essere stato somministrato 30 minuti prima di un pasto, le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato erano più basse di quelle nei soggetti in cui il farmaco di studio era stato somministrato 30 minuti prima di un pasto. Le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato per il periodo di trattamento di 24 settimane in cui il Composto 1 era stato somministrato 30 minuti prima di un pasto sono raffigurate graficamente nella FIG. 72 e tabulate nella FIG. 73, mentre quelle in cui il Composto 1 non era stato somministrato 30 minuti prima di un pasto sono raffigurate graficamente nella FIG. 74 e tabulate nella FIG. 75.

Dopo una singola dose somministrata 30 minuti dall'inizio di una colazione standard ad alto tenore di grasso e alto contenuto calorico secondo la Food & Drug Administration (FDA) statunitense (circa 800-1000 calorie, 50% dal grasso), l'assorbimento del Composto 1 nel plasma veniva diminuito e ritardato rispetto alle condizioni di digiuno. Il T_{max} mediano aumentava in condizioni di stomaco pieno. La C_{max} media e l' AUC_{∞} plasmatica media diminuivano in condizioni di stomaco pieno rispetto alle condizioni di digiuno, indicando un effetto clinicamente significativo del cibo sulla biodisponibilità orale della formulazione di Composto 1. In questo studio, la formulazione di Composto 1 è stata somministrata con cadenza giornaliera 30 minuti prima di consumare un pasto mattutino standardizzato (circa 600 calorie, 27% dal grasso). In queste condizioni, la riduzione dell'esposizione sistemica alla formulazione di Composto 1 era minore, senza osservazione di cambiamenti franchi nella velocità di assorbimento, rispetto alle condizioni di digiuno. Di conseguenza, negli studi, i soggetti ricevevano l'istruzione di assumere la formulazione di Composto 1 al risveglio mattutino, a stomaco vuoto, e iniziare a mangiare circa 30 minuti dopo il dosaggio non appena possibile.

Le concentrazioni sieriche di LH per il periodo di trattamento di 24 settimane sono raffigurate graficamente nella FIG. 77 e tabulate nelle FIGG. 78A-B. Una tabella delle caratteristiche demografiche e basali per le analisi di questo esempio è riportata nelle FIGG. 76A-C. Il cambiamento mediano delle concentrazioni sieriche di LH alla Settimana 24 rispetto al basale era 0,945 mUI/mL nel gruppo con placebo, 0,300 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, -0,785 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, -2,480

mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e -3,140 mUI/mL nel gruppo con leuprolide acetato. Durante il periodo di trattamento, le concentrazioni sieriche di LH nei gruppi con la formulazione di Composto 1 a 40 mg erano più basse di quelle nel gruppo con leuprolide acetato.

5 Le concentrazioni sieriche di FSH per il periodo di trattamento di 24 settimane sono raffigurate graficamente nella FIG. 79 e tabulate nella FIG. 80A-B. Il cambiamento mediano delle concentrazioni sieriche di FSH alla Settimana 24 rispetto al basale era -0,985 mUI/mL nel gruppo con placebo, -0,630 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, -0,990 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, -3,550 mUI/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e -2,730 mUI/mL nel gruppo con leuprolide acetato. Durante il periodo di trattamento, le concentrazioni sieriche di FSH erano più basse nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il gruppo con leuprolide acetato mostrava un profilo simile ma leggermente più alto rispetto a quello nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

10 Le concentrazioni sieriche di estradiolo (E_2) per il periodo di trattamento di 24 settimane sono raffigurate graficamente nella FIG. 81 e tabulate nelle FIGG. 82A-B. Il cambiamento mediano delle concentrazioni sieriche di E_2 alla Settimana 24 rispetto al basale era 56,0 pg/mL nel gruppo con placebo, 1,0 pg/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, -9,0 pg/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, -39,0 pg/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e -40,0 pg/mL nel gruppo con leuprolide acetato. Durante il periodo di trattamento, le concentrazioni sieriche di E_2 erano più basse per la formulazione di Composto 1, con un comportamento dipendente dalla dose. Nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, la mediana della concentrazione sierica di E_2 scendeva a 0,0 pg/mL (sotto il limite inferiore di quantificazione: LLQ) alla Settimana 2 e, successivamente, si manteneva sotto il limite inferiore di quantificazione (LLQ) fino alla Settimana 24. Nel gruppo con leuprolide acetato, la mediana della concentrazione sierica di E_2 scendeva a LLQ alla Settimana 4 e, successivamente, si manteneva su LLQ fino alla Settimana 24. Le concentrazioni sieriche di P per il periodo di trattamento di 24 settimane sono raffigurate graficamente nella FIG. 83 e tabulate nelle FIGG. 84A-B. Il cambiamento mediano delle concentrazioni sieriche di progesterone (P) alla Settimana 24 rispetto al basale era 0,110 ng/mL nel gruppo con placebo, 0,000 ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, 0,005 ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a

20 mg, $-0,080$ ng/mL nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-0,70$ ng/mL nel gruppo con leuprolide acetato. Durante il periodo di trattamento, le concentrazioni sieriche di P nei gruppi con la formulazione di Composto 1, alla pari di quelle nel gruppo con leuprolide acetato, erano leggermente più basse di quelle nel gruppo con placebo.

5 Il cambiamento percentuale dal basale delle concentrazioni del marcatore biochimico per l'endometriosi (CA125) per il periodo di trattamento di 24 settimane sono tabulate nella FIG. 86. I cambiamenti percentuali dal basale della concentrazione del biomarcatore biochimico di efficacia per l'endometriosi (CA125) alla Settimana 24 (media \pm DS) erano rispettivamente $-14,01 \pm 55,858\%$ nel gruppo con placebo, $-39,08 \pm 41,893\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-46,24 \pm 33,099\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-56,69 \pm 45,139\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-54,15 \pm 46,359\%$ nel gruppo con leuprolide acetato. Nella
10 fase iniziale della somministrazione, la formulazione di Composto 1 mostrava cambiamenti più grandi della concentrazione di CA125 a livelli di dose più alti. Inoltre, il cambiamento nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quello nel gruppo con leuprolide acetato. La proporzione di soggetti la cui concentrazione di CA125 era inferiore o uguale a 35 U/mL alla Settimana 24 nel gruppo con placebo, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, nel gruppo con la formulazione di
15 Composto 1 a 40 mg e nel gruppo con leuprolide acetato era rispettivamente 54,8%, 75,3%, 81,1%, 88,5% e 88,9%. Le concentrazioni del marcatore biochimico per l'endometriosi (CA125) per il periodo di trattamento di 24 settimane sono tabulate nella FIG. 85.

I cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per il dolore pelvico al termine del periodo di trattamento erano $-3,222 \pm 12,616$ mm nel gruppo con placebo, $-6,849 \pm 10,5616$ mm nel gruppo con la formulazione di
20 Composto 1 a 10 mg, $-9,032 \pm 11,8432$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-11,924 \pm 11,2609$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-12,552 \pm 12,5609$ mm nel gruppo con leuprolide acetato, ed erano più grandi a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1 in maniera dipendente dal tempo per tutto il periodo di trattamento di 24 settimane. Anche quelli per la dismenorrea erano più grandi a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1 in maniera dipendente dal tempo per tutto il periodo di trattamento. I

cambiamenti e i profili del punteggio VAS per il dolore pelvico e la dismenorrea nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg erano simili a quelli nel gruppo con leuprolide acetato.

5 La media dei punteggi VAS per visita per il dolore pelvico per il periodo di trattamento di 168 giorni è raffigurata graficamente nella FIG. 87 e tabulata nella FIG. 88. Inoltre, mentre la media dei punteggi VAS per il dolore pelvico al basale era circa 15 mm in ciascun gruppo di trattamento, la media del punteggio VAS (media \pm DS) i Giorni 1 - 28, i Giorni 57 - 84, i Giorni 141 - 168 e al termine del periodo di trattamento era rispettivamente 13,315 \pm 13,1953 mm, 11,776 \pm 13,5443 mm, 10,444 \pm 12,3696 mm e 12,387 \pm 12,7540 mm nel gruppo con placebo; 9,988 \pm 10,3249 mm, 8,400 \pm 10,1329 mm, 6,861 \pm 9,2099 mm e 7,746 \pm 9,0900 mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; 11,627 \pm 14,7324 mm, 6,675 \pm 10,8072 mm, 5,486 \pm 9,1562 mm e 6,557 \pm 11,2902 mm nel gruppo con la
10 formulazione di Composto 1 a 20 mg; 11,498 \pm 13,2341 mm, 4,785 \pm 8,9162 mm, 2,979 \pm 6,1704 mm e 3,335 \pm 6,4059 mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg; e 10,899 \pm 14,8866 mm, 5,013 \pm 12,0454 mm, 2,167 \pm 5,1999 mm e 2,629 \pm 5,5783 mm nel gruppo con leuprolide acetato.

I cambiamenti dal basale della media del punteggio VAS per il dolore pelvico i Giorni 1 - 28, i Giorni 57 - 84, i Giorni 141 - 168 e al termine del periodo di trattamento erano rispettivamente -2,294 \pm 8,9903 mm, -3,945 \pm 10,7499 mm, -4,866 \pm 12,4477 mm e -3,222 \pm 12,1616 mm nel gruppo con placebo; -4,606 \pm 7,1304 mm, -6,282 \pm 9,1659 mm, -7,872 \pm 11,2457 mm e -6,849 \pm 10,5616 mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; -3,962 \pm 6,6751 mm, -8,547 \pm 13,8568 mm, -8,678 \pm 10,6479 mm e -9,032 \pm 11,8432 mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; -3,761 \pm 7,8831 mm, -10,537 \pm 11,0516 mm, -12,919 \pm 11,8210 mm e -11,924 \pm 11,2609 mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg; e -4,282 \pm 7,3628 mm, -10,364 \pm 10,4428 mm, -13,804 \pm 12,8288 mm e -
15 12,552 \pm 12,5609 mm nel gruppo con leuprolide acetato. I cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per visita per il dolore pelvico per il periodo di trattamento di 168 giorni sono raffigurati graficamente nella FIG. 89 e tabulati nella FIG. 90. I cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per visita (confronto con leuprolide acetato) per il dolore pelvico per il periodo di trattamento di 168 giorni sono tabulati nella FIG. 91.

20 I cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per il dolore pelvico erano più grandi a livelli di dose
25 più alti della formulazione di Composto 1 in maniera dipendente dal tempo per tutto il periodo di trattamento. Il profilo

dei punteggi VAS per il dolore pelvico nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era simile a quello nel gruppo con leuprolide acetato.

La media dei punteggi VAS per visita per la dispareunia per il periodo di trattamento di 168 giorni è raffigurata graficamente nella FIG. 92 e tabulata nella FIG. 93. Mentre la media dei punteggi VAS per la dispareunia al basale era 8,8 - 12,5 mm in ciascun gruppo di trattamento, la media del punteggio VAS (media \pm DS) i Giorni 1 - 28, i Giorni 57 - 84, i Giorni 141 - 168 e al termine del periodo di trattamento era rispettivamente $10,676 \pm 16,5317$ mm, $11,445 \pm 15,5573$ mm, $9,192 \pm 12,7469$ mm e $11,318 \pm 15,7393$ mm nel gruppo con placebo; $9,608 \pm 15,4027$ mm, $10,110 \pm 18,5404$ mm, $5,550 \pm 11,1157$ mm e $6,218 \pm 10,6280$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; $10,809 \pm 15,5738$ mm, $9,229 \pm 16,6530$ mm, $3,806 \pm 8,9781$ mm e $6,363 \pm 13,1847$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; $9,522 \pm 13,6408$ mm, $4,126 \pm 7,9652$ mm, $3,531 \pm 9,6053$ mm e $4,842 \pm 9,1145$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg; e $7,288 \pm 16,2960$ mm, $5,478 \pm 10,7612$ mm, $5,565 \pm 12,5556$ mm e $4,913 \pm 10,6249$ mm nel gruppo con leuprolide acetato.

I cambiamenti dal basale della media del punteggio VAS per la dispareunia i Giorni 1 - 28, i Giorni 57 - 84, i Giorni 141 - 168 e al termine del periodo di trattamento erano rispettivamente $-1,464 \pm 6,1084$ mm, $-5,018 \pm 14,8372$ mm, $-3,256 \pm 15,8951$ mm e $-1,145 \pm 12,6625$ mm nel gruppo con placebo; $1,642 \pm 10,6212$ mm, $-1,033 \pm 12,2047$ mm, $-4,124 \pm 10,5641$ mm e $-3,454 \pm 10,8509$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; $0,953 \pm 12,3795$ mm, $-0,191 \pm 10,6032$ mm, $-4,012 \pm 12,5050$ mm e $-3,553 \pm 11,5544$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; $2,995 \pm 9,7916$ mm, $-1,860 \pm 10,3161$ mm, $-0,830 \pm 13,6774$ mm e $-0,925 \pm 12,0373$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg; e $-3,126 \pm 17,0520$ mm, $-6,752 \pm 10,5824$ mm, $-4,953 \pm 16,9523$ mm e $-4,593 \pm 15,0878$ mm nel gruppo con leuprolide acetato. I cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per visita per la dispareunia per il periodo di trattamento di 168 giorni sono raffigurati graficamente nella FIG. 94 e tabulati nella FIG. 95. I cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per visita (confronto con leuprolide acetato) per la dispareunia per il periodo di trattamento di 168 giorni sono tabulati nella FIG. 96.

La media dei punteggi VAS per visita per la dismenorrea per il periodo di trattamento di 168 giorni è raffigurata graficamente nella FIG. 97 e tabulata nella FIG. 98. Mentre la media dei punteggi VAS al basale per la

dismenorrea era 27 - 30 mm in ciascun gruppo di trattamento, la media del punteggio VAS (media \pm DS) i Giorni 1 - 28, i Giorni 57 - 84, i Giorni 141 - 168 e al termine del periodo di trattamento era rispettivamente 23,832 \pm 17,8381 mm, 21,728 \pm 18,3520 mm, 18,797 \pm 14,8825 mm e 22,607 \pm 17,5557 mm nel gruppo con placebo; 17,556 \pm 17,0427 mm, 13,568 \pm 15,5954 mm, 11,758 \pm 15,4431 mm e 12,857 \pm 15,0429 mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; 18,545 \pm 19,2141 mm, 6,626 \pm 13,5146 mm, 6,132 \pm 13,2012 mm e 7,878 \pm 14,2406 mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; 19,452 \pm 19,1065 mm, 0,569 \pm 2,5367 mm, 0,430 \pm 2,3141 mm e 0,918 \pm 4,3438 mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg; e 17,133 \pm 19,4179 mm, 0,000 \pm 0,0000 mm, 0,000 \pm 0,0000 mm e 0,174 \pm 1,1623 mm nel gruppo con leuprolide acetato.

I cambiamenti dal basale della media del punteggio VAS per la dismenorrea i Giorni 1 - 28, i Giorni 57 - 84, i Giorni 141 - 168 e al termine del periodo di trattamento erano rispettivamente -4,547 \pm 16,4741 mm, -6,857 \pm 15,8099 mm, -8,676 \pm 16,4615 mm e -5,772 \pm 17,1295 mm nel gruppo con placebo; -10,657 \pm 17,0824 mm, -14,747 \pm 16,8648 mm, -15,191 \pm 17,6754 mm e -15,356 \pm 18,0506 mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg; -9,158 \pm 16,6375 mm, -20,689 \pm 21,4387 mm, -19,860 \pm 19,1617 mm e -19,825 \pm 20,4332 mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg; -10,979 \pm 14,8545 mm, -30,094 \pm 17,2623 mm, -31,210 \pm 17,7668 mm e -29,513 \pm 17,5379 mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg; e -9,985 \pm 15,7027 mm, -27,558 \pm 19,9878 mm, -28,373 \pm 20,7287 mm e -26,944 \pm 19,9212 mm nel gruppo con leuprolide acetato. I cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per visita per la dismenorrea per il periodo di trattamento di 168 giorni sono raffigurati graficamente nella FIG. 99 e tabulati nella FIG. 100. I cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per visita (confronto con leuprolide acetato) per la dismenorrea per il periodo di trattamento di 168 giorni sono tabulati nella FIG. 101.

Come osservato per il dolore pelvico, i cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per la dismenorrea erano più grandi a livelli di dose più alti del Composto 1 in maniera dipendente dal tempo per tutto il periodo di trattamento. Inoltre, il profilo dei punteggi VAS per la dismenorrea nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quello nel gruppo con leuprolide acetato.

Per il dolore pelvico, i cambiamenti dal basale del massimo del punteggio VAS (media \pm DS) al termine del periodo di trattamento erano -8,1 \pm 27,50 mm nel gruppo con placebo, -24,0 \pm 27,54 mm nel gruppo con la

5 formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-33,3 \pm 30,14$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-49,7 \pm 26,47$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-46,8 \pm 26,29$ mm nel gruppo con leuprolide acetato. Quelli per la dismenorrea erano $-9,3 \pm 30,27$ mm nel gruppo con placebo, $-26,4 \pm 27,37$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-39,1 \pm 34,29$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-57,1 \pm 25,00$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-51,8 \pm 27,01$ mm nel gruppo con leuprolide acetato. I cambiamenti dal basale per il dolore pelvico e la dismenorrea erano più grandi a livelli di dose più alti del Composto 1 per tutto il periodo di trattamento. Inoltre, il profilo dei punteggi VAS nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quello nel gruppo con leuprolide acetato.

10 I cambiamenti dal basale del massimo del punteggio VAS per la dispareunia al termine del periodo di trattamento erano $-5,1 \pm 16,63$ mm nel gruppo con placebo, $-4,2 \pm 16,30$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-7,0 \pm 15,29$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-2,5 \pm 17,17$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-10,3 \pm 19,76$ mm nel gruppo con leuprolide acetato.

15 Per il dolore pelvico, i cambiamenti dal basale della proporzione di giorni senza dolore nel punteggio VAS (media \pm DS) al termine del periodo di trattamento erano $12,82 \pm 26,535\%$ nel gruppo con placebo, $17,90 \pm 24,924\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $21,50 \pm 28,859\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $36,59 \pm 34,849\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $40,70 \pm 33,342\%$ nel gruppo con leuprolide acetato. Quelli per la dismenorrea erano $13,48 \pm 34,975\%$ nel gruppo con placebo, $29,28 \pm 43,277\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $50,91 \pm 42,602\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $78,45 \pm 29,838\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $82,09 \pm 24,051\%$ nel gruppo con leuprolide acetato.

20 I cambiamenti dal basale della proporzione di giorni senza dolore nel punteggio VAS per il dolore pelvico erano più grandi a livelli di dose più alti del Composto 1 in maniera dipendente dal tempo per tutto il periodo di trattamento. Il profilo dei punteggi VAS per il dolore pelvico nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era simile a quello nel gruppo con leuprolide acetato.

Rispetto ai casi di dismenorrea e/o dolore pelvico, i cambiamenti dal basale della proporzione di giorni senza dolore nel punteggio VAS per la dispareunia al termine del periodo di trattamento erano $6,29 \pm 36,617\%$ nel gruppo con placebo, $9,72 \pm 38,401\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $15,14 \pm 47,793\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $4,50 \pm 40,796\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $21,76 \pm 43,266\%$ nel gruppo con leuprolide acetato.

Per il dolore pelvico, la percentuale di soggetti senza dolore nel punteggio VAS al termine del periodo di trattamento nel gruppo con placebo, nel gruppo con le formulazioni di Composto 1 a 10 mg, 20 mg, 40 mg e nel gruppo con leuprolide acetato era rispettivamente 0,0%, 6,8%, 20,0%, 49,5% e 56,8%. La percentuale più alta di soggetti veniva osservata a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1. Il profilo delle percentuali nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quello nel gruppo con leuprolide acetato.

La percentuale di soggetti senza dolore nel punteggio VAS per la dismenorrea al termine del periodo di trattamento era rispettivamente 5,2%, 27,2%, 59,0%, 93,2% e 97,5%. La percentuale più alta di soggetti veniva osservata a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1 per tutto il periodo di trattamento. Inoltre, il profilo delle percentuali nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era simile a quello nel gruppo con leuprolide acetato.

La percentuale di soggetti senza dolore nel punteggio VAS per la dispareunia al termine del periodo di trattamento era rispettivamente 38,9%, 48,0%, 47,5%, 48,7% e 56,5%.

Per il dolore pelvico, i cambiamenti dal basale della media del punteggio M-B&B (media \pm DS) al termine del periodo di trattamento erano rispettivamente $-0,172 \pm 0,3851$ nel gruppo con placebo, $-0,260 \pm 0,3624$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-0,268 \pm 0,3913$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-0,400 \pm 0,4491$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-0,483 \pm 0,4860$ nel gruppo con leuprolide acetato. Quelli per la dismenorrea erano rispettivamente $-0,185 \pm 0,5491$ nel gruppo con placebo, $-0,509 \pm 0,6675$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-0,795 \pm 0,6490$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-1,144 \pm 0,5014$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-1,160 \pm 0,4802$ nel gruppo con leuprolide acetato, mentre quelli per la dispareunia profonda erano rispettivamente $-0,003 \pm 0,3796$ nel gruppo con placebo, $-0,171$

$\pm 0,4683$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-0,210 \pm 0,4936$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-0,097 \pm 0,4325$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-0,208 \pm 0,5604$ nel gruppo con leuprolide acetato.

5 La media dei punteggi M-B&B per il periodo di trattamento di 168 giorni è tabulata nella FIG. 102 per il dolore pelvico, nella FIG. 103 per la dismenorrea, e nella FIG. 104 per la dispareunia profonda.

I cambiamenti dal basale della media dei punteggi M-B&B per il periodo di trattamento di 168 giorni sono tabulati: nella FIG. 105 per il dolore pelvico, nella FIG. 106 per la dismenorrea, e nella FIG. 107 per la dispareunia profonda.

10 I cambiamenti dal basale della media dei punteggi M-B&B (confronto con leuprolide acetato) per il periodo di trattamento di 168 giorni sono tabulati: nella FIG. 108 per il dolore pelvico, nella FIG. 109 per la dismenorrea, e nella FIG. 110 per la dispareunia profonda.

15 Come osservato dai punteggi VAS, i cambiamenti dal basale di M-B&B per il dolore pelvico e la dismenorrea erano più grandi a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1 in maniera dipendente dal tempo per tutto il periodo di trattamento. Inoltre, il cambiamento e il profilo dei punteggi M-B&B nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg erano equiparabili a quelli nel gruppo con leuprolide acetato.

20 I cambiamenti dal basale del massimo del punteggio M-B&B (media \pm DS) per il dolore pelvico al termine del periodo di trattamento erano rispettivamente $-0,4 \pm 0,87$ nel gruppo con placebo, $-0,7 \pm 0,94$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-0,7 \pm 0,79$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-1,0 \pm 0,89$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-1,3 \pm 0,82$ nel gruppo con leuprolide acetato. Quelli per la dismenorrea erano rispettivamente $-0,2 \pm 0,86$ nel gruppo con placebo, $-0,7 \pm 1,01$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-1,4 \pm 1,12$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-2,0 \pm 0,76$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-1,9 \pm 0,69$ nel gruppo con leuprolide acetato. La risposta osservata con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quella nel gruppo con leuprolide acetato. I cambiamenti dal basale del massimo del punteggio M-B&B al termine del periodo di trattamento per la dispareunia erano $0,0 \pm 0,57$ nel gruppo con placebo, $-0,2 \pm 0,69$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-0,3 \pm 0,59$ nel gruppo con la

formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-0,1 \pm 0,54$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-0,4 \pm 0,78$ nel gruppo con leuprolide acetato.

5 Per il dolore pelvico, i cambiamenti dal basale della proporzione di giorni senza dolore nel punteggio M-B&B (media \pm DS) al termine del periodo di trattamento erano $12,98 \pm 27,490\%$ nel gruppo con placebo, $17,18 \pm 26,101\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $17,75 \pm 30,339\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $31,00 \pm 36,746\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $33,42 \pm 34,007\%$ nel gruppo con leuprolide acetato. Quelli per la dismenorrea erano $13,75 \pm 34,741\%$ nel gruppo con placebo, $29,55 \pm 42,700\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $50,92 \pm 41,641\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $73,98 \pm 29,567\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $80,29 \pm 23,327\%$ nel gruppo con leuprolide acetato.

10 I cambiamenti dal basale della proporzione di giorni senza dolore nel punteggio M-B&B per la dismenorrea erano più grandi a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1 in maniera dipendente dal tempo per tutto il periodo di trattamento. Anche quelli per il dolore pelvico erano più grandi a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1, ma erano più piccoli di quelli per la dismenorrea. Il cambiamento e il profilo dei punteggi M-B&B nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg erano simili a quelli nel gruppo con leuprolide acetato.

15 Rispetto ai casi di dismenorrea e dolore pelvico, i cambiamenti dal basale della proporzione di giorni senza dolore nel punteggio M-B&B per la dispareunia profonda al termine del periodo di trattamento erano $1,69 \pm 35,861\%$ nel gruppo con placebo, $8,32 \pm 35,972\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $18,04 \pm 47,892\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $8,15 \pm 43,207\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $21,76 \pm 43,266\%$ nel gruppo con leuprolide acetato.

20 Per il dolore pelvico, la percentuale di soggetti senza dolore nel punteggio M-B&B al termine del periodo di trattamento nel gruppo con placebo, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg e nel gruppo con leuprolide acetato era rispettivamente 18,6%, 24,3%, 34,0%, 52,4% e 63,8%. Quella per la dismenorrea era rispettivamente 6,2%, 27,2%, 61,0%, 93,2% e 97,5%.

Per la dismenorrea, la percentuale di soggetti senza dolore nel punteggio M-B&B al termine del periodo di trattamento era più alta a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1. Il profilo delle percentuali nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quello nel gruppo con leuprolide acetato. Anche le percentuali per il dolore pelvico erano più alte a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1, ma erano più basse di quelle per la dismenorrea.

La percentuale di soggetti senza dolore nel punteggio M-B&B per la dispareunia al termine del periodo di trattamento era rispettivamente 38,9%, 56,0%, 52,5%, 51,3% e 56,5%.

I cambiamenti dal basale della media del punteggio B&B (media \pm DS) per la dismenorrea alla Settimana 24 erano rispettivamente $-0,3 \pm 0,64$ nel gruppo con placebo, $-1,0 \pm 0,87$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-1,5 \pm 0,94$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-2,0 \pm 0,61$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-2,1 \pm 0,49$ nel gruppo con leuprolide acetato. Quelli nel gruppo con placebo, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg e nel gruppo con leuprolide acetato erano rispettivamente $-0,2 \pm 0,83$, $-0,3 \pm 0,67$, $-0,4 \pm 0,70$, $-0,1 \pm 0,43$ e $-0,5 \pm 0,88$ per la dispareunia, $-0,6 \pm 0,85$, $-0,8 \pm 0,79$, $-0,9 \pm 0,85$, $-1,0 \pm 0,86$ e $-1,2 \pm 0,72$ per il dolore pelvico, $-0,6 \pm 0,74$, $-0,7 \pm 0,83$, $-0,8 \pm 0,79$, $-1,0 \pm 0,92$ e $-1,1 \pm 0,78$ per la dolorabilità pelvica, e $-0,5 \pm 0,72$, $-0,6 \pm 0,81$, $-0,7 \pm 0,85$, $-0,8 \pm 0,81$ e $-0,8 \pm 0,82$ per l'indurimento.

La media dei punteggi B&B per visita per il periodo di trattamento di 24 settimane è tabulata: nella FIG. 111 per la dismenorrea, nella FIG. 112 per la dispareunia, nella FIG. 113 per il dolore pelvico, nella FIG. 114 per la dolorabilità pelvica, e nella FIG. 115 per l'indurimento.

I cambiamenti dal basale della media dei punteggi B&B per visita per il periodo di trattamento di 24 settimane sono tabulati: nella FIG. 116 per la dismenorrea, nella FIG. 117 per la dispareunia, nella FIG. 118 per il dolore pelvico, nella FIG. 119 per la dolorabilità pelvica, e nella FIG. 120 per l'indurimento.

La proporzione di soggetti senza dolore nel punteggio B&B per la dismenorrea alla Settimana 24 era rispettivamente 1,5% nel gruppo con placebo, 27,8% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, 64,9% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, 94,3% nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e

100% nel gruppo con leuprolide acetato. La percentuale più alta di soggetti veniva osservata a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1 per tutto il periodo di trattamento. Inoltre, il profilo delle percentuali nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era simile a quello nel gruppo con leuprolide acetato.

5 La percentuale di soggetti senza dolore nel punteggio B&B era rispettivamente 27,9%, 30,4%, 39,2%, 58,6% e 68,9% per il dolore pelvico, 42,9%, 63,9%, 53,6%, 56,7% e 70,6% per la dispareunia, 30,9%, 35,4%, 37,8%, 57,5% e 70,5% per la dolorabilità pelvica, e 33,8%, 53,2%, 44,6%, 57,5% e 75,4% per l'indurimento. Apparentemente, per la formulazione di Composto 1, questa percentuale non mostrava cambiamenti franchi correlati alla dose o dipendenti dal tempo.

10 I cambiamenti dal basale della proporzione di giorni con uso di un antidolorifico al termine del periodo di trattamento (media \pm DS) erano $-0,60 \pm 10,251\%$ nel gruppo con placebo, $-6,32 \pm 9,817\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-7,36 \pm 14,585\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-9,95 \pm 14,214\%$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-10,06 \pm 13,063\%$ nel gruppo con leuprolide acetato. La percentuale più bassa di giorni con uso di un antidolorifico a partire dalla fase iniziale della somministrazione mostrava un profilo di diminuzione correlata alla dose. Il profilo delle percentuali nel gruppo con la
15 formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quello nel gruppo con leuprolide acetato. La proporzione di giorni con uso di un antidolorifico per il periodo di trattamento di 168 giorni è tabulata nella FIG. 121. I cambiamenti dal basale della proporzione di giorni con uso di un antidolorifico per il periodo di trattamento di 168 giorni sono tabulati nella FIG. 122. I cambiamenti dal basale della proporzione di giorni con uso di un antidolorifico (confronto con
20 leuprolide acetato) per il periodo di trattamento di 168 giorni sono tabulati nella FIG. 123.

20 I cambiamenti dal basale del punteggio medio della quantità di sanguinamento (valore autovalutato con un punteggio da 0 a 5) al termine del periodo di trattamento (media \pm DS) erano $-0,056 \pm 0,7274$ nel gruppo con placebo, $-0,529 \pm 1,2185$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-1,264 \pm 1,3280$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-2,207 \pm 0,8149$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-2,320 \pm 0,7281$ nel gruppo con leuprolide acetato. La quantità di sanguinamento mostrava cambiamenti più grandi a livelli di dose più alti
25 della formulazione di Composto 1 per tutto il periodo di trattamento. Il profilo delle percentuali nel gruppo con la

5 formulazione di Composto 1 a 40 mg era simile a quello nel gruppo con leuprolide acetato. La media della quantità di sanguinamento per il periodo di trattamento di 168 giorni è tabulata nella FIG. 124. I cambiamenti dal basale della media della quantità di sanguinamento per il periodo di trattamento di 168 giorni sono tabulati nella FIG. 125. I cambiamenti dal basale della media della quantità di sanguinamento (confronto con leuprolide acetato) per il periodo di trattamento di 168 giorni sono tabulati nella FIG. 126.

10 La percentuale di soggetti che entravano in amenorrea al termine del periodo di trattamento nel gruppo con placebo, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg e nel gruppo con leuprolide acetato era rispettivamente 4,1%, 22,3%, 54,0%, 91,3% e 97,5%. La percentuale più alta di soggetti che entravano in amenorrea veniva osservata a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1. Il profilo delle percentuali nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quello nel gruppo con leuprolide acetato. Il numero di soggetti che entravano in amenorrea per il periodo di trattamento di 168 giorni è tabulato nelle FIGG. 127A-B. La proporzione di soggetti che entravano in amenorrea (confronto con leuprolide acetato) per il periodo di trattamento di 168 giorni è tabulata nella FIG. 128.

15 I soggetti accertavano e registravano la propria qualità della vita (QOL) usando il questionario EHP-30 una volta al mese durante la visita di studio.

20 I cambiamenti dal basale del punteggio EHP-30 per il dolore alla Settimana 24 (media \pm DS) erano rispettivamente $-5,41 \pm 18,421$ nel gruppo con placebo, $-16,98 \pm 20,286$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-20,58 \pm 19,650$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-25,94 \pm 19,902$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-26,38 \pm 20,341$ nel gruppo con leuprolide acetato. Per tutto il periodo di trattamento, il cambiamento osservato nei punteggi EHP-30 a tutti i livelli di dose della formulazione di Composto 1 era più grande di quello nel gruppo con placebo. Il profilo dei punteggi EHP-30 nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quello nel gruppo con leuprolide acetato.

25 I cambiamenti dal basale del punteggio EHP-30 per il controllo e l'impotenza erano rispettivamente $-6,92 \pm 15,848$ nel gruppo con placebo, $-13,97 \pm 17,502$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-20,04 \pm$

21,880 nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-20,88 \pm 21,676$ nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-24,80 \pm 23,839$ nel gruppo con leuprolide acetato. Per tutto il periodo di trattamento, il cambiamento osservato nei punteggi EHP-30 era più grande a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1. Il profilo dei punteggi EHP-30 nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quello nel gruppo con leuprolide acetato.

5 Per contro, i cambiamenti dal basale del punteggio EHP-30 nel gruppo con placebo, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg e nel gruppo con leuprolide acetato erano rispettivamente $-6,74 \pm 17,669$, $-8,38 \pm 15,918$, $-15,37 \pm 17,858$, $-13,26 \pm 16,316$ e $-12,37 \pm 18,332$ per il benessere emotivo, $-3,21 \pm 16,612$, $-7,52 \pm 10,840$, $-13,44 \pm 17,055$, $-10,28 \pm 17,109$ e $-10,46 \pm 17,923$ per il supporto sociale, e $-5,39 \pm 15,421$, $-5,91 \pm 12,811$, $-10,59 \pm 15,256$, $-9,68 \pm 17,744$ e $-9,42 \pm 15,553$ per l'immagine di sé.

10 Le statistiche riferite alla QOL (EHP-30) per il periodo di trattamento di 24 settimane sono tabulate: per quanto riguarda il dolore, nella FIG. 129; per quanto riguarda il controllo e l'impotenza, nella FIG. 130; per quanto riguarda il benessere emotivo, nella FIG. 131; per quanto riguarda il supporto sociale, nella FIG. 132; e per quanto riguarda l'immagine di sé, nella FIG. 133.

15 Le statistiche riferite al cambiamento dal basale della QOL (EHP-30) per il periodo di trattamento di 24 settimane sono tabulate: per quanto riguarda il dolore, nella FIG. 134; per quanto riguarda il controllo e l'impotenza, nella FIG. 135; per quanto riguarda il benessere emotivo, nella FIG. 136; per quanto riguarda il supporto sociale, nella FIG. 137; e per quanto riguarda l'immagine di sé, nella FIG. 138.

20 Le statistiche riferite al cambiamento dal basale della QOL (EHP-30) (confronto con leuprolide acetato) per il periodo di trattamento di 24 settimane sono tabulate: per quanto riguarda il dolore, nella FIG. 139; per quanto riguarda il controllo e l'impotenza, nella FIG. 140; per quanto riguarda il benessere emotivo, nella FIG. 141; per quanto riguarda il supporto sociale, nella FIG. 142; e per quanto riguarda l'immagine di sé, nella FIG. 143.

I risultati per gli altri endpoint correlati al punteggio VAS (valore massimo, proporzione di giorni senza dolore, proporzione di soggetti senza dolore) per dolore pelvico, dismenorrea e dispareunia erano equiparabili a quelli della media dei punteggi VAS.

5 Le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato prima della somministrazione a ciascuna Visita (valori di valle) corrispondevano ai livelli di dose del Composto 1 ed erano equiparabili in ciascun gruppo di trattamento per tutto il periodo di trattamento di 24 settimane, indicando che le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 mostravano una tendenza alla proporzionalità alla dose. Ciò indicava che lo stato stazionario era già stato raggiunto entro 2 settimane dalla somministrazione, e che gli aspetti della PK non venivano alterati da una somministrazione a lungo termine della formulazione di Composto 1 per 24 settimane.

10 Le concentrazioni sieriche di LH, FSH e progesterone (P) tendevano ad essere più basse a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1 durante il periodo di trattamento di 24 settimane. I profili nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg erano simili a quelli nel gruppo con leuprolide acetato. Nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, la mediana della concentrazione sierica di E₂ scendeva sotto il limite inferiore di quantificazione (LLQ) a partire dalla Settimana 2, e diminuiva costantemente durante il periodo di trattamento di 24 settimane, mentre la mediana della concentrazione sierica di E₂ nel gruppo con leuprolide acetato scendeva a LLQ a partire dalla Settimana 4 e, in seguito, diminuiva costantemente durante il periodo di trattamento di 24 settimane. La concentrazione sierica di CA125 diminuiva all'aumentare della dose di Composto 1, e i risultati nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg erano simili a quelli nel gruppo con leuprolide acetato.

20 In questo studio, l'efficacia e la sicurezza della formulazione di Composto 1 somministrata per via orale sono state indagate in pazienti con endometriosi a dosi di 10 mg, 20 mg e 40 mg per 24 settimane rispetto alla somministrazione di un placebo, usando il leuprolide acetato o la leuprorelina come riferimento attivo.

Con riferimento all'efficacia, gli effetti della formulazione di Composto 1 su dolore pelvico e dismenorrea nelle pazienti con endometriosi dopo la somministrazione di 12 settimane nello studio dell'Esempio 5A venivano mantenuti per altre 12 settimane (24 settimane in totale), ed erano circa gli stessi nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a

40 mg e nel gruppo con leuprolide acetato o leuprorelina. I valori di E₂ rimanevano soppressi per tutto il periodo di studio.

5 In sintesi, le riduzioni del punteggio VAS medio dal basale per il dolore pelvico globale (FIG. 152A-B), la
dismenorrea (FIG. 153A-B) e il dolore pelvico non mestruale (FIG. 154A-B) nei gruppi con il Composto 1 mostravano
una dipendenza dalla dose, con la diminuzione più grande osservata nel gruppo con il Composto 1 a 40 mg per tutto il
periodo di trattamento. Le riduzioni del punteggio medio VAS dal basale per il dolore pelvico globale, il dolore pelvico
non mestruale e la dismenorrea nel gruppo con il Composto 1 a 40 mg erano simili a quelle nel gruppo con la
leuprorelina. I punteggi VAS medi per la dispareunia dal basale non indicavano tendenze chiare in nessuno dei gruppi
di dosaggio (FIG. 155A-B), benché il gruppo con il Composto 1 a 40 mg e il gruppo con leuprorelina mostrassero una
10 tendenza a punteggi più bassi nel tempo. La dimensione del campione per queste analisi sulla dispareunia era piccola,
dato che non tutte le donne arruolate avevano sperimentato una condizione di dispareunia al basale o erano
sessualmente attive. La proporzione di pazienti senza dolore nel punteggio VAS per il dolore pelvico globale al termine
del trattamento per il gruppo con placebo, per i gruppi con il Composto 1 a 10, 20 e 40 mg e per il gruppo con
leuprorelina era rispettivamente 0%, 20%, 50% e 57%. La riduzione dal basale dei punteggi VAS medi era massima per
15 la dismenorrea, con il gruppo con il Composto 1 a 40 mg che mostrava risultati simili a quelli per la leuprorelina
durante la conclusione del periodo di trattamento (FIG. 156A). Anche il dolore pelvico non mestruale mostrava una
riduzione dal basale dei punteggi VAS medi che dipendeva dalla dose (FIG. 156A). Nel complesso, i risultati ottenuti
nei punteggi medi sulla B&B (pazienti) modificata (FIG. 156B) e sulla B&B per i medici per dolore pelvico,
dismenorrea e dispareunia erano simili. Consistentemente, il Composto 1 mostrava riduzioni dipendenti dalla dose
20 rispetto al placebo e, sempre consistentemente, il Composto 1 a 40 mg dimostrava la riduzione più grande del dolore.
La proporzione di pazienti senza dolore nel punteggio VAS per il dolore pelvico globale al termine del trattamento per
il gruppo con placebo, per i gruppi con il Composto 1 a 10, 20 e 40 mg e per il gruppo con leuprorelina era
rispettivamente 0%, 7%, 20%, 50% e 57%.

25 Sulla base delle scoperte fatte in questo studio per l'efficacia e la sicurezza, si è ritenuto che la formulazione di
Composto 1 non presentasse problematiche clinicamente significative in termini di sicurezza. Inoltre, sulla base delle

scoperte fatte in questo studio per l'efficacia e la sicurezza, si è ritenuto che il Composto 1 a 40 mg fosse una dose efficace per il trattamento dell'endometriosi.

5 In questo studio, è stato accertato l'effetto terapeutico della formulazione di Composto 1 sulle pazienti con endometriosi nel periodo di somministrazione esteso di 24 settimane consecutive. I cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per il dolore pelvico al termine del periodo di trattamento erano $-3,222 \pm 12,1616$ mm nel gruppo con placebo, $-6,849 \pm 10,5616$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 10 mg, $-9,032 \pm 11,8432$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 20 mg, $-11,924 \pm 11,2609$ mm nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, e $-12,552 \pm 12,5609$ mm nel gruppo con leuprolide acetato.

10 I cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per il dolore pelvico erano più grandi a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1 in maniera dipendente dal tempo per tutto il periodo di trattamento di 24 settimane. Anche i cambiamenti dal basale della media dei punteggi VAS per la dismenorrea (la media del punteggio VAS per il dolore pelvico nei "giorni con mestruazioni" durante il periodo di valutazione) erano più grandi a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1 in maniera dipendente dal tempo per tutto il periodo di trattamento di 24 settimane. I cambiamenti e i profili del punteggio VAS per il dolore pelvico e la dismenorrea nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg erano simili a quelli nel gruppo con leuprolide acetato.

15 I risultati per gli altri endpoint correlati al punteggio VAS (valore massimo, proporzione di giorni senza dolore, proporzione di soggetti senza dolore) per dolore pelvico, dismenorrea e dispareunia erano equiparabili a quelli della media dei punteggi VAS.

20 La media del punteggio M-B&B (uno strumento autovalutativo di classificazione dei sintomi dolorosi) per dolore pelvico, dismenorrea e dispareunia profonda diminuiva a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1 in maniera dipendente dal tempo per tutto il periodo di trattamento di 24 settimane.

Il punteggio B&B (uno strumento per valutare i sintomi dolorosi attraverso interviste condotte da uno sperimentatore) per la dismenorrea diminuiva in base al livello di dose della formulazione di Composto 1 in maniera dipendente dal tempo.

Inoltre, la proporzione di giorni con uso di un antidolorifico e la quantità di sanguinamento mestruale diminuivano, e la proporzione di soggetti che entravano in amenorrea aumentava, in base al livello di dose della formulazione di Composto 1 in maniera dipendente dal tempo, con i valori nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg che erano circa gli stessi di quelli nel gruppo con leuprolide acetato.

5 Per accertare la QOL dei soggetti, è stata eseguita una valutazione con EHP-30. I punteggi EHP-30 per "dolore" e "controllo e impotenza" diminuivano dal basale a livelli di dose più alti della formulazione di Composto 1 in maniera dipendente dal tempo per tutto il periodo di trattamento di 24 settimane. Il profilo dei punteggi EHP-30 nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg era equiparabile a quello nel gruppo con leuprolide acetato.

10 Le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 non modificato prima della somministrazione a ciascuna Visita (valori di valle) corrispondevano ai livelli di dose della formulazione di Composto 1 ed erano equiparabili in ciascun gruppo di trattamento per tutto il periodo di trattamento di 24 settimane, indicando che le concentrazioni plasmatiche del Composto 1 mostravano una tendenza alla proporzionalità alla dose, che lo stato stazionario era già stato raggiunto entro 2 settimane dalla somministrazione, e che gli aspetti della PK non venivano alterati da una somministrazione a lungo termine della formulazione di Composto 1 per 24 settimane.

15 Le concentrazioni sieriche di LH, FSH e progesterone (P) erano più basse a livelli di dose più alti della formulazione del Composto 1 durante il periodo di trattamento per 24 settimane. I profili nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg erano simili a quelli nel gruppo con leuprolide acetato. Al contrario, nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg, la mediana della concentrazione sierica di E₂ scendeva sotto LLQ a partire dalla Settimana 2, e diminuiva costantemente durante il periodo di trattamento di 24 settimane, mentre la mediana della
20 concentrazione sierica di E₂ nel gruppo con leuprolide acetato scendeva a LLQ a partire dalla Settimana 4 e, in seguito, diminuiva costantemente durante il periodo di trattamento di 24 settimane.

La concentrazione sierica di CA125 diminuiva all'aumentare della dose della formulazione di Composto 1, e i risultati nel gruppo con la formulazione di Composto 1 a 40 mg erano simili a quelli nel gruppo con leuprolide acetato. I risultati dopo la somministrazione di 24 settimane erano simili a quelli dopo la somministrazione di 12 settimane.

Dopo 24 settimane, tutti gli eventi avversi considerati correlati al farmaco di studio erano di severità blanda o moderata, e si risolvevano durante o dopo il completamento della somministrazione del farmaco di studio. Gli eventi avversi principali erano i mal di testa, ma l'incidenza dei mal di testa era simile tra i gruppi con la formulazione di Composto 1 e il gruppo con placebo.

5 L'accertamento dei soggetti è stato condotto usando una varietà di questionari, scale di classificazione e simili. La FIG. 144 è un questionario sul dolore da endometriosi illustrativo che viene usato per le analisi psicometriche. La FIG. 145 è una scala di classificazione M-B&B illustrativa che viene usata per dismenorrea, dolore pelvico e dispareunia profonda. Le FIGG. 146A-C sono una Scala dei sintomi per l'endometriosi (SEMS) illustrativa che viene usata per le analisi psicometriche. Le FIGG. 147A-M sono una Scala dei sintomi per l'endometriosi (SEMS) elettronica
10 illustrativa che viene usata per le analisi psicometriche. Le FIGG. 148A-C sono un modulo sugli stati d'umore illustrativo che viene usato per le analisi psicometriche. Le FIGG. 149A-C sono un questionario clinico basale illustrativo che viene usato per le analisi psicometriche. Le FIGG. 150A-B sono un questionario clinico finale illustrativo che viene usato per le analisi psicometriche. Le FIGG. 151A-E sono un questionario sul Profilo di salute per l'endometriosi (EHP-30) illustrativo che viene usato per le analisi della qualità della vita.

15 Esempio di riferimento 8B: Riepilogo degli Esempi 7 e 8A

Questo Esempio riepiloga alcune delle scoperte descritte sopra per gli Esempi 7 e 8A.

Nel contesto degli esempi, il punteggio VAS è stato valutato usando una scala di 100 mm. Per l'intensità del dolore, la scala era ancorata a "nessun dolore" (punteggio di 0) e "dolore più forte immaginabile" (punteggio di 100). L'accertamento del dolore pelvico sulla VAS comprendeva: presenza o assenza di mestruazioni, quantità di sanguinamento (se mestruale); se il soggetto aveva o non avuto rapporti sessuali; accertamento della dispareunia sulla VAS (se il soggetto aveva avuto rapporti sessuali); compliance al Composto 1 di studio; e uso di analgesici. Le voci di sopra sono state valutate adoperando un diario paziente distribuito dallo sponsor. I soggetti compilavano il diario paziente con cadenza giornaliera durante il periodo di trattamento o fino alla conclusione anticipata. In caso di assunzione di analgesici proibiti, i soggetti registravano questo fatto nel diario paziente, insieme ai sintomi dolorosi
20 accompagnatori, prima di usare gli analgesici.
25

Nel contesto degli esempi, il dolore durante le mestruazioni e il dolore pelvico non correlato alle mestruazioni sono stati valutati usando punteggi su M-B&B e B&B. I punteggi M-B&B venivano registrati dai soggetti sul diario paziente fornito dallo sponsor. I soggetti compilavano il diario paziente con cadenza giornaliera durante il periodo di trattamento o fino alla conclusione anticipata. In caso di assunzione di analgesici proibiti, i soggetti registravano questo fatto nel diario paziente, insieme ai sintomi dolorosi accompagnatori, prima di usare gli analgesici. Lo sperimentatore o il co-sperimentatore accertava il dolore di ciascun paziente tramite interviste, e compilava un B&B una volta al mese. Quelli mostrati sotto sono i parametri accertati. Il punteggio M-B&B comprendeva: dismenorrea (severa, moderata, blanda, nessun dolore o mestruazioni assenti); dolore pelvico (severo, moderato, blando o nessun dolore); dispareunia profonda (severa, moderata, blanda, nessun dolore o nessun rapporto). Il punteggio B&B comprendeva: dismenorrea (severa, moderata, blanda, assente o non applicabile); dispareunia (severa, moderata, blanda, assente o non applicabile); dolore pelvico (severo, moderato, blando o assente); dolorabilità pelvica (severa, moderata, blanda o assente); e indurimento (severo, moderato, blando o assente).

Per M-B&B, le analisi psicometriche sono state condotte usando una Scala dei sintomi per l'endometriosi (SEMS). Le scale, i formati dei diari elettronici, i questionari, i moduli illustrativi e simili che sono stati adoperati per generare i punteggi M-B&B comprendono, ad esempio: il questionario sul dolore da endometriosi (vedere la FIG. 144); la scala di classificazione M-B&B (vedere la FIG. 145); la SEMS esaminata nei soggetti (vedere le FIGG. 146A-C); la SEMS elettronica esaminata nei soggetti (vedere le FIGG. 147A-M); il modulo sugli stati d'umore (vedere le FIGG. 148A-C); il questionario clinico basale (vedere le FIGG. 149A-C); e il questionario clinico finale (vedere le FIGG. 150A-B).

Un tipico metodo usato per valutare la qualità della vita (QOL) associata all'endometriosi comprende un punteggio sul Profilo di salute per l'endometriosi (EHP-30). Un questionario EHP-30 esemplificativo è fornito nelle FIGG. 151A-E, e comprende 30 domande con 5 scelte di risposta per ciascuna.

Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno, per 28 giorni consecutivi, del Composto 1 in una formulazione ("formulazione di Composto 1") avente i seguenti eccipienti: 122 mg di mannitolo, 40 mg di cellulosa microcristallina, 6 mg di idrossipropilcellulosa, 10 mg di croscarmellosa sodica, 2 mg di magnesio stearato, 7,12 mg di

ipromellosa 2910, 0,8 mg di diossido di titanio e 0,08 mg di ossido ferrico, in assenza di un medicamento ormonale sostitutivo, il cambiamento dal basale della media del punteggio sulla scala analogica visiva (VAS) (media \pm DS) per il dolore pelvico al termine dei 28 giorni consecutivi era $-2,294 \pm 8,9903$ mm per il placebo e $-3,761 \pm 7,8831$ mm per la formulazione di Composto 1 a 40 mg. Il cambiamento dal basale del punteggio VAS può dare luogo ad una riduzione del dolore pelvico di 1,2 - 2,0 volte (200%), in particolare di 1,4 - 1,8 (da 140 a 180%), e più in particolare di 1,5 - 1,7 volte (da 150 a 170%).

5
10 Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 84 giorni consecutivi, il cambiamento dal basale della proporzione di giorni senza dolore pelvico nella media del punteggio VAS al termine degli 84 giorni consecutivi era $12,82 \pm 26,535\%$ per il placebo e $36,59 \pm 34,849\%$ per la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

15 Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 12 settimane consecutive, il cambiamento dal basale della media del punteggio VAS per il dolore pelvico al termine delle 12 settimane consecutive era $-3,753 \pm 10,5018$ mm per il placebo e $-10,418 \pm 11,0171$ mm per la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

20 Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 84 giorni consecutivi, il cambiamento dal basale della media del punteggio di Biberoglu & Behrman modificato (M-B&B) per il dolore pelvico al termine degli 84 giorni consecutivi era $-0,172 \pm 0,3851$ per il placebo e $-0,400 \pm 0,4491$ per la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

20 Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 84 giorni consecutivi, il cambiamento dal basale della proporzione di giorni senza dolore pelvico nella media del punteggio M-B&B al termine degli 84 giorni consecutivi era $-12,98 \pm 27,490\%$ per il placebo e $31,00 \pm 36,746\%$ per la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 28 giorni consecutivi, il cambiamento dal basale della dismenorrea nella media del punteggio VAS al termine dei 28 giorni

consecutivi era $-4,547 \pm 16,4741$ mm per il placebo e $-10,979 \pm 14,8545$ mm per la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

5 Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 84 giorni consecutivi, il cambiamento dal basale della proporzione di giorni senza dismenorrea nella media del punteggio VAS al termine degli 84 giorni consecutivi era $13,48 \pm 34,975\%$ per il placebo e $78,45 \pm 29,838\%$ per la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 84 giorni consecutivi, il cambiamento dal basale della dismenorrea nella media del punteggio M-B&B al termine degli 84 giorni consecutivi era $-0,185 \pm 0,5491$ per il placebo e $-1,144 \pm 0,5014$ per la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

10 Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 28 giorni consecutivi, il cambiamento dal basale della proporzione di giorni senza dismenorrea nella media del punteggio M-B&B al termine dei 28 giorni consecutivi era $13,75 \pm 34,741\%$ per il placebo e $73,98 \pm 29,567\%$ per la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

15 Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 84 giorni consecutivi, il cambiamento dal basale dei soggetti senza dismenorrea nella media del punteggio di Biberoglu & Behrman (B&B) al termine degli 84 giorni consecutivi era 1,5% nel placebo e 94,3% nella formulazione da 40 mg di Composto 1.

20 Nel contesto degli esempi, il punteggio EHP-30 è stato ottenuto dai soggetti che accertavano e registravano la propria QOL usando il questionario EHP-30. Il questionario EHP-30 comprendeva 30 domande con 5 scelte di risposta per ciascuna, come riportato nelle FIGG. 151A-E.

Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 84 giorni consecutivi, il cambiamento dal basale della media del punteggio al questionario Profilo di salute per l'endometriosi (EHP-30) al termine degli 84 giorni consecutivi era $-5,41 \pm 18,421$ per il placebo e $-25,94 \pm 19,902$ per la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 84 giorni consecutivi, il cambiamento dal basale di dolore pelvico, dismenorrea e dispareunia nella media di VAS era $-3,753 \pm 10,5018$ mm per il placebo e $-10,418 \pm 11,0171$ mm per la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

5 Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 84 giorni consecutivi, il cambiamento dal basale dei soggetti senza dispareunia nella media del punteggio M-B&B al termine degli 84 giorni consecutivi era 38,9% per il placebo e 51,3% per la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

10 Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 84 giorni consecutivi, il cambiamento dal basale della proporzione di giorni senza dispareunia profonda nella media del punteggio M-B&B al termine degli 84 giorni consecutivi era $1,69 \pm 35,861\%$ per il placebo e $8,15 \pm 43,20\%$ per la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

Dopo la somministrazione di dosi di 40 mg al giorno della formulazione di Composto 1 per 84 giorni consecutivi, il cambiamento dal basale della dispareunia profonda nella media del punteggio M-B&B al termine degli 84 giorni consecutivi era $-0,003 \pm 0,3796$ per il placebo e $-0,097 \pm 0,4325$ per la formulazione di Composto 1 a 40 mg.

15 Esempio 9: Studio su farmacocinetica, farmacodinamica e sicurezza del Composto 1 con o senza estradiolo/noretindrone acetato a bassa dose in donne in premenopausa sane

Questo era uno studio randomizzato, in aperto, a dose ripetuta sul Composto 1 somministrato da solo una volta al giorno, o sul Composto 1 somministrato in combinazione con una terapia add-back ormonale (combinazione di E₂/NETA) una volta al giorno, per accertare la sicurezza, inclusi i marcatori di riassorbimento osseo, e gli endpoint farmacocinetici e farmacodinamici.

20 Il Composto 1 (40 mg una volta al giorno) riduceva significativamente il sanguinamento mestruale abbondante associato a UF in uno studio di fase 2: Durante le 12 settimane di trattamento, 83,6% delle pazienti otteneva un punteggio PBAC <10 rispetto a 0% delle pazienti che aveva ricevuto il placebo (Hoshiai, Presentato ad ACOG, Obstet. Gynecol., 2017; 1° maggio, 87S:29).

Questo studio prevedeva di raccogliere i dati su PK, PD e sicurezza da donne in premenopausa sane durante un trattamento di 6 settimane con il Composto 1 a 40 mg o con il Composto 1 più una terapia add-back ormonale a base di E₂/noretindrone acetato a bassa dose ([E₂/NETA] a 1 mg/0,5 mg).

5 Metodi: Questo era uno studio di fase 1 di 6 settimane, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli condotto in 4 sedi negli Stati Uniti. Le donne sono state randomizzate per ricevere il Composto 1 a 40 mg o il Composto 1 a 40 mg più l'add-back (E₂/NETA a 1 mg/0,5 mg) una volta al giorno per 6 settimane. Il primo giorno di dosaggio era tra il Giorno 1 e il Giorno 6 del ciclo mestruale. I preparati ormonali erano proibiti per almeno 3 mesi prima dello screening. Durante l'intera durata dello studio, sono stati raccolti campioni farmacocinetici (Composto 1, E₂, estrone, NETA) e farmacodinamici, inclusi l'N-telopeptide e il C-telopeptide. I sintomi vasomotori sono stati intercettati usando un diario
10 giornaliero (dallo screening fino al follow-up).

Demografia: Delle quarantotto donne in premenopausa sane arruolate, 46 hanno completato lo studio. Una ha ritirato il consenso il Giorno 53, e una è stata persa al follow-up il Giorno 64. La maggior parte dei soggetti era bianca(73%) o afroamericana (17%) con un'età compresa tra 20 e 47 anni e un indice di massa corporea nell'intervallo da 19,9 a 33,7 kg/m².

15 Farmacocinetica: L'esposizione del plasma al Composto 1 non veniva influenzata in maniera significativa da estradiolo/noretindrone acetato (Tabella 6).

Le esposizioni osservate in questo studio per E₂ e NETA (AUC) (rispettivamente 1080 pg*h/mL e 25,1 ng*h/mL alla Settimana 3) non erano maggiori di quelle osservate in donne in postmenopausa sane che avevano ricevuto la stessa dose della combinazione di E₂/NETA in uno studio storico (rispettivamente 1621 pg*h/mL e 47,7
20 ng*h/mL) (Activella NDA 20-970 disponibile sul sito www.accessdata.fda.gov. Consultato il 6 giugno 2017).

L'esposizione all'estradiolo era 3,3X più alta durante il trattamento con la combinazione Composto 1 più add-back rispetto al Composto 1 da solo (Tabella 10). È possibile che queste esposizioni più alte avessero il potenziale di minimizzare gli effetti sulla perdita ossea.

Tabella 10. Parametri farmacocinetici alla Settimana 6, media geometrica (CV %)

Analita:	Composto 1		Estradiolo		Noretindrone	
Parametro PK	Comp. 1	Comp. 1 + add-back	Comp. 1	Comp. 1 + add-back	Comp. 1	Comp. 1 + add-back
C _{max} (ng/mL)	17,6 (48,3%)	18,7 (101%)	11,7 (185%)	43,1 (46,7%)	NA	5,00 (30,7%)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	116 (42,3%)	130 (72,9%)	229 (144%)	727 (46,4%)	NA	23,2 (48,2%)

Farmacodinamica: Dopo l'inizio del Trattamento A (Composto 1 a 40 mg), veniva osservata una rapida soppressione di FSH, LH, estradiolo (E₂) e progesterone (P). Le concentrazioni sieriche di estradiolo ed estrone (E₁) erano consistentemente più alte nei soggetti che avevano ricevuto il Trattamento B (Composto 1 a 40 mg con co-somministrazione di E₂/NETA [1 mg/0,5 mg]) rispetto a quelli che avevano ricevuto il Composto 1 da solo (concentrazione pre-dose mediana il Giorno 43 rispettivamente di 27 pg/mL contro 5,46 pg/mL). Un grafico a dispersione dell'AUC₀₋₂₄ per il Composto 1 rispetto alla concentrazione C_{media} di estradiolo alla Settimana 6 è mostrato nella FIG. 168. Benché i soggetti avessero ricevuto in somministrazione lo stesso dosaggio di Composto 1 (40 mg una volta al giorno), era possibile osservare una certa variazione nella AUC₀₋₂₄ del composto a causa del metabolismo individuale. Come si può vedere nel grafico, nei soggetti a cui non era stata co-somministrata la terapia add-back ormonale, era presente una correlazione tra AUC₀₋₂₄ più alta del Composto 1 e concentrazione C_{media} più bassa dell'estradiolo. Tuttavia, sorprendentemente, nei soggetti a cui era stata somministrata la terapia add-back, non esisteva la stessa correlazione tra AUC₀₋₂₄ più alta e C_{media} più bassa dell'estradiolo. Al contrario, i livelli di estradiolo nei soggetti a cui era stata somministrata la terapia add-back erano relativamente piatti, anche quando l'AUC₀₋₂₄ variava. La soppressione completa dell'estrogeno ottenuta attraverso la somministrazione del Composto 1 in combinazione con la co-somministrazione di E₂/NETA portava ad una maggiore consistenza dei livelli di E₂ rispetto alla somministrazione del Composto 1 da solo.

Questa concentrazione più alta di estradiolo riduce il riassorbimento osseo, un fenomeno riflesso nei marcatori del riassorbimento N-telopeptide (NTx) e C-telopeptide (CTX) che risultavano significativamente ridotti con l'aggiunta di E₂/NETA a 1 mg/0,5 mg rispetto al Composto 1 a 40 mg da solo. L'aggiunta di estradiolo/noretindrone mitigava

significativamente l'elevazione dovuta al trattamento con il Composto 1 per il C-telopeptide e l'N-telopeptide, un'indicazione di un riassorbimento osseo ridotto (FIG. 165). La FIG. 169 fornisce un grafico a dispersione della C_{media} per l'estradiolo rispetto al cambiamento dal basale dell'N-telopeptide alla Settimana 6. Questa figura mostra che, nel gruppo a cui era stato somministrato il Composto 1 senza la terapia add-back, esisteva una correlazione tra estradiolo più basso e cambiamento dal basale più alto dell'N-telopeptide, indicando un maggiore turnover osseo. Tuttavia, nel gruppo a cui era stata co-somministrata la terapia add-back, il livello di C_{media} per l'estradiolo mostrava un intervallo più stretto tra i soggetti, e il cambiamento dal basale dell'N-telopeptide non era così grande, indicando un minore turnover osseo. Una tendenza simile è mostrata nella FIG. 170, che raffigura la C_{media} dell'estradiolo rispetto al cambiamento dal basale del C-telopeptide alla Settimana 6. La FIG. 171 mostra un grafico a scatole e baffi del grado di sanguinamento mestruale riportato dal soggetto in funzione della C_{media} dell'estradiolo alla Settimana 6. Come visibile nella figura, il gruppo che aveva ricevuto il Composto 1 mostrava una correlazione tra livello più alto di estradiolo e grado più alto di sanguinamento mestruale riportato dal soggetto, mentre i soggetti che avevano ricevuto la combinazione Composto 1 più E_2 /NETA non mostravano evidenze di tale tendenza.

I soggetti che avevano ricevuto il trattamento esogeno con E_2 /NETA avevano esposizioni all'estradiolo e all'estrone che erano più alte di quelle nei soggetti che avevano ricevuto il Composto 1 da solo. Dopo dosi multiple di Trattamento A (Composto 1 a 40 mg) o Trattamento B (Composto 1 a 40 mg ed E_2 /NETA [1 mg/0,5 mg]), i profili delle concentrazioni sieriche medie di E_2 nel tempo alla Settimana 3 e alla Settimana 6 erano di forma simile all'interno di ciascun trattamento, con un basso rapporto tra picco e valle. Le concentrazioni assolute di estradiolo erano più alte con il Trattamento B, e seguivano un tipico profilo farmacocinetico orale. È possibile che le concentrazioni leggermente più alte alla Settimana 3 rispetto alla Settimana 6 all'interno di ciascun trattamento fossero la conseguenza della variazione biologica. La co-somministrazione del Composto 1 con E_2 /NETA aumentava di 3,3 volte il grado di esposizione globale del siero all'estradiolo (C_{max} e AUC_{0-24}). I valori mediani per C_{valle} e C_{max} , rispettivamente circa 25 e 45 pg/mL, sono simili all'intervallo che, secondo quanto riportato, mitiga gli effetti di riassorbimento osseo dello stato ipoestrogenico tipicamente prodotto dagli agonisti di GnRH. Analogamente, la co-somministrazione del Composto 1 con E_2 /NETA aumentava di circa 9 - 12 volte il picco dell'estrone nel siero e il grado di esposizione globale (C_{max} e

AUC₀₋₂₄). La percentuale di soggetti le cui concentrazioni di estradiolo pre-dose erano <10 pg/mL o <20 pg/mL era più alta dopo la somministrazione del Composto 1 da solo rispetto al Composto 1 più E₂/NETA. Le Tabelle 11 e 12 forniscono parametri farmacocinetici per i due gruppi di trattamento alle Settimane 3 e 6. La mediana (25° quartile, 75° quartile) di C_{media}, C_{max} e C_{valle} per l'estradiolo alla Settimana 3 e alla Settimana 6 è stata compilata nella Tabella 13.

5 Tabella 11. Parametri farmacocinetici non compartimentali per l'estradiolo nel siero e statistiche riepilogative separate per trattamento e settimana (popolazione PK)

Parametro PK	Trattamento A: Composto 1 a 40 mg		Trattamento B: Composto 1 a 40 mg ed E ₂ /NETA (1 mg/0,5 mg)	
	Settimana 3	Settimana 6	Settimana 3	Settimana 6
	(N = 23)	(N = 21)	(N = 23)	(N = 22)
C _{max} (pg/mL)	42,8 (124)	28,5 (55,3)	68,6 (94,5)	46,8 (17,3)
t _{max} (h)	8 (0,00, 24,00)	2 (0,00, 24,00)	6 (0,50, 12,00)	3 (0,50, 12,00)
AUC ₀₋₂₄ (pg·h/mL)	693 (1900) ^a	480 (917) ^b	1080 (1050)	784 (262)
C _{valle} (pg/mL)	38,3 (124)	20 (54,3)	30,2 (23,2)	20,8 (7,81)
C _{media} (pg/mL)	28,9 (79,1) ^a	20,0 (38,2) ^b	44,9 (43,8)	32,6 (10,9)
t _{1/2} (h)	NA	12,5 (3,23) ^c	19,7 (7,16) ^d	17,1 (4,03) ^e

Abbreviazioni: h = ora; N = numero di soggetti; NA = non applicabile; DS = deviazione standard. Il valore mostrato è la media aritmetica (DS), eccetto per t_{max} dove sono mostrati la mediana e l'intervallo (minimo, massimo).

^a N=21. Valori di AUC₀₋₂₄ e C_{media} non riportati per i Soggetti 1004 e 4008.

^b N=19. Valori di AUC₀₋₂₄ e C_{media} non riportati per i Soggetti 2001 e 2011.

^c N=4. Valori di t_{1/2} riportati solo per 4 soggetti (Soggetti 2008, 3001, 3005 e 3014).

^d N=13. Valori di t_{1/2} non riportati per i Soggetti 1003, 2002, 2003, 2007, 2012, 3002, 3009, 3013, 4005 e 4012.

^c N=15. Valori di $t_{1/2}$ non riportati per i Soggetti 1003, 2007, 3004, 3006, 3009, 3011 e 4002.

Tabella 12. Statistiche riepilogative dei valori mediani di C_{max} e C_{min} per l'estradiolo nel siero, separate per trattamento e settimana (popolazione PK)

Parametro PK	Trattamento A: Composto 1 a 40 mg		Trattamento B: Composto 1 a 40 mg ed E ₂ /NETA (1 mg/0,5 mg)	
	Settimana 3	Settimana 6	Settimana 3	Settimana 6
	(N = 23)	(N = 21)	(N = 23)	(N = 22)
C_{max} (pg/mL)	9,55 (4,55, 606)	7,22 (2,74, 255)	44,7 (12,2, 487)	49,2 (13,0, 78,9)
C_{valle} (pg/mL)	6,40 (2,56, 606)	5,77 (2,50, 255)	22,6 (3,02,104)	21,4 (3,60, 39,0)

Abbreviazioni: h = ora; N = numero di soggetti.

Il valore mostrato è la mediana (minimo, massimo).

Tabella 13. Mediana (min, max) [25° quartile, 75° quartile] di C_{media} , C_{max} e C_{valle} per E₂ alla Settimana 3 e alla Settimana 6

Parametro PK	Trattamento A: Composto 1 a 40 mg		Trattamento B: Composto 1 a 40 mg ed E ₂ /NETA (1 mg/0,5 mg)	
	Settimana 3	Settimana 6	Settimana 3	Settimana 6
	(N = 23)	(N = 21)	(N = 23)	(N = 22)
C_{media} (pg/mL)	7,84 (3,91, 371) [4,60, 19,7]	6,17 (2,89,170) [4,72 18,0]	32,8 (6,50, 227) [26,2, 44,2]	31,5 (7,73, 50,2) [27,2,42,2]
C_{max} (pg/mL)	9,55 (4,55, 606) [5,41, 33,9]	7,22 (2,74, 255) [5,10,35,1]	44,7 (12,2, 487) [36,7, 56,7]	49,2 (13,0, 78,9) [34,4, 61,1]
C_{valle} (pg/mL)	6,40 (2,56, 606) [3,94, 29,2]	5,77 (2,50, 255) [3,66, 11,5]	22,6 (3,02, 104) [16,5, 29,8]	21,4 (3,60, 39,0) [16,2, 25,7]

5
10
15

Come visibile nella Tabella 13, il gruppo con il Trattamento B aveva una C_{media} di estradiolo (pg/mL) di 32,8 alla Settimana 3, con un minimo di 6,50, un massimo di 227, un 25° quartile di 26,2 e un 75° quartile di 44,2. Alla Settimana 6, il gruppo con il Trattamento B aveva una C_{media} di estradiolo (pg/mL) di 31,5, con un minimo di 7,73, un massimo di 50,2, un 25° quartile di 27,2 e un 75° quartile di 42,2. Questi intervalli di E_2 sono più stretti di quelli riportati per un trattamento di tipo titolato con elagolix, in cui la somministrazione dell'antagonista di GnRH (elagolix) non serve tanto a sopprimere completamente l'estrogeno, quanto a ridurre l'estrogeno endogeno fino a farlo ricadere nella finestra terapeutica. È stato riportato che la somministrazione di 150 mg di elagolix (non una dose di soppressione completa) otteneva un livello mediano di estradiolo di 30,3, pg/mL, ma con un 25° quartile e un 75° quartile rispettivamente di 17,8 e 64,1 (vedere Diamond et al., *Reprod. Sci.*, marzo 2014, 21(3):363-371). In uno studio separato, è stato riscontrato che la somministrazione di 150 mg di elagolix per 12 settimane otteneva una concentrazione mediana (min, max) di estradiolo di 36,40 (4,5, 247,0), 39,60 (6,8, 182,00) e 36,70 (2,5, 521,00) rispettivamente alle settimane 4, 8 e 12 (vedere N. Acs et al., *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders* (2015), 7(2): 56-62). La soppressione completa dell'estrogeno conseguita grazie alla somministrazione del Composto 1 insieme alla co-somministrazione della terapia add-back ormonale permetteva di ottenere una maggiore consistenza dei livelli di estradiolo.

Tabella 14. Parametri farmacocinetici non compartimentali per il Composto 1 nel plasma e statistiche riepilogative separate per trattamento e settimana (popolazione PK)

Parametro PK	Trattamento A: Composto 1 a 40 mg		Trattamento B: Composto 1 a 40 mg ed E_2 /NETA (1 mg/0,5 mg)	
	Settimana 3 (N = 25)	Settimana 6 (N = 25)	Settimana 3 (N = 23)	Settimana 6 (N = 22)
C_{max} (ng/mL)	21,8 (14,7)	19,5 (10)	23,8 (17)	26 (21,4)
t_{max} (h)	2,02 (0,48, 4,05)	2 (0,5, 4)	3 (0,5, 4)	3 (0,5,6)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	133 (61,2)	125 (43,3)	148 (87)	157 (94,7)

C _{valle} (ng/mL)	2,57 (1,08)	2,45 (0,935)	2,8 (1,56)	2,96 (1,74)
C _{media} (ng/mL)	5,53 (2,55)	5,2 (1,8)	6,17 (3,62)	6,53 (3,94)
t _{1/2} (h)	16,7 (4,88) ^a	17,1 (6,16) ^b	15,4 (5,56) ^c	17,6 (5,83) ^c

Abbreviazioni: h = ora; N = numero di soggetti; DS = deviazione standard.

Il valore mostrato è la media aritmetica (DS), eccetto per t_{max} dove sono mostrati la mediana e l'intervallo (minimo, massimo).

^a N=22. Valori di t_{1/2} non riportati per i Soggetti 2006, 4001 e 4011.

^b N=23. Valori di t_{1/2} non riportati per i Soggetti 1001 e 3014.

^c N=18. Valori di t_{1/2} non riportati per i Soggetti 1003, 2003, 2007, 3004 e 3009 per la Settimana 3, e per i Soggetti 2002, 3002, 3013 e 4002 per la Settimana 6.

La Tabella 14 riepiloga alcuni parametri farmacocinetici dei due gruppi di trattamento alla Settimana 3 e alla Settimana 6. Dopo dosi multiple di Trattamento A (Composto 1 a 40 mg) o Trattamento B (Composto 1 a 40 mg ed E₂/NETA [1 mg/0,5 mg]), i profili delle concentrazioni plasmatiche medie del Composto 1 nel tempo alla Settimana 3 e alla Settimana 6 erano visivamente simili all'interno di ciascun trattamento. I parametri farmacocinetici nel plasma del Composto 1 dopo il trattamento con il Trattamento A (Composto 1 a 40 mg) e il Trattamento B (Composto 1 a 40 mg ed E₂/NETA [1 mg/0,5 mg]) avevano un picco e un grado di esposizione globale (C_{max} e AUC₀₋₂₄) che erano simili. In generale, lo stato stazionario veniva raggiunto entro 1 - 2 settimane dalla somministrazione QD del Composto 1. L'esposizione a Composto 1 non veniva influenzata dall'aggiunta di E₂/NETA, e ciò era consistente con il basso potenziale di interazione farmaco-farmaco per E₂/NETA. L'indice di massa corporea non mostrava correlazioni con la farmacocinetica del Composto 1, come dimostrato dalla FIG. 175.

Tabella 15. Riepilogo delle mestruazioni negli ultimi 28 giorni di trattamento

Categoria	Trattamento A: Composto 1 a 40 mg (N=25), n (%)	Trattamento B: Composto 1 a 40 mg ed E ₂ /NETA (1 mg/0,5 mg) (N=23), n (%)	Globale (N=48), n (%)
Nessun sanguinamento	18 (72,0%)	9 (39,1%)	27 (56,3%)
Nessun sanguinamento leggero/normale/abbondante (ovvero nessun sanguinamento eccetto lo spotting)	22 (88,0%)	11 (47,8%)	33 (68,8%)
Nessun sanguinamento normale/abbondante	23 (92,0%)	14 (60,9%)	37 (77,1%)

Abbreviazioni: n = numero di osservazioni non mancanti; N = numero di soggetti.

5 La Tabella 15 riepiloga le mestruazioni per i soggetti durante i 28 giorni di trattamento. Nel complesso, la maggior parte dei soggetti riportava l'incidenza massima di eventi di sanguinamento uterino i Giorni 1 e 2 del ciclo mestruale (Giorni da 1 a 6), con 42 soggetti su 48 (87,5%) e 32 soggetti su 48 (66,7%) che riportavano un evento di sanguinamento rispettivamente i Giorni 1 e 2. Era previsto che il Giorno 1 di dosaggio veniva coincidesse con i Giorni 1-6 del ciclo mestruale del soggetto. Dopo il Giorno 2, il numero di soggetti che riportavano un evento di sanguinamento diminuiva e, generalmente, ≤ 10 soggetti su 48 (20,8%) riportavano un evento di sanguinamento al giorno per la durata dello studio (Giorni da 3 a 58). Dopo il Giorno 28, il numero di soggetti che riportavano un evento di sanguinamento era generalmente ≤ 5 soggetti su 48 (10,4%). L'incidenza di sanguinamento osservata dopo il 10 Trattamento B (Composto 1 a 40 mg ed E₂/NETA [1 mg/0,5 mg]) era generalmente più alta di quella dopo il Trattamento A (Composto 1 a 40 mg). Negli ultimi 28 giorni di trattamento, la maggior parte dei soggetti riportava nessun sanguinamento leggero, normale o abbondante (33 soggetti su 48 [68,8%]) e nessun sanguinamento normale o

abbondante (37 soggetti su 48 [77,1%]), e questi numeri erano più grandi dopo il Trattamento A (Composto 1 a 40 mg) (rispettivamente 22 soggetti su 25 [88,0%] e 23 soggetti su 25 [92,0%]) che non dopo il Trattamento B (Composto 1 a 40 mg ed E₂/NETA [1,0 mg/0,5 mg]) (rispettivamente 11 soggetti su 23 [47,8%] e 14 soggetti su 23 [60,9%]).

5 La FIG. 163 fornisce inoltre due grafici che dimostrano l'effetto dei due trattamenti differenti sui livelli sierici di estradiolo. Come mostrato nel grafico a sinistra, la somministrazione del Composto 1 una volta al giorno dà luogo ad una concentrazione sierica di estradiolo che è consistentemente sotto 10 pg/mL per più settimane. Anche i soggetti che avevano ricevuto in somministrazione l'add-back a base di E₂/NETA avevano una concentrazione sierica di valle di estradiolo consistente, come misurata ad ogni visita di studio, ma sopra la soglia di 20 pg/mL. Come mostrato nel grafico a destra, la concentrazione mediana di estradiolo durante la visita della Settimana 3 rimaneva tra 20 pg/mL e 50 pg/mL durante le 24 ore successive la somministrazione della combinazione Composto 1 più E₂/NETA. La somministrazione del Composto 1 in assenza di un medicamento ormonale sostitutivo dava luogo a livelli sierici di estradiolo di meno di 10 pg/mL nelle 24 ore successive.

Sicurezza: Gli eventi avversi più comunemente riportati ($\geq 10\%$) erano vampate di calore, mal di testa, nausea ed eventi di sanguinamento uterino (ritardato, irregolare). La maggior parte degli eventi avversi era di severità blanda.

15 Un unico soggetto aveva sperimentato 2 eventi avversi seri (sincope e dolore toracico) che non erano correlati al farmaco di studio bensì ad una patologia virale. Non sono stati riportati decessi, ritiri causati da eventi avversi, o gravidanze.

Diario per le vampate di calore: Con l'aggiunta della terapia add-back, i soggetti riportavano una diminuzione sia della frequenza (FIG. 166) che della severità delle vampate di calore. Veniva osservato che ciascuno dei trattamenti di studio (Trattamento A [Composto 1 a 40 mg] o Trattamento B [Composto 1 a 40 mg ed E₂/NETA a 1 mg/0,5 mg]) aveva mitigato l'incidenza del sanguinamento mestruale durante lo studio; le proporzioni di soggetti che non riportavano sanguinamento mestruale (eccetto lo spotting) negli ultimi 28 giorni di trattamento erano 88,0% e 47,8% dopo il trattamento rispettivamente con il Composto 1 da solo o con la combinazione Composto 1 più E₂/NETA. Durante la settimana 6 di trattamento, l'aggiunta della terapia add-back: (1) riduceva da 60% a 17% la proporzione di 20
25 soggetti che riportavano vampate di calore; (2) riduceva da 72,6 a 12,6 il numero medio di vampate di calore per

soggetto (qualsiasi severità); e (3) riduceva da 63,2 (n=5 soggetti) a 9,0 (n=2 soggetti) il numero di soggetti che riportavano vampate di calore severe.

Nel complesso, il Trattamento A (Composto 1 a 40 mg) somministrato una volta al giorno da solo e il Trattamento B (Composto 1 a 40 mg in combinazione con terapia add-back ormonale con E₂/NETA [1 mg/0,5 mg])
5 venivano generalmente ben tollerati in questa popolazione di studio di donne in premenopausa sane trattate per 6 settimane. I dati farmacocinetici e farmacodinamici per la combinazione Composto 1 più E₂/NETA, inclusi i valori mediani di C_{valle} di circa 25 pg/mL e i valori mediani di C_{max} di circa 45 pg/mL per l'estradiolo, intervallo associato ad un riassorbimento osseo ridotto, supportano l'uso di questa combinazione in studi di Fase 3 per valutare il sanguinamento mestruale abbondante associato ai fibromi uterini e il dolore associato all'endometriosi.

10 I dati qui presentati dimostrano che il Composto 1 a 40 mg una volta al giorno sopprime in maniera affidabile l'estradiolo nelle donne in età riproduttiva, portandolo a livelli bassi, ma può provocare vampate di calore, sintomi vasomotori e un aumento dei marcatori del turnover osseo, come l'N-telopeptide e il C-telopeptide. La co-somministrazione del Composto 1 con una terapia add-back ormonale costituita da 1,0 mg di estradiolo e 0,5 mg di noretindrone acetato diminuiva le vampate di calore e i sintomi vasomotori nella maggior parte delle donne.

15 Tuttavia, nonostante la terapia add-back con 1,0 mg di estradiolo, alcune donne continuavano ad avere vampate di calore clinicamente rilevanti. Al contrario di quanto ci si potrebbe aspettare, questi dati suggeriscono la possibilità di usare dosi più alte, nello specifico 1,5 mg-5 mg di estradiolo, come 2,0 mg-4,0 mg di estradiolo, in combinazione con fino a 2,0 mg di noretindrone acetato, come 1,5-2 mg o 1,25 mg-2 mg, 1,5 mg-2 mg o 1,75-2 mg di noretindrone acetato, co-somministrati con il Composto 1 a 20 mg-120 mg, ad esempio a 40 mg una volta al giorno,
20 senza influenzare l'efficacia del Composto 1 nella riduzione dei sintomi dei fibromi uterini o dell'endometriosi in alcune donne. Inoltre, è possibile che la quantità più alta di add-back ormonale sia in grado di migliorare le vampate di calore persino nelle donne che, mentre assumono il Composto 1 e un farmaco ormonale sostitutivo a dose più bassa, sperimentano sintomi vasomotori clinicamente significativi.

25 L'accertamento dei marcatori del turnover osseo potrebbe indicare che la co-somministrazione del Composto 1, ad esempio a 40 mg una volta al giorno, insieme ad una terapia add-back ormonale costituita da 1,0 mg di estradiolo e

0,5 mg di noretindrone acetato, non mitighi completamente il turnover osseo, riportandolo al basale, in tutte le donne. I dati sui marcatori del turnover osseo indicano che alcune donne potranno avere bisogno di ricevere il Composto 1 in co-somministrazione con dosi di estradiolo più alte di 1,0 mg.

5 Come visibile nella FIG. 164, la co-somministrazione del Composto 1 con l'add-back a base di E₂/NETA dava luogo ad un valore medio di estradiolo sierico che ricadeva nella finestra terapeutica di 20-50 pg/mL. Tuttavia, come indicato dalle barre di errore per ciascun punto temporale (deviazione standard), il livello sierico di estradiolo ricadeva all'esterno di questa finestra per alcuni soggetti. È possibile che ciò dipendesse da differenze in termini di assorbimento o metabolismo. Di conseguenza, in certe popolazioni di donne, potrà essere conveniente aumentare la dose del Composto 1 o del suo sale farmaceuticamente accettabile (ad esempio per coloro che si trovano sopra il limite superiore di 50 pg/mL), o aumentare la dose di estradiolo (ad esempio per coloro che si trovano sotto il limite inferiore di 20 pg/mL).

15 In presenza di un livello troppo alto di estradiolo nel siero, potrebbe essere lecito attendersi un'efficacia ridotta nel trattamento dei sintomi dei fibromi uterini (UF) e dell'endometriosi. In presenza di un livello troppo basso di estradiolo nel siero, potrebbe essere lecito attendersi aumenti nella perdita di densità minerale ossea, nei sintomi vasomotori e nelle vampate di calore. Potrà dunque essere lecito aspettarsi che, mentre il fatto di aumentare la terapia add-back ormonale aiuterà a elevare il livello di estradiolo nel siero (prevenendo meglio la perdita di densità minerale ossea/i sintomi vasomotori/le vampate di calore), il fatto di aumentare il livello di estradiolo oltre la finestra terapeutica ridurrà l'effetto dell'impatto sulla riduzione dei sintomi dei fibromi uterini e dell'endometriosi. Con la terapia add-back ormonale, sarebbe lecito attendersi una diminuzione dell'efficacia del Composto 1. Ciò veniva osservato nei dati 20 sull'efficacia di fase 2, quando la terapia add-back ormonale veniva co-somministrata insieme a elagolix, un altro antagonista di GnRH, contro elagolix da solo. Il fatto di aumentare la dose di add-back potrebbe incrementare il livello di estradiolo e abbassare l'efficacia di riduzione del sanguinamento associato ai fibromi uterini o del dolore associato all'endometriosi. Tuttavia, al contrario di queste aspettative, questo studio di fase 1 ha sorprendentemente scoperto che 25 l'efficacia del Composto 1 con e senza add-back riusciva a migliorare i sintomi di uno stato ipoestrogenico nella maggior parte delle donne, ma non in tutte. Questi risultati suggeriscono che l'uso del Composto 1 insieme ad un add-

back per trattare fibromi uterini, adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante e/o endometriosi potrà essere un metodo di trattamento preferibile rispetto al Composto 1 in monoterapia.

Inoltre, questi dati suggeriscono anche la possibilità di aumentare ancora di più la dose della terapia add-back ormonale allo scopo di ridurre gli effetti collaterali della terapia a base dell'antagonista di GnRH, senza perdere l'efficacia del trattamento, ad esempio la riduzione dei sintomi di fibromi uterini, adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante o endometriosi.

La terapia add-back ormonale dava luogo a concentrazioni plasmatiche di estradiolo che mitigavano il riassorbimento osseo e i sintomi vasomotori associati alla somministrazione del Composto 1 da solo. Questo studio suggerisce inoltre l'opportunità di valutare il Composto 1 in combinazione con una terapia add-back. Una descrizione di studi di Fase 3 sul Composto 1 a 40 mg co-somministrato con una terapia add-back ormonale in donne con fibromi uterini ed endometriosi può essere trovata sul sito [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); NCT03049735, NCT03103087, NCT03204318 e NCT03204331.

Esempio di riferimento 10: Studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza del Composto 1 (40 mg) dato per via orale rispetto alla leuprorelina nel trattamento dei fibromi uterini

Questo era uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, di non inferiorità per valutare l'efficacia e la sicurezza del Composto 1 somministrato per via orale ad un dosaggio giornaliero di 40 mg per 24 settimane, rispetto a leuprorelina per iniezione (una volta/4 settimane, 1,88 mg o 3,75 mg per via sottocutanea [SC]/volta) in soggetti in premenopausa di età ≥ 20 anni con fibromi uterini sintomatici. L'obiettivo principale di questo studio era valutare l'efficacia del Composto 1 a 40 mg quando somministrato per via orale una volta al giorno per 12 settimane.

I soggetti erano soggetti con fibromi uterini aventi un'età di 20 anni o più, estremo incluso. Un totale di 281 soggetti è stato randomizzato e suddiviso in un gruppo con il Composto 1 (139 soggetti) e un gruppo con la leuprorelina (142 soggetti). Il numero di sedi per questo studio era circa 40.

I soggetti nel gruppo con il Composto 1 hanno ricevuto in somministrazione 40 mg del Composto 1 o il placebo per via orale una volta al giorno prima di colazione. I soggetti con la leuprorelina hanno ricevuto in somministrazione 1,88 mg di leuprorelina, 3,75 mg di leuprorelina o il placebo per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane. La durata del trattamento per entrambi i gruppi era 24 settimane, e il periodo di follow-up era 4 settimane.

5 L'accertamento comprendeva le risposte al questionario Sintomi dei fibromi uterini e Qualità della vita fornito nelle FIGG. 3A-3C; le risposte al questionario Compromissione della produttività sul lavoro e delle attività: Salute generale fornito nelle FIGG. 66A-66B; test clinici di laboratorio per ematologia, analisi chimiche, analisi dell'urina, ormoni, e marcatori biochimici del metabolismo osseo.

10 L'endpoint primario per questo studio era la proporzione di soggetti con un punteggio PBAC totale <10 tra la Settimana 6 e la Settimana 12. Gli endpoint secondari per questo studio comprendevano: proporzione di soggetti con un punteggio PBAC totale <10 (tra la Settimana 2 e la Settimana 6, tra la Settimana 18 e la Settimana 24, e per 6 settimane prima della dose finale del farmaco di studio); volumi dei miomi (Settimane 2, 4, 8, 12 e 24) (solo il mioma più grande tra quelli misurabili alla VISITA 1 veniva misurato per tutta la durata dello studio); volumi degli uteri (Settimane 2, 4, 8, 12 e 24); emoglobina (HGB) (Settimane 4, 8, 12, 16, 20, 24 e Follow-up); punteggio sulla Scala di classificazione numerica (NRS) (tra la Settimana 6 e la Settimana 12, tra la Settimana 2 e la Settimana 6, tra la Settimana 18 e la Settimana 24, e per 6 settimane prima della dose finale); e punteggio al questionario Sintomi dei fibromi uterini e QOL (UFS-QOL) (Settimane 4, 8, 12, 16, 20, 24 e Follow-up). Gli endpoint secondari per la sicurezza comprendevano: eventi avversi (AE), segni vitali, peso, elettrocardiogramma standard a 12 derivazioni (ECG), test clinici di laboratorio, BMD, marcatori biochimici del metabolismo osseo (N-telopeptide [NTELOP] e fosfatasi alcalina ossea specifica [BAP] nel siero).

20 Altri endpoint correlati all'efficacia comprendevano: ematocrito (HCT), ferro nel siero (Fe) e ferritina nel siero (Settimane 4, 8, 12, 16, 20, 24 e Follow-up); uso di medicazioni analgesiche durante il trattamento (tra la Settimana 6 e la Settimana 12, tra la Settimana 2 e la Settimana 6, tra la Settimana 18 e la Settimana 24, e per 6 settimane prima della dose finale); e il questionario Compromissione della produttività sul lavoro e delle attività: Salute generale (WPAI:GH) (Settimane 2, 4, 8, 12 e 24).

Altri endpoint correlati alla sicurezza comprendevano: periodo dall'ultima dose del farmaco di studio al ritorno dei cicli mestruali, mentre gli effetti farmacodinamici comprendevano: LH, FSH, estradiolo e progesterone (Settimane 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 e Follow-up).

5 La Tabella 16 riepiloga la disposizione dei soggetti in questo studio. La Tabella 17 riepiloga i dati demografici dei soggetti. La Tabella 18 fornisce un riepilogo degli eventi avversi. La Tabella 19 è un riepilogo degli eventi avversi riportati in una percentuale di soggetti superiore o uguale a 5% in qualsiasi gruppo di trattamento. La Tabella 20 riepiloga gli eventi avversi che portavano alla sospensione. La Tabella 21 è un riepilogo dei soggetti con test della funzionalità epatica marcatamente anormali.

Tabella 16. Disposizione dei soggetti

	Numero di soggetti (%)		
	Composto 1 40 mg, N=139	Leuprorelina, N=142	Totale (N=281)
Farmaco di studio completato	122 (87,8)	131 (92,3)	253 (90,0)
Farmaco di studio sospeso prematuramente	16 (11,5)	11 (7,7)	27 (9,6)
Decesso	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Evento avverso	10 (62,5)	7 (63,6)	17 (63,0)
Deviazione dal protocollo	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (7,4)
Perdita al follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ritiro del soggetto	1 (6,3)	2 (18,2)	3 (11,1)
Studio terminato dallo sponsor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gravidanza	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Assenza di efficacia	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (3,7)
Perdita di densità minerale ossea	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Recupero che richiede chirurgia	2 (12,5)	1 (9,1)	3 (11,1)

Riduzione della concentrazione di HGB	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,7)
Altro	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabella 17. Dati demografici dei soggetti

	Composto 1 (N=139)	Leuprorelina (N=142)
Età (anni)		
Media	43,2	42,6
DS	4,98	5,27
BMI (kg/m ²) al basale		
Media	22,78	23,43
DS	3,506	3,657
Esperienza di parto (N[%])	74 (53,2)	75 (52,8)
Durata della malattia (anni)		
Media	4,36	4,72
DS	5,037	5,073
Tipo di fibroma uterino		
Fibroma sottosieroso (N[%])	54 (38,8)	53 (37,3)
Fibroma intramurale (N[%])	117 (84,2)	112 (78,9)
Fibroma sottomucoso (N[%])	13 (9,4)	20 (14,1)
Fibroma cervicale (N[%])	0 (0,0)	0 (0,0)
Volume del mioma al basale (cm ³)		
Media	117,41	122,25
DS	126,533	124,270
Volume dell'utero al basale (cm ³)		
Media	406,25	379,07

DS	392,354	331,568
Punteggio PBAC al basale		
Media	254,3	263,7
DS	155,28	171,33
Punteggio UFS-QOL al basale		
Severità dei sintomi		
Media	28,4	29,7
DS	14,38	15,18
QOL correlata alla salute (HRQL)		
totale		
Media	80,2	76,8
DS	16,73	19,57
HGB al basale (g/dL)		
Media	11,49	11,62
DS	1,368	1,377
Dosaggio di leuprorelina in fiala (N[%])		
1,88 mg	121 (87,7)	124 (87,3)
3,75 mg	17 (12,3)	18 (12,7)

Tabella 18. Riepilogo degli eventi avversi

	Composto 1 40 mg (N=138)	Leuprorelina (N=142)
AE emergenti dal trattamento	131 (94,9)	139 (97,9)
Non correlati	11 (8,0)	5 (3,5)

Correlati	120 (87,0)	134 (94,4)
Responsabili della sospensione del farmaco di studio	9 (6,5)	7 (4,9)
AE seri emergenti dal trattamento	0 (0,0)	2 (1,4)
Non correlati	0 (0,0)	2 (1,4)
Correlati	0 (0,0)	0 (0,0)
SAE responsabili della sospensione del farmaco di studio	0 (0,0)	0 (0,0)
Decessi	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabella 19. Eventi avversi riportati in $\geq 5\%$ dei soggetti in qualsiasi gruppo di trattamento

Termine preferito per classe di sistema/organo	Composto 1 (N=138)	Leuprorelina (N=142)
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione		
Malessere	8 (5,8)	5 (3,5)
Infezioni e infestazioni		
Infezione virale del tratto respiratorio superiore	39 (28,3)	46 (32,4)
Indagini		
Aumento della gamma-glutamyl transferasi	7 (5,1)	9 (6,3)
Diminuzione della densità ossea	6 (4,3)	8 (5,6)
Test del riassorbimento osseo anormale	7 (5,1)	7 (4,9)
Disturbi dei tessuti muscoloscheletrici e connettivi		
Artralgia	8 (5,8)	9 (6,3)
Aumento del riassorbimento osseo	7 (5,1)	8 (5,6)
Disturbi del sistema nervoso		
Mal di testa	21 (15,2)	14 (9,9)
Vertigini	9 (6,5)	7 (4,9)
Sonnolenza	7 (5,1)	6 (4,2)

Disturbi del sistema riproduttivo e della mammella		
Metrorragia	68 (49,3)	93 (65,5)
Menorragia	34 (24,6)	22 (15,5)
Emorragia genitale	7 (5,1)	7 (4,9)
Disturbi dei tessuti cutanei e sottocutanei		
Iperidrosi	13 (9,4)	15 (10,6)
Disturbi vascolari		
Vampate di calore	59 (42,8)	75 (52,8)

Tabella 20. Eventi avversi responsabili della sospensione.

Termine preferito per classe di sistema/organo	Composto 1 (N=138)	Leuprorelina (N=142)
Disturbi gastrointestinali		
Dolore addominale	0 (0,0)	1 (0,7)
Nausea	0 (0,0)	1 (0,7)
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione		
Malessere	1 (0,7)	1 (0,7)
Stanchezza	1 (0,7)	0 (0,0)
Piressia	0 (0,0)	1 (0,7)
Indagini		
Incremento nel test della funzionalità epatica	1 (0,7)	1 (0,7)
Aumento della pressione sanguigna	0 (0,0)	1 (0,7)
Test della funzionalità epatica anormale	0 (0,0)	1 (0,7)
Disturbi dei tessuti muscoloscheletrici e connettivi		
Artralgia	1 (0,7)	1 (0,7)
Mal di schiena	0 (0,0)	1 (0,7)

Tenosinovite	1 (0,7)	0 (0,0)
Tenosinovite stenosante	1 (0,7)	0 (0,0)
<hr/>		
Disturbi del sistema nervoso		
Mal di testa	1 (0,7)	0 (0,0)
Disturbi psichiatrici		
Depressione	1 (0,7)	0 (0,0)
Disturbi dei tessuti cutanei e sottocutanei		
Eruzione da farmaco	0 (0,0)	1 (0,7)
Disturbi vascolari		
Vampate di calore	4 (2,9)	1 (0,7)
Ipertensione	0 (0,0)	1 (0,7)

Tabella 21. Soggetti con test della funzionalità epatica marcatamente anormali

Variabile	Composto 1 (N=138)	Leuprorelina (N=142)
Qualsiasi LFT marcatamente anormale	3 (2,2)	2 (1,4)
ALT > 3xULN	3 (2,2)	2 (1,4)
ALT > 5xULN	1 (0,7)	0 (0,0)
AST > 3xULN	2 (1,4)	0 (0,0)
AST > 5xULN	0 (0,0)	0 (0,0)
ALT o AST > 3xULN con T _{bili} > 2xULN	0 (0,0)	0 (0,0)
ALT e AST > 3xULN	2 (1,4)	0 (0,0)
ALP > 3xULN	0 (0,0)	0 (0,0)

La FIG. 176 è un grafico della proporzione di risponditori PBAC con risultati per l'endpoint primario. Il margine di non inferiorità tra i due gruppi era -15%. La FIG. 177 è un grafico che raffigura la proporzione di risponditori con risultati per gli endpoint secondari. Per fornire un contesto, sono anche inclusi i risultati per l'endpoint

primari. La FIG. 178A raffigura un grafico dell'endpoint secondario volume del mioma; la FIG. 178B raffigura un grafico dell'endpoint secondario volume dell'utero; e la FIG. 178C raffigura un grafico dell'endpoint secondario emoglobina, per i due gruppi di trattamento differenti. La FIG. 179 raffigura un grafico della densità minerale ossea nel tempo per i due gruppi di trattamento differenti.

5 Le caratteristiche demografiche e basali erano generalmente bilanciate tra i gruppi di trattamento. Le proporzioni osservate di soggetti aventi PBAC <10 tra la Settimana 6 e la Settimana 12 con il Composto 1 (82,2%) e la leuprorelina (83,1%) erano simili. Statisticamente, il Composto 1 non era inferiore alla leuprorelina, soddisfacendo l'obiettivo primario dello studio. I risultati sugli endpoint secondari per l'efficacia erano consistenti con quelli sull'endpoint primario. L'incidenza degli eventi avversi era generalmente simile tra i gruppi di trattamento. L'incidenza degli eventi avversi correlati alla funzionalità epatica era bassa e generalmente simile tra i gruppi. Con il Composto 1, la densità minerale ossea mostrava una riduzione dal basale che era simile a quella osservata con la leuprorelina.

È stato riscontrato che il Composto 1 era efficace e generalmente ben tollerato dai soggetti dello studio che avevano sperimentato un sanguinamento mestruale abbondante dovuto ai fibromi uterini.

Esempio di riferimento 11: Studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza del Composto 1 (40 mg) dato per via orale nel trattamento dei sintomi dolorosi associati ai fibromi uterini

Questo sarà uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia del Composto 1 (40 mg) somministrato per via orale una volta al giorno per 12 settimane rispetto ad un placebo, in soggetti con sintomi dolorosi associati ai fibromi uterini. Per essere inclusi, i soggetti devono aver ricevuto una diagnosi di fibromi uterini confermata via ultrasonografia transvaginale o altri metodi, e devono aver sperimentato sintomi dolorosi associati ai fibromi uterini (ad esempio dolore al basso ventre e lombalgia). Il numero totale di soggetti da randomizzare in condizioni di doppio cieco sarà 64 (32 soggetti per ciascuno dei gruppi, ovvero il gruppo con il Composto 1 a 40 mg o il gruppo con placebo). Gli obiettivi di questo studio saranno valutare l'efficacia e la sicurezza del Composto 1 (40 mg) somministrato per via orale una volta al giorno per 12 settimane rispetto al placebo, in soggetti

con sintomi dolorosi associati ai fibromi uterini. I soggetti saranno soggetti con fibromi uterini aventi un'età di 20 anni o più, estremo incluso. Lo studio verrà eseguito in circa 15 sedi.

I soggetti riceveranno in somministrazione 40 mg del Composto 1 o il placebo per via orale una volta al giorno prima di colazione. La durata del trattamento sarà 12 settimane, e il periodo di follow-up sarà 4 settimane.

5 Dopo aver firmato il modulo di consenso informato, i soggetti inizieranno a registrare sul diario paziente a partire dal giorno della VISITA 1. Durante il periodo tra la VISITA 2 e la VISITA 3 in cui i soggetti dovranno aver sperimentato 1 ciclo mestruale, verranno raccolti i valori basali per la valutazione dell'efficacia sui sintomi dolorosi. I
10 soggetti compileranno il diario paziente con cadenza giornaliera fino al termine della somministrazione del farmaco di studio. La VISITA 2 avverrà tra il primo e il quinto giorno della prima mestruazione dopo la VISITA 1. Il farmaco di studio (placebo) verrà somministrato in condizioni di singolo cieco a partire dal giorno della prima mestruazione dopo
15 la VISITA 1 e fino al giorno antecedente la VISITA 3. La VISITA 3 avverrà tra il primo e il quinto giorno della seconda mestruazione dopo la VISITA 1. Dalla VISITA 2 alla VISITA 6, i soggetti si recheranno nella sede di studio al mattino, in uno stato a digiuno, e prima di assumere il farmaco di studio. Alla VISITA 3, i soggetti verranno randomizzati al gruppo con il Composto 1 a 40 mg o al gruppo con placebo in un rapporto di 1:1. Il farmaco di studio
(Composto 1 a 40 mg o placebo) verrà somministrato a partire dal giorno della VISITA 3 e fino al giorno prima della VISITA 6 (o fino alla conclusione anticipata) in condizioni di doppio cieco.

Questo studio sarà costituito da uno Screening di circa 1 - 6 settimane, un Periodo di rodaggio di 3 - 6 settimane, un Periodo di trattamento di 12 settimane, e un Periodo di follow-up di 4 settimane. Il periodo totale di partecipazione allo studio sarà da circa 20 a 28 settimane. Se la ripresa della prima mestruazione post-trattamento non
20 viene osservata entro la visita al termine del Follow-up (VISITA 7), il soggetto verrà sottoposto ad un ulteriore follow-up usando i mezzi possibili, come l'intervista telefonica, fino a osservare la ripresa della prima mestruazione post-trattamento. Durante il corso di questo studio, i soggetti si recheranno nella sede di studio per sottoporsi alla batteria designata di esami e valutazioni a ciascuna visita.

Esempio 12: Studio internazionale di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su efficacia e sicurezza per valutare il Composto 1 somministrato con e senza estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose in donne con dolore associato all'endometriosi

5 Questo studio sarà uno studio internazionale di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su efficacia e sicurezza per valutare il Composto 1 (relugolix) a 40 mg dato per via orale una volta al giorno quando co-
10 somministrato con estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose per 12 o 24 settimane rispetto ad un placebo (1,0 mg di estradiolo e 0,5 mg di noretindrone acetato). L'arruolamento riguarderà circa 600 donne con dolore associato a endometriosi che verranno randomizzate, in un rapporto di 1:1:1, ad un gruppo con il Composto 1 più una terapia add-back ormonale a bassa dose (Gruppo A, N \approx 200; 24 settimane di Composto 1 a 40 mg dato per via orale una volta al
15 giorno e co-somministrato insieme a 1,0 mg di estradiolo e 0,5 mg di noretindrone acetato), un gruppo con il Composto 1 in monoterapia e successiva co-somministrazione di una terapia add-back ormonale a bassa dose (Gruppo B, N \approx 200; 12 settimane di Composto 1 a 40 mg dato per via orale una volta al giorno, seguite da 12 settimane di Composto 1 a 40 mg dato per via orale una volta al giorno e co-somministrato insieme a 1,0 mg di estradiolo e 0,5 mg di noretindrone acetato), o un gruppo con placebo (Gruppo C, N \approx 200). Le variabili di stratificazione comprenderanno: regione geografica (America del Nord contro resto del mondo), e anni dalla diagnosi di endometriosi chirurgica (<5 o \geq 5 anni).
20 Le pazienti eleggibili dovranno aver ricevuto una diagnosi o conferma di endometriosi in laparoscopia o laparotomia entro 10 anni dalla visita di Screening. Inoltre, le pazienti non dovranno avere una storia di dolore pelvico cronico diverso da quello causato dall'endometriosi, e non dovranno stare facendo uso di analgesici oppiacei o analgesici non oppiacei frequenti per un dolore cronico o ricorrente diverso da quello dovuto all'endometriosi. Le pazienti che ricevono contraccettivi ormonali li dovranno sospendere almeno 28 giorni prima di iniziare il Periodo di rodaggio. Allo Screening, verrà anche condotta una biopsia endometriale. Alla Settimana 24, verrà condotta un'ultrasonografia transvaginale (con o senza ultrasonografia transaddominale). Alla visita della Settimana 24 verrà condotta una biopsia endometriale solo se indicato (se lo spessore dell'endometrio in qualsiasi punto è \geq 4 mm o in caso di visualizzazione di qualsiasi altra anomalia endometriale all'ultrasonografia della Settimana 24).

Tra la visita del Giorno basale 1 e quella della Settimana 24, le pazienti si sottoporranno ad una visita ogni 4 settimane. Durante il Periodo di rodaggio e alle visite della Settimana 12 e della Settimana 24, ciascuna paziente verrà sottoposta ad accertamento della densità minerale ossea via assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA). Le pazienti completeranno un diario elettronico giornaliero a partire dalla visita di Screening e fino alla visita di Follow-up (incluso durante la finestra di massimo 7 giorni dopo il Periodo di rodaggio) per registrare il trattamento con il farmaco di studio, accertare il dolore usando la NRS, il sanguinamento mestruale, l'uso di analgesici e gli effetti funzionali del dolore associato all'endometriosi (Biberoglu & Behrman modificata per i soggetti [sB&B]). I questionari sulla qualità della vita, l'Impressione globale del cambiamento dal punto di vista del medico (PGIC) e l'Accertamento globale del paziente (PGA) verranno completati su un tablet elettronico durante le visite come specificato nel Programma delle attività. A partire dall'inizio del Periodo di rodaggio e fino al termine del Periodo di follow-up, le pazienti avranno il permesso di adoperare solo le medicazioni analgesiche di salvataggio specificate nel protocollo ed elencate nel Manuale di riferimento dello studio.

Esempio 13: Studio internazionale di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su efficacia e sicurezza per valutare il Composto 1 quando co-somministrato con e senza estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose in donne con sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini

Questo studio sarà uno studio internazionale di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su efficacia e sicurezza per valutare 24 settimane di Composto 1 a 40 mg dato per via orale una volta al giorno e co-somministrato con estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose, e 12 settimane di Composto 1 a 40 mg dato per via orale una volta al giorno seguite da 12 settimane di Composto 1 a 40 mg dato per via orale una volta al giorno e co-somministrato con estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose, rispetto a 24 settimane di placebo. L'arruolamento riguarderà circa 390 donne con sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini che verranno randomizzate, in un rapporto di 1:1:1, ad un gruppo con il Composto 1 più una terapia add-back ormonale a bassa dose (Gruppo A; $N \approx 130$; 24 settimane di Composto 1 a 40 mg dato per via orale una volta al giorno e co-somministrato insieme a 1,0 mg di estradiolo e 0,5 mg di noretindrone acetato), un gruppo con il Composto 1 in monoterapia e successiva co-somministrazione di una terapia add-back ormonale a bassa dose (Gruppo B; $N \approx 130$; 12 settimane di

Composto 1 a 40 mg dato per via orale una volta al giorno, seguite da 12 settimane di Composto 1 a 40 mg dato per via orale una volta al giorno e co-somministrato insieme a 1,0 mg di estradiolo e 0,5 mg di noretindrone acetato), o un gruppo con placebo (Gruppo C; N \approx 130). Le variabili di stratificazione comprenderanno: regione geografica (America del Nord contro resto del mondo), e volume medio di perdita di sangue mestruale allo screening (<225 mL contro \geq 225 mL) con il metodo dell'ematina alcalina. Lo studio sarà costituito da un periodo di screening (fino a \sim 13 settimane), un periodo di trattamento randomizzato (24 settimane), e un periodo di follow-up (\sim 30 giorni). Inoltre, per le pazienti con timori di sicurezza correlati allo studio e in base alle necessità, sarà possibile fissare visite di follow-up non programmate. Durante il periodo di screening, una diagnosi di fibromi uterini verrà confermata via [ultrasonografia] transvaginale con revisione centralizzata (con o senza ultrasonografia transaddominale). Il sanguinamento mestruale abbondante sarà definito come una perdita di sangue mestruale \geq 80 mL a ciclo per 2 cicli o \geq 160 mL in un 1 ciclo durante il periodo di screening. Durante il periodo di trattamento randomizzato, le partecipanti allo studio assumeranno il trattamento di studio in cieco per via orale una volta al giorno per 24 settimane. Le donne con anemia microcitica da carenza di ferro ed emoglobina \geq 8 g/dL e \leq 10 g/dL allo Screening dovranno essere trattate con una terapia sostitutiva del ferro per via orale o parenterale. Tra la visite al basale del Giorno 1 e quella della Settimana 24, le pazienti si sottoporranno a visite con cadenza mensile (ovvero ogni 4 settimane). Durante la visita di Screening, quella della Settimana 12 e quella della Settimana 24, le pazienti verranno sottoposte ad accertamento della densità minerale ossea via assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA). Allo Screening, verrà anche condotta una biopsia endometriale. Alla Settimana 24, verrà condotta un'ultrasonografia transvaginale (con o senza ecografia transaddominale), seguita da una ripetizione della biopsia endometriale. Le pazienti si sottoporranno alla doppia biopsia endometriale, una al basale e una al termine del trattamento, a prescindere dai risultati dell'ultrasonografia. I prodotti femminili verranno standardizzati, e verranno raccolti e sottoposti ad accertamento con il metodo dell'ematina alcalina per le perdite di sangue. La raccolta dei campioni per l'emocromo completo e le chimiche del sangue avverrà con cadenza mensile, mentre l'accertamento dei volumi degli uteri e dei fibromi uterini verrà condotto durante la visita di Screening e quella della Settimana 24. Con cadenza giornaliera, le pazienti completeranno un diario elettronico (eDiary) che comprende compliance al trattamento di studio, sanguinamento mestruale, uso di prodotti femminili per il sanguinamento

mestruale, dolore associato ai fibromi uterini sulla Scala di classificazione numerica, e uso di medicazioni antidolorifiche per il trattamento di un dolore causato dai fibromi uterini. Le domande esemplificative sul diario elettronico sono mostrate nelle FIGG. 180AE. I questionari sulla qualità della vita verranno completati secondo il Programma delle attività. L'accertamento della sicurezza verrà condotto per tutta la durata dello studio monitorando 5 eventi avversi, segni vitali, esami fisici, acutezza visiva inclusa, test clinici di laboratorio, elettrocardiogrammi a 12 derivazioni, biopsie endometriali, e accertamenti della densità minerale ossea. L'altezza verrà misurata alla visita di Screening 1, mentre il peso verrà misurato a intervalli specificati. Verranno raccolti campioni per l'accertamento PK di Composto 1, estradiolo e noretindrone, e per l'accertamento farmacodinamico di ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH), estradiolo e progesterone. A tutte le pazienti che completeranno la visita della Settimana 24, 10 incluse le donne randomizzate al placebo, verrà offerta l'opportunità di arruolarsi in uno studio di estensione in aperto in cui tutte le pazienti eleggibili riceveranno il Composto 1 co-somministrato insieme a estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose. Le pazienti che non si arruolano nello studio di estensione riceveranno una visita di follow-up circa 30 giorni dopo il termine del trattamento (ovvero dopo l'ultima dose di medicazione di studio per la paziente).

Esempio 14: Studio internazionale di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su efficacia e 15 sicurezza per valutare il Composto 1 quando co-somministrato con e senza estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose in donne con sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini

Questo studio servirà a valutare 24 settimane di Composto 1 (relugolix) a 40 mg dato per via orale una volta al giorno e co-somministrato con estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose, e 12 settimane di Composto 1 a 40 mg dato per via orale una volta al giorno seguite da 12 settimane di Composto 1 a 40 mg dato per via orale una volta al 20 giorno e co-somministrato con estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose, rispetto a 24 settimane di placebo. L'arruolamento riguarderà circa 390 donne con sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini che verranno randomizzate, in un rapporto di 1:1:1, ad un gruppo con il Composto 1 più una terapia add-back ormonale a bassa dose (Gruppo A; $N \approx 130$; Composto 1 a 40 mg in compressa co-somministrato insieme a 1,0 mg di estradiolo/0,5 mg di noretindrone acetato in capsula per 24 settimane), un gruppo con il Composto 1 in monoterapia e successiva co- 25 somministrazione di una terapia add-back ormonale a bassa dose (Gruppo B; $N \approx 130$; Composto 1 a 40 mg in

compressa co-somministrato insieme ad un placebo per il Composto 1 in compressa per 12 settimane, seguito dal Composto 1 a 40 mg in compressa co-somministrato insieme a 1,0 mg di estradiolo/0,5 mg di noretindrone acetato in capsula per 12 settimane), o un gruppo con placebo (Gruppo C; N \approx 130). Le variabili di stratificazione comprenderanno: regione geografica (America del Nord contro resto del mondo), e volume medio di perdita di sangue mestruale allo screening (<225 mL contro \geq 225 mL) con il metodo dell'ematina alcalina. Lo studio sarà costituito da un periodo di screening (fino a ~13 settimane), un periodo di trattamento randomizzato (24 settimane), e un periodo di follow-up (~30 giorni). Inoltre, per le pazienti con timori di sicurezza correlati allo studio e in base alle necessità, sarà possibile fissare visite di follow-up non programmate. Durante il periodo di screening, una diagnosi di fibromi uterini verrà confermata via [ultrasonografia] transvaginale con revisione centralizzata (con o senza ultrasonografia transaddominale). Il sanguinamento mestruale abbondante sarà definito come una perdita di sangue mestruale \geq 80 mL a ciclo per 2 cicli o \geq 160 mL in un 1 ciclo durante il periodo di screening. Durante il periodo di trattamento randomizzato, le partecipanti allo studio assumeranno il trattamento di studio in cieco per via orale una volta al giorno per 24 settimane. Le donne con anemia microcitica da carenza di ferro ed emoglobina \geq 8 g/dL e \leq 10 g/dL allo Screening dovranno essere trattate con una terapia sostitutiva del ferro per via orale o parenterale. Tra la visita al basale del Giorno 1 e quella della Settimana 24, le pazienti si sottoporranno a visite con cadenza mensile (ovvero ogni 4 settimane). Durante la visita di Screening, quella della Settimana 12 e quella della Settimana 24, le pazienti verranno sottoposte ad accertamento della densità minerale ossea via assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA). Allo Screening, verrà anche condotta una biopsia endometriale. Alla Settimana 24, verrà condotta un'ultrasonografia transvaginale (con o senza ultrasonografia transaddominale). Alla visita della Settimana 24 verrà condotta una biopsia endometriale solo se indicato (se lo spessore dell'endometrio in qualsiasi punto è \geq 4 mm o in caso di visualizzazione di qualsiasi altra anomalia endometriale all'ultrasonografia della Settimana 24). I prodotti femminili verranno standardizzati, e verranno raccolti e sottoposti ad accertamento con il metodo dell'ematina alcalina per le perdite di sangue. La raccolta dei campioni per l'emocromo completo e le chimiche del sangue avverrà con cadenza mensile, mentre l'accertamento dei volumi degli uteri e dei fibromi uterini verrà condotto durante la visita di Screening e quella della Settimana 24. Con cadenza giornaliera, le pazienti completeranno un diario elettronico (eDiary) che comprende compliance al trattamento

di studio, sanguinamento mestruale, uso di prodotti femminili per il sanguinamento mestruale, dolore associato ai fibromi uterini sulla Scala di classificazione numerica, e uso di medicazioni antidolorifiche per il trattamento di un dolore causato dai fibromi uterini. Le domande esemplificative sul diario elettronico sono mostrate nelle FIGG. 180AE. I questionari sulla qualità della vita verranno completati secondo il Programma delle attività. L'accertamento della sicurezza verrà condotto per tutta la durata dello studio monitorando eventi avversi, segni vitali, esami fisici, acutezza visiva inclusa, test clinici di laboratorio, elettrocardiogrammi a 12 derivazioni, doppia biopsia endometriale in un sottinsieme di pazienti, e accertamenti della densità minerale ossea. L'altezza verrà misurata alla visita di Screening 1, mentre il peso verrà misurato a intervalli specificati. Verranno raccolti campioni per l'accertamento PK di Composto 1, estradiolo e noretindrone, e per l'accertamento farmacodinamico di ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH), estradiolo e progesterone. A tutte le pazienti che completeranno la visita della Settimana 24, incluse le donne randomizzate al placebo, verrà offerta l'opportunità di arruolarsi in uno studio di estensione in aperto in cui tutte le pazienti eleggibili riceveranno il Composto 1 co-somministrato insieme a estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose. Le pazienti che non si arruolano nello studio di estensione riceveranno una visita di follow-up circa 30 giorni dopo il termine del trattamento (ovvero dopo l'ultima dose di medicazione di studio per la paziente).

5
10
15
Esempio 15: Studio internazionale di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su efficacia e sicurezza per valutare il Composto 1 somministrato con e senza estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose in donne con dolore associato all'endometriosi

Questo studio sarà uno studio internazionale di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su efficacia e sicurezza per valutare il Composto 1 (relugolix) a 40 mg dato per via orale una volta al giorno quando co-somministrato con estradiolo (1,0 mg) e noretindrone acetato (0,5 mg) a bassa dose per 12 o 24 settimane, rispetto ad un placebo. L'arruolamento riguarderà circa 600 donne con dolore associato a endometriosi che verranno randomizzate, in un rapporto di 1:1:1, ad un gruppo con il Composto 1 più una terapia add-back ormonale a bassa dose (Gruppo A, N ≈ 200; Composto 1 a 40 mg in compressa co-somministrato insieme a 1,0 mg di estradiolo/0,5 mg di noretindrone acetato in capsula per 24 settimane), un gruppo con il Composto 1 in monoterapia e successiva co-somministrazione di una terapia add-back ormonale a bassa dose (Gruppo B, N ≈ 200; Composto 1 a 40 mg in compressa co-somministrato

20
25

insieme ad un placebo per estradiolo/noretindrone acetato in capsula per 12 settimane, seguito dal Composto 1 a 40 mg in compressa co-somministrato insieme a 1,0 mg di estradiolo/0,5 mg di noretindrone acetato in capsula per 12 settimane), o un gruppo con placebo (Gruppo C, N \approx 200). Le variabili di stratificazione comprenderanno: regione geografica (America del Nord contro resto del mondo), e anni dalla diagnosi di endometriosi chirurgica (<5 o \geq 5 anni).

5 Le pazienti eleggibili dovranno aver ricevuto una diagnosi o conferma di endometriosi in laparoscopia o laparotomia entro 10 anni dalla visita di Screening. Inoltre, le pazienti non dovranno avere una storia di dolore pelvico cronico diverso da quello causato dall'endometriosi, e non dovranno stare facendo uso di analgesici oppiacei o analgesici non oppiacei frequenti per un dolore cronico o ricorrente diverso da quello dovuto all'endometriosi. Le
10 pazienti che ricevono contraccettivi ormonali li dovranno sospendere tra 28 e 56 giorni prima di iniziare il Periodo di rodaggio in singolo cieco. Alla visita di Screening, le pazienti risponderanno a domande sulla severità della dismenorrea e del dolore pelvico non mestruale (NMPP). Solo coloro il cui dolore verrà auto-caratterizzato come moderato, severo o molto severo sia per la dismenorrea che per NMPP si sottoporranno a procedure di visita di Screening e procedure di Rodaggio aggiuntive. Alle pazienti non escluse in base ai risultati disponibili al termine della visita di Screening verrà distribuito un diario elettronico (eDiary) e, il giorno successivo, queste pazienti inizieranno un Periodo di rodaggio di 35
15 giorni. Durante il Periodo di rodaggio in singolo cieco, in cui solo le pazienti saranno in cieco, le pazienti assumeranno una singola compressa di placebo e una singola capsula di placebo con cadenza giornaliera e, sempre con cadenza giornaliera, riporteranno il proprio dolore e l'uso di medicazioni analgesiche sul diario elettronico. A partire dal secondo giorno della visita di Screening (se la visita di Screening dura più di 1 giorno), durante il Periodo di rodaggio e in seguito, saranno ammesse solo le medicazioni analgesiche specifiche per lo studio. Queste medicazioni verranno
20 assunte per controllare il dolore, e non per scopi profilattici. L'eleggibilità finale sarà basata sulla severità del dolore, determinata durante il Periodo di rodaggio (Giorni da R1 a R35) in base ai punteggi specificati sulla Scala di classificazione numerica (NRS) per dismenorrea e NMPP e in base all'Impressione globale del cambiamento dal punto di vista del paziente (PGIC) per NMPP. Tra il termine del Periodo di rodaggio e la data di randomizzazione (D1), verrà consentito un periodo finestra di 7 giorni (Giorni da R36 a R42) per confermare i criteri di ammissibilità e per
25 programmare la visita del Giorno basale 1 in modo da farla coincidere con i primi 14 giorni del ciclo mestruale. I

punteggi NRS raccolti durante il Periodo di rodaggio (Giorni da R1 a R35) e la finestra di 7 giorni (giorni da R36 a R42) per dismenorrea e NMPP serviranno da periodo di accertamento del dolore al basale per lo studio. Il Giorno di rodaggio 1 è definito come il giorno di assunzione della prima dose del farmaco di studio in singolo cieco. Una volta confermata l'eleggibilità, le pazienti verranno randomizzate il Giorno basale 1, e inizieranno il trattamento con il
5 farmaco di studio in doppio cieco il Giorno 1. Durante il Periodo di trattamento randomizzato, le partecipanti allo studio assumeranno il trattamento in cieco (1 compressa e 1 capsula) per via orale una volta al giorno per 24 settimane. L'ultima dose del farmaco di studio verrà assunta il giorno antecedente la visita della Settimana 24. Allo Screening, verrà anche condotta una biopsia endometriale. Alla Settimana 24, verrà condotta un'ultrasonografia transvaginale (con o senza ecografia transaddominale), seguita da una ripetizione della biopsia endometriale.

10 Tra la visita del Giorno basale 1 e quella della Settimana 24, le pazienti si sottoporranno ad una visita ogni 4 settimane. Durante il Periodo di rodaggio e alle visite della Settimana 12 e della Settimana 24, ciascuna paziente verrà sottoposta ad accertamento della densità minerale ossea via assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA). Le pazienti completeranno un diario elettronico giornaliero a partire dal giorno antecedente il Giorno di rodaggio 1 e fino
15 alla visita di Follow-up (inclusa la finestra di 7 giorni dopo il Periodo di rodaggio) per registrare il trattamento con il farmaco di studio, accertare il dolore usando la NRS, il sanguinamento mestruale e la sua severità, l'uso di analgesici, e gli effetti funzionali del dolore associato all'endometriosi (usando la Biberoglu & Behrman modificata per i soggetti [sB&B]). Come specificato nel Programma delle attività, la valutazione della funzione (usando il Profilo di salute per l'endometriosi [EHP] - 30), i questionari sulla qualità della vita, la PGIC e gli Accertamenti globali del paziente (PGA) per il dolore verranno completati su un tablet elettronico, mentre il PGA per la funzione verrà completato su un
20 questionario cartaceo. A partire dal secondo giorno della visita di Screening, durante il Periodo di rodaggio e fino al termine del Periodo di follow-up, le pazienti avranno il permesso di adoperare solo le medicazioni analgesiche di salvataggio specificate nel protocollo ed elencate nel Manuale di riferimento dello studio.

L'accertamento della sicurezza verrà condotto per tutta la durata dello studio monitorando eventi di avversi, segni vitali e peso, esami fisici, acutezza visiva inclusa, test clinici laboratorio, elettrocardiogrammi a 12 derivazioni, e
25 densità minerale ossea via DXA. Ad intervalli durante lo studio, verranno raccolti campioni farmacodinamici per

l'accertamento di ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH), estradiolo e progesterone. Alle pazienti eleggibili, incluse le donne randomizzate al placebo, verrà offerta l'opportunità di arruolarsi in uno studio di estensione in aperto di 28 settimane in cui le pazienti riceveranno il Composto 1 co-somministrato insieme a estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose. Le pazienti che non si arruolano nello studio di estensione riceveranno una visita di follow-up circa 30 giorni dopo l'ultima dose del farmaco di studio per la paziente. Le pazienti che non prendono parte allo studio di estensione e che, alla visita della Settimana 24/visita di conclusione anticipata, hanno una perdita di densità minerale ossea al livello della colonna lombare (L1-L4) o dell'anca totale che è >2% rispetto alla misurazione basale, verranno sottoposte a ulteriori test e follow-up per valutare il recupero. Le pazienti le cui mestruazioni non sono ancora riprese alla visita di Follow-up per ragioni inspiegate (ad esempio, non giustificate da medicazioni o procedure mediche concomitanti) verranno contattate telefonicamente per determinare l'eventuale ripresa delle mestruazioni. Le pazienti con riduzione dell'acutezza visiva verranno invitate a sottoporsi ad un consulto oftalmologico.

Esempio 16: Studio internazionale di estensione di fase 3 in aperto, a braccio singolo su efficacia e sicurezza a lungo termine per valutare il Composto 1 quando co-somministrato con estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose in donne con sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini

Questo studio sarà uno studio internazionale di estensione di fase 3 in aperto, a braccio singolo su efficacia e sicurezza a lungo termine in cui verranno arruolate le pazienti eleggibili che avranno completato la loro partecipazione ad uno degli studi genitori di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo che sono stati descritti nell'Esempio 13 e nell'Esempio 14. Tutti le pazienti riceveranno il Composto 1 a 40 mg dato per via orale una volta al giorno e co-somministrato con estradiolo e noretindrone acetato a bassa dose, rispettivamente a 1,0 mg e 0,5 mg, per un periodo fino a 28 settimane. L'arruolamento riguarderà circa 600 donne con sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini. Gli obiettivi dello studio saranno valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del Composto 1 quando co-somministrato con estradiolo/noretindrone acetato a bassa dose per un periodo fino a 52 settimane di trattamento (incluso il trattamento durante lo studio genitore). Le pazienti eleggibili avranno completato la partecipazione ad uno degli studi genitori, e avranno acconsentito a partecipare a questo studio di estensione. Per questo studio di estensione, la procedura di screening e quella basale verranno eseguite alla stessa visita (identificata come

"visita della Settimana 24/visita basale" in questo studio), che coincide con la visita della Settimana 24 nello studio genitore e che sarà definita come la data di completamento dell'ultima procedura della Settimana 24 nello studio genitore. La visita della Settimana 24/visita basale comprenderà segni vitali, esami fisici, accertamenti di laboratorio, un elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG), una densitometria ossea, accertamenti degli esiti riportati dalle pazienti, un'ultrasonografia transvaginale e una biopsia endometriale (se richiesta). Una volta completate le procedure della Settimana 24 nello studio genitore, lo sperimentatore accerterà l'eleggibilità delle pazienti per la partecipazione allo studio di estensione in aperto. L'accertamento dell'idoneità sarà basato sui dati disponibili alla visita della Settimana 24/visita basale. Nessuna procedura di studio verrà condotta fino alla firma del modulo di consenso per questo studio di estensione.

Le pazienti avranno ricevuto l'ultima dose del farmaco di studio nello studio genitore il giorno antecedente la visita della Settimana 24/visita basale, e riceveranno la prima dose del farmaco di studio per questo studio di estensione in clinica, una volta determinato che le pazienti sono eleggibili per questo studio di estensione e una volta consegnato il consenso informato alla partecipazione. Per questo studio, la somministrazione della prima dose del farmaco di studio definirà l'arruolamento in questo studio. Le partecipanti allo studio assumeranno poi il trattamento in aperto (Composto 1 a 40 mg co-somministrato con estradiolo a 1,0 mg e noretindrone acetato 0,5 mg) per via orale una volta al giorno per 28 settimane.

Alla visita della Settimana 36 e alla visita della Settimana 52/visita di conclusione anticipata, ciascuna paziente verrà sottoposta ad accertamento della densità minerale ossea via assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA). I questionari sulla qualità della vita verranno completati secondo il Programma delle attività. L'accertamento della sicurezza verrà condotto per tutta la durata dello studio monitorando eventi avversi, segni vitali e peso, esami fisici, test clinici di laboratorio, ECG a 12 derivazioni, densità minerale ossea via DXA, e ultrasonografia transvaginale.

Alla visita della Settimana 52/visita di conclusione anticipata, le pazienti con una perdita di densità minerale ossea al livello della colonna lombare (L1-L4) o dell'anca totale $>3\%$ rispetto alla misurazione basale nello studio genitore verranno sottoposte ad un'altra scansione della densitometria ossea a 6 mesi (± 1). Lo stato di ripresa delle mestruazioni verrà documentato alla visita di Follow-up. Le pazienti le cui mestruazioni non sono ancora riprese al

momento della visita di Follow-Up e per le quali non esistono spiegazioni per la mancata ripresa (ad esempio una procedura medica o medicazioni) verranno nuovamente contattate telefonicamente 3 mesi (+ 0,5) dopo la visita di Follow-Up per determinare se le mestruazioni sono riprese e per cercare di capire quali sono i fattori che potrebbero aver influenzato la ripresa delle mestruazioni. Se la paziente si arruola direttamente in un altro studio clinico sul Composto 1 al completamento della visita della Settimana 52, sarà possibile derogare alla visita di Follow-up e alle procedure di follow-up condotte secondo questo protocollo, incluse la scansione della densitometria ossea di follow-up a 6 mesi (± 1) e la documentazione dello stato di ripresa delle mestruazioni.

Esempio di riferimento 17: Studio di fase 1 in aperto, randomizzato, in crossover a tre vie per valutare la biodisponibilità relativa e l'effetto del cibo su formulazioni del Composto 1 in compressa in soggetti sani

Questo era uno studio in aperto, randomizzato, in crossover a 3 vie, a singola dose, progettato per valutare la biodisponibilità orale di due formulazioni di Composto 1 in compressa candidate (Formulazione T4 B e Formulazione T4 C) rispetto ad una terza formulazione di Composto 1 in compressa (Formulazione T2), e l'effetto del cibo sulla PK del Composto 1 dopo la somministrazione orale delle formulazioni T4 B e C. Erano presenti cinque regimi di trattamento a singola dose:

- Regime A: Composto 1, dose di 120 mg della Formulazione T2 in condizioni di digiuno.
- Regime B: Composto 1, 120 mg della Formulazione T4 B in condizioni di digiuno.
- Regime C: Composto 1, 120 mg della Formulazione T4 B in condizioni di stomaco pieno (colazione standard ad alto tenore di grasso e alto contenuto calorico secondo la Food & Drug Administration [FDA] statunitense).
- Regime D: Composto 1, 120 mg della Formulazione T4 C in condizioni di digiuno.
- Regime E: Composto 1, 120 mg della Formulazione T4 C in condizioni di stomaco pieno (colazione standard ad alto tenore di grasso e alto contenuto calorico secondo la FDA statunitense).

Gli accertamenti di screening sono stati condotti entro 28 giorni prima della dose di Composto 1 del Giorno 1. Dopo la conferma dell'eleggibilità, i soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ad una sequenza in uno di due bracci di trattamento:

- Braccio 1: Formulazione T2 (Regime A come gruppo di riferimento) e Formulazione T4 B (Regimi B e C).

- Braccio 2: Formulazione T2 (Regime A come gruppo di riferimento) e Formulazione T4 C (Regimi D ed E).

5 In ciascun braccio di studio, ogni soggetto partecipava a 3 periodi di trattamento con un intervallo di washout di 10 giorni tra le singole dosi. I soggetti hanno ricevuto una singola dose orale di 120 mg del Composto 1 il Giorno 1, il Giorno 11 e il Giorno 21 secondo il braccio e la sequenza assegnati, e sono stati poi sottoposti a campionamento seriale del sangue per gli accertamenti PK in punti temporali predeterminati, fino a 120 ore post-dose. Durante ciascuno dei 3 periodi di trattamento, i soggetti sono stati confinati nella sede clinica per un totale di 4 giorni. Ciascun soggetto eleggibile era tenuto a presentarsi alla sede clinica la sera del Giorno -1 e a sottoporsi agli accertamenti basali della sicurezza.

10 I soggetti sono rimasti confinati nella sede clinica dal Giorno -1 al Giorno 4. Dopo il campionamento del sangue per la PK del Giorno 4 (72 ore post-dose), i soggetti sono stati dimessi dalla sede clinica. I soggetti hanno ricevuto l'istruzione di tornare alla clinica di studio la mattina del Giorno 5 per l'accertamento PK a 96 ore, e la mattina del Giorno 6 per l'accertamento PK a 120 ore. I soggetti erano tenuti a tornare alla clinica di studio la sera del Giorno 10, e sono rimasti confinati dal Giorno 10 al Giorno 14. Dopo il campionamento del sangue per la PK del Giorno 14 (72 ore post-dose), i soggetti sono stati dimessi dalla sede clinica. I soggetti hanno ricevuto l'istruzione di tornare alla
15 clinica di studio la mattina del Giorno 15 per l'accertamento PK a 96 ore, e la mattina del Giorno 16 per l'accertamento PK a 120 ore. I soggetti erano tenuti a tornare alla clinica di studio la sera del Giorno 20, e sono rimasti confinati dal Giorno 20 al Giorno 24. Dopo il campionamento del sangue per la PK del Giorno 24 (72 ore post-dose), i soggetti sono stati dimessi dalla sede clinica. I soggetti hanno ricevuto l'istruzione di tornare alla clinica di studio la mattina del
20 Giorno 25 per l'accertamento PK a 96 ore, e la mattina del Giorno 26 per l'accertamento PK a 120 ore. Il farmaco di studio è stato somministrato la mattina dei Giorni 1, 11 e 21 nello stato a stomaco pieno o a digiuno. Durante il confinamento, i soggetti ricevevano pasti standardizzati che erano programmati allo stesso orario di ciascuna giornata. Per ciascun soggetto, sono stati ottenuti segni vitali, esami fisici, accertamenti degli eventi avversi (AE), valori di laboratorio (chimica, ematologia e analisi dell'urina) ed elettrocardiogrammi a 12 derivazioni (ECG) per valutare la sicurezza e la tollerabilità del Composto 1. Per essere considerati soggetti che avevano completato lo studio, i soggetti
25 dovevano aver completato ciascuno dei 3 periodi di trattamento e l'accertamento di conclusione dello studio (EOS) (30

giorni dopo l'ultima dose del farmaco di studio). I soggetti potevano sospendere la partecipazione allo studio in qualsiasi momento. Per essere incluso in questo studio, ciascun soggetto doveva essere un maschio adulto sano con un'età di 18-55 anni (estremi inclusi). Le Tabelle 22 e 23 riepilogano il Braccio di trattamento 1 e il Braccio di trattamento 2 dello studio.

5

Tabella 22. Sequenze dei periodi di trattamento per il Braccio 1

Sequenza	Periodo ^a 1	Periodo ^a 2	Periodo ^a 3
1	Regime A ^b	Regime B ^c	Regime C ^d
2	Regime A	Regime C	Regime B
3	Regime B	Regime A	Regime C
4	Regime B	Regime C	Regime A
5	Regime C	Regime A	Regime B
6	Regime C	Regime B	Regime A

(a) La durata di ciascun periodo di trattamento era 10 giorni. I soggetti ricevevano singole dosi del Composto 1 il primo giorno di ciascun periodo di trattamento (ovvero il Giorno 1, il Giorno 11 e il Giorno 21).

(b) Regime A: Composto 1, dose di 120 mg (comprese da 80 mg+40 mg) della Formulazione T2 in condizioni di digiuno.

(c) Regime B: Composto 1, 120 mg (1 compressa × 120 mg) della Formulazione T4 B in condizioni di digiuno.

(d) Regime C: Composto 1, 120 mg (1 compressa × 120 mg) della Formulazione T4 B in condizioni di stomaco pieno (colazione standard ad alto tenore di grasso e alto contenuto calorico secondo la FDA statunitense).

Tabella 23. Sequenze dei periodi di trattamento per il Braccio 2

Sequenza	Periodo ^a 1	Periodo ^a 2	Periodo ^a 3
----------	------------------------	------------------------	------------------------

1	Regime A ^b	Regime D ^c	Regime E ^d
2	Regime A	Regime E	Regime D
3	Regime D	Regime A	Regime E
4	Regime D	Regime E	Regime A
5	Regime E	Regime A	Regime D
6	Regime E	Regime D	Regime A

(a) La durata di ciascun periodo di trattamento era 10 giorni. I soggetti ricevevano singole dosi del Composto 1 il primo giorno di ciascun periodo di trattamento (ovvero il Giorno 1, il Giorno 11 e il Giorno 21).

(b) Regime A: Composto 1, dose di 120 mg (comprese da 80 mg+40 mg) della Formulazione T2 in condizioni di digiuno.

(c) Regime D: Composto 1, 120 mg (1 compressa × 120 mg) della Formulazione T4 C in condizioni di digiuno.

(d) Regime E: Composto 1, 120 mg (1 compressa × 120 mg) della Formulazione T4 C in condizioni di stomaco pieno (colazione standard ad alto tenore di grasso e alto contenuto calorico secondo la FDA statunitense).

5 I soggetti arruolati in totale erano 54, e tutti hanno completato lo studio. Ciascun braccio dello studio comprendeva 27 soggetti. Tutti i 54 soggetti sono stati inclusi nella popolazione per la sicurezza e nella popolazione valutabile per la PK. Durante questo studio, non venivano osservate deviazioni importanti dal protocollo per qualsiasi soggetto. Un unico soggetto aveva sperimentato una deviazione minore dal protocollo, correlata ad un intervallo di somministrazione della dose che era più di 30 minuti dopo l'inizio della colazione. Nel Periodo 3, il soggetto aveva ricevuto in somministrazione la Formulazione T4 B in condizioni di stomaco pieno; il tempo di inizio della somministrazione della dose di Composto 1 dopo l'inizio della colazione era 31 minuti e 3 secondi. Tutti i parametri PK per questo soggetto dopo la somministrazione orale della Formulazione T4 B in condizioni di stomaco pieno erano

generalmente simili ai valori medi dei parametri PK in questo gruppo di trattamento; di conseguenza, i parametri PK di questo soggetto sono stati inclusi nelle analisi statistiche descrittive e in quelle basate su ANOVA. Le Tabelle 24 e 25 sottostanti forniscono riepiloghi di alcuni parametri farmacocinetici dopo la somministrazione delle differenti formulazioni.

5 Tabella 24. Statistiche riepilogative dei parametri farmacocinetici del Composto 1 nel plasma dopo una singola somministrazione orale di 120 mg del Composto 1 come Formulazione T4 B o C in compressa rispetto alla

Formulazione T2 in compressa in condizioni di digiuno

Parametro (unità), statistica	Braccio 1		Braccio 2	
	Form. T2	Form. T4 B	Form. T2	Form. T4 C
N t _{max} (h)	27	26	27	27
Mediana	2,01	3,00	3,00	3,00
Min, Max	0,500, 6,00	0,502, 12,0	0,499, 6,02	0,499, 12,0
C _{max} (ng/mL)				
GM	46,7	42,0	52,0	43,5
CV%	115	153	93,3	147
AUC ₁₂₀ (ng•h/mL)				
GM	447	440	532	415
CV%	64,7	83,3	55,4	85,1
AUC _∞ (ng•h/mL)				
GM	476	467	563	440
CV%	63,5	82,8	55,1	84,8
t _{1/2z} (h)				
Media	36,3	36,1 ^a	34,9	35,5
DS	4,40	4,90	4,13	4,22

Min, Max	28,8, 46,5	27,4, 44,7	29,2, 44,8	25,4, 46,0
----------	------------	------------	------------	------------

CV = coefficiente di variazione geometrico; GM = media geometrica. (a) N=27.

Tabella 25. Statistiche riepilogative dei parametri farmacocinetici del Composto 1 nel plasma dopo una singola somministrazione orale di 120 mg del Composto 1 come Formulazione T4 B o C in compressa in condizioni di stomaco

pieno			
Parametro (unità), statistica	Formulazione T4 B	Formulazione T4 C	
N	27	27	
t_{max} (h)	Mediana	3,00	3,00
	Min, Max	0,500, 8,00	1,00, 8,00
C_{max} (ng/mL)	GM	33,0	41,2
	CV%	116	106
AUC_{120} (ng•h/mL)	GM	350	386
	CV%	65,0	52,4
AUC_{∞} (ng•h/mL)	GM	372	409
	CV%	64,1	51,8
$t_{1/2}$ (h)	Media	35,1	35,4
	DS	4,11	2,97
	Min, Max	29,9, 45,7	29,9, 42,2

CV = coefficiente di variazione geometrico; GM = media geometrica.

5 Tutti i soggetti inclusi in questo studio erano uomini sani, la maggioranza dei quali era bianca (81%) e ispanica o latina (65%). L'età media globale (DS) dei soggetti dello studio era 38,9 (10,8) anni, con un intervallo di età tra 19 e 55 anni. Il peso medio globale (DS) e il BMI dei soggetti erano rispettivamente 83,4 (12,7) kg e 27,2 (3,2) kg/m². Le caratteristiche demografiche erano simili tra i bracci di trattamento. Nessun soggetto è stato escluso dalla popolazione valutabile per la PK; di conseguenza, i dati demografici per questa popolazione erano gli stessi della popolazione per la sicurezza. La Tabella 26 fornisce le informazioni di formulazione per le varie formulazioni usate in questo esempio e per altre formulazioni esemplificative.

Tabella 26. Formulazioni esemplificative

	Funzione	1-20 mg (T1)	40 mg (T2)	40 mg (T3)	40 mg (T4-B)	120 mg (T4-B)	120 mg (T4-C)
Composto 1	DS	1-20	40	40	40	120	120
Mannitolo	Diluente	80-61	122	122	51	153	234
Cellulosa microcristallina	Diluente	10	20	40	-	-	30
Polietilenglicole 8000	Lubrificante	-	-	-	-	-	1,8
Idrossipropilcellulosa	Legante	3	6	6	3	9	11,4
Croscarmellosa sodica	Disintegrante	5	10	10	-	-	19,05
Sodio amido glicolato	Disintegrante	-	-	-	5	15	-
Magnesio stearato	Lubrificante	1	2	2	1	3	3,75
Acqua purificata*	Solvente	q.b.	q.b.	q.b.	q.b.	q.b.	q.b.
Subtotale (nuclei compressi)		100	220	220	100	300	420
Ipromellosa 2910	Rivestimento filmogeno	2,93	7,12	7,12	3,56	10,68	13,5

Polietilenglicole 8000	Plasticante	0,67	-	-	-	-	-
Diossido di titanio	Pigmento	0,33	0,8	0,8	0,4	1,2	1,5
Ossido ferrico, rosso	Colorante	0,07	0,02	0,02	0,04	0,12	0,15
Ossido ferrico, giallo	Colorante	-	-	0,06	-	-	-
Acqua purificata*		q.b.	q.b.	q.b.	q.b.	q.b.	q.b.
Subtotale (strato FC)		4	8	8	4	12	15,15
Totale		104	228	228	104	312	435,15
Cera carnauba		-	-	0,012	0,004	0,008	q.b.

Esempio di riferimento 18: Conferma del contenuto per una Scala dei sintomi per l'endometriosi (SEMS)

Questo studio qualitativo è stato condotto su 15 donne con endometriosi e con almeno un dolore blando associato a endometriosi per valutare la comprensibilità di una scala SEMS. I soggetti rappresentavano uno spettro di razze, etnie e livelli di istruzione differenti, inclusi 7 (47%) che avevano conseguito un grado di istruzione limitato alla sola scuola superiore. Nel complesso, la maggior parte dei soggetti dimostrava una corretta interpretazione delle istruzioni, delle voci e delle opzioni di risposta per tutte le misure esaminate. Nello specifico, le misure di endpoint primario NRS per la severità della dismenorrea ed NRS per la severità della NMPP venivano interpretate correttamente dal 100% dei soggetti. Inoltre, tutti i concetti misurati con la SEMS venivano riportati come attinenti da 11 soggetti o più (>73%); i seguenti tre concetti venivano sperimentati da tutti i 15 soggetti (100,0%): "dolore pelvico", "sanguinamento abbondante", e "assunzione di medicazioni per il dolore pelvico". Per il concetto di dolore pelvico, la dimensione di miglioramento più significativa per i soggetti era la riduzione della severità (73% dei soggetti). Nel complesso, i soggetti trovavano facile pensare ai propri sintomi delle ultime 24 ore (n=14, 93,3%), il periodo di richiamo per la valutazione NRS usata per gli endpoint co-primari. Anche i potenziali ancoraggi per gli endpoint co-primari PGIC per dismenorrea, PGIC per NMPP e PGA per dolore venivano interpretati correttamente dal 100% dei soggetti. Dei 14 soggetti sottoposti a debriefing per la PGIC, 11 (79%) non incontravano difficoltà a distinguere tra le 7 categorie, suggerendo che la maggioranza era in grado di distinguere differenze di 1 categoria. Analogamente, la

5 maggioranza (~93%) dei soggetti non incontrava difficoltà a distinguere tra le 5 categorie del PGA per il dolore. L'usabilità dei due dispositivi ePRO (telefono e tablet) è stata classificata come molto buona dai soggetti. Il contenuto e la comprensibilità degli strumenti che permettono alle pazienti di riportare gli esiti, in particolare le misure per gli endpoint co-primari e l'endpoint chiave secondario, ovvero il dominio riguardante il dolore di EHP-30, sono stati confermati senza identificare lacune importanti nei concetti inclusi nel dominio riguardante il dolore di EHP-30.

10 La FIG. 181 presenta un riepilogo dei risultati del debriefing cognitivo per ciascuna serie univoca di opzioni di risposta. Per accertare l'attinenza dei concetti inclusi nella SEMS, i soggetti sono stati invitati a riportare, o hanno riportato spontaneamente, se avevano sperimentato i sintomi inclusi nella SEMS. La FIG. 182 presenta un riepilogo di ciascuno dei concetti misurati con la SEMS valutata in questo esempio, insieme al numero di soggetti che riportavano l'attinenza di quel concetto. Le FIGG. 183A-C presentano un confronto tra i sintomi riportati dai soggetti e gli esiti riportati dai pazienti (PRO) come endpoint che potranno essere usati per valutare l'efficacia di uno o più trattamenti. La Tabella 27 riepiloga le informazioni demografiche auto-riportate dai soggetti in questo studio.

Tabella 27. Informazioni demografiche

Caratteristica	Campione totale (N=15) n (%)
Età (in anni)	
Intervallo	25-49
Media (DS)	33,87 (7,74)
Genere	
Femmina	15 (100,0%)
Razza (selezionate tutte le pertinenti)	
Bianca	11 (73,3%)
Nera o afroamericana	4 (26,7%)
Etnia	
Non ispanica o latina	13 (86,7%)

Ispanica o latina	2 (13,3%)
Livello più alto di educazione	
Diploma di scuola superiore o (equivalente)	7 (46,7%)

Rivendicazioni

1. Composto per l'uso in un metodo di trattamento di uno o più di fibromi uterini, endometriosi, adenomiosi, sanguinamento mestruale abbondante, o dolore associato a fibromi uterini, endometriosi o adenomiosi in una donna in premenopausa, in cui il composto è N-(4-(1-(2,6-difluorobenzil)-5-((dimetilammino)metil)-3-(6-metossi-3-piridazinil)-2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metossiurea o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e il metodo di trattamento prevede di somministrare alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, una combinazione comprendente:
 - circa 40 mg del composto, o una quantità corrispondente di un suo sale farmaceuticamente accettabile, da 0,5 mg a 2 mg di estradiolo, e
 - da 0,01 mg a 5 mg di una progestina.
2. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui il trattamento prevede di somministrare la combinazione alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, per almeno 4 settimane consecutive.
3. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 1 o la rivendicazione 2, in cui il trattamento prevede di somministrare la combinazione alla donna in premenopausa, una volta al giorno per via orale, per almeno 24 settimane consecutive.
4. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui la donna in premenopausa è una donna in peri-menopausa.
5. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui la progestina è noretindrone acetato.
6. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui la combinazione comprende circa 1 mg di estradiolo, e la progestina è noretindrone acetato (NETA) e la combinazione comprende circa 0,5 mg di NETA.
7. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui la combinazione viene somministrata come una singola forma di dosaggio.

8. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui la combinazione comprende forme di dosaggio separate che vengono co-somministrate.
9. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in cui il composto è per l'uso nel trattamento dell'endometriosi.
- 5 10. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, in cui il composto è per l'uso nel trattamento dell'adenomiosi.
11. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, in cui il composto è per l'uso nel trattamento di fibromi uterini.
- 10 12. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, in cui il composto è per l'uso nel trattamento di un sanguinamento mestruale abbondante.
13. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 12, in cui il sanguinamento mestruale abbondante è associato a fibromi uterini.
14. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 12, in cui la donna in premenopausa è affetta da endometriosi.
- 15 15. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 14, in cui il composto è per l'uso nel trattamento di un dolore associato a endometriosi.
16. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 15, in cui la somministrazione della combinazione avviene una volta al giorno per almeno 48 settimane consecutive, almeno 72 settimane consecutive o almeno 96 settimane consecutive.
- 20 17. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 16, in cui la combinazione viene somministrata pre-prandiale, ad esempio almeno 30 minuti prima di mangiare o mentre il soggetto è a digiuno.
18. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 17, in cui il composto è per l'uso nel trattamento di un dolore associato a endometriosi, e il dolore è dispareunia, dolore associato a minzione o dolore associato a defecazione, o dolore pelvico.
- 25 19. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 18, in cui il composto è per l'uso nel trattamento di un dolore pelvico associato a endometriosi, e il dolore pelvico è dismenorrea.

20. Composto per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 19, in cui la donna in premenopausa sperimenta un miglioramento in uno o più sintomi selezionati dal gruppo costituito da anemia, mestruazioni irregolari, spotting, infiammazione, dolore, spossatezza, ostruzione urinaria, frequenza urinaria, incontinenza, costipazione, ansia, sonno disturbato, qualità della vita, attività della vita quotidiana, disfunzione sessuale femminile e depressione.

5

Il sottoscritto dichiara che la presente
traduzione è conforme al testo originale.









10

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

TAVOLA I

Mese: _____

Data	Assorbenti			Tamponi			Coaguli		Menorragia 5 pt per ciascun episodio	Punteggio
	Leggero  (1 pt ciascuno)	Medio  (5 pt ciascuno)	Abbondante  (10 pt ciascuno)	Leggero  (1 pt ciascuno)	Medio  (5 pt ciascuno)	Abbondante  (10 pt ciascuno)	Grandi 5 cent. (1 pt ciascuno)	Grandi 50 cent. (5 pt ciascuno)		
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
										Totale

Contare il numero di assorbenti e/o tamponi sanitari usati al giorno (periodo di 24 ore).
Calcolare un punteggio per ogni giorno e poi sommare i punteggi alla fine del mese.

FIG. 1

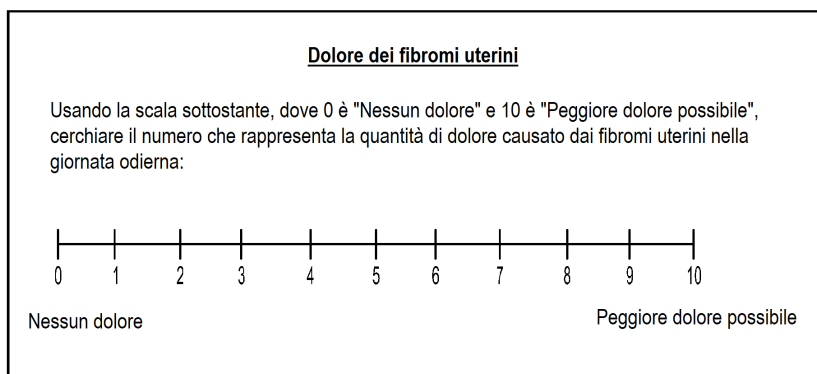


FIG. 2

	Lo scorso mese, quanto sei stata turbata da...	Per nulla	Un po'	Alquanto	Molto	Moltissimo
1	Sanguinamento abbondante durante il periodo mestruale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Passaggio di coaguli di sangue durante il periodo mestruale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Fluttuazione nella durata del periodo mestruale rispetto al ciclo precedente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Fluttuazione nella lunghezza del ciclo mestruale rispetto al ciclo precedente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Sensazione di tensione o pressione nella zona pelvica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Orinazione frequente durante le ore diurne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Orinazione frequente durante la notte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Sensazione di affaticamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FIG. 3A

TAVOLA III

	Lo scorso mese, qual è la frequenza con cui i sintomi correlati ai fibromi uterini...	Mai	Per poco tempo	Per un po' di tempo	Per la maggior parte del tempo	Per tutto il tempo
9	Ti hanno messa in ansia riguardo all'esordio imprevedibile o alla durata delle mestruazioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Ti hanno messa in ansia riguardo agli spostamenti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Hanno interferito con le tue attività fisiche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Ti hanno fatta sentire stanca o esausta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Ti hanno portata a ridurre il tempo dedicato allo sport o ad altre attività fisiche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Ti hanno dato la sensazione di non avere il controllo della tua vita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Ti hanno causato preoccupazione all'idea di sporcare la biancheria intima?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Ti hanno fatta sentire meno produttiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Ti hanno fatta sentire sonnolenta o assennata durante il giorno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Ti hanno resa autoconsapevole dell'aumento di peso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Ti hanno dato la sensazione che fosse difficile svolgere le tue attività abituali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Hanno interferito con le tue attività sociali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Ti hanno resa consapevole della grandezza e dell'aspetto dello stomaco?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Ti hanno causato preoccupazione all'idea di sporcare le lenzuola?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Ti hanno fatta sentire triste, scoraggiata o disperata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FIG. 3B

TAVOLA IV

	Lo scorso mese, qual è la frequenza con cui i sintomi correlati ai fibromi uterini...	Mai	Per poco tempo	Per un po' di tempo	Per la maggior parte del tempo	Per tutto il tempo
24	Ti hanno fatta sentire abbattuta e malinconica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Ti hanno fatta sentire sconfitta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Ti hanno causato preoccupazione o inquietudine riguardo alla tua salute?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Ti hanno fatta pianificare le attività con maggiore cautela?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Ti hanno fatta sentire a disagio all'idea di portare sempre con te assorbenti, tamponi e indumenti aggiuntivi per scongiurare incidenti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Ti hanno causato imbarazzo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Ti hanno fatta sentire incerta sul tuo futuro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	Ti hanno fatta sentire irritabile?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	Ti hanno causato preoccupazione riguardo agli indumenti esterni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33	Ti hanno portata a cambiare taglia degli indumenti che indossi durante le mestruazioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34	Ti hanno dato la sensazione di non avere il controllo della tua salute?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35	Ti hanno indebolita, come se il tuo corpo venisse svuotato di energia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36	Hanno diminuito il tuo desiderio sessuale?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37	Ti hanno portata a evitare i rapporti sessuali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FIG. 3C

TAVOLA V

Coorte	SRD							Effetto del cibo	MRD		
	Placebo	1.0 mg	5.0 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	40 mg o metà MTD	10 mg QD	20 mg QD	40 mg QD
	A digiuno	A digiuno	A digiuno	A digiuno	A digiuno	A digiuno	A digiuno	A stomaco pieno/ A digiuno	A digiuno	A digiuno	A digiuno
1 a/b	2	10									
2	2		10								
3	2			10							
4	2				10						
5	2					10					
6	2						10				
7	0							12			
8	3								9		
9	3									9	
10	3										9

FIG. 4

Parametro	Statistiche	1.0 mg (N=10)	5.0 mg (N=10)	10 mg (N=10)	20 mg (N=10)	40 mg (N=10)	80 mg (N=10)
AUC(0-t lq) (ng*h/mL)	N	10	10	10	10	10	10
	Media	0.945	7.404	15.528	40.992	93.351	319.338
	DS	0.3131	2.5783	3.9677	20.9865	43.2431	220.9533
	Media geometrica	0.907	6.965	14.904	34.488	84.406	258.790
	%CV	33.1300	34.8300	25.5500	51.2000	46.3200	69.1900
	Mediana	0.849	7.728	16.579	40.903	93.638	262.356
	Minimo	0.69	3.82	6.39	6.51	42.17	99.59
	Massimo	1.72	11.37	20.68	75.03	168.16	739.19
AUC(0-inf) (ng*h/mL)	N	10	10	10	10	10	10
	Media	1.072	8.046	16.956	45.162	103.684	348.096
	DS	0.3395	2.7729	3.9843	23.0727	47.8892	238.0285
	Media geometrica	1.032	7.575	16.406	38.035	93.557	283.225
	%CV	31.6700	34.4600	23.5000	51.0900	46.1900	68.3800
	Mediana	0.969	8.443	18.045	45.249	107.666	293.453
	Minimo	0.78	4.19	7.83	7.27	45.84	110.01
	Massimo	1.88	12.05	22.32	82.79	186.03	809.55

FIG. 5A

TAVOLA VI

Parametro	Statistiche	1.0 mg (N=10)	5.0 mg (N=10)	10 mg (N=10)	20 mg (N=10)	40 mg (N=10)	80 mg (N=10)
Cmax (ng/mL)	N	10	10	10	10	10	10
	Media	0.1424	0.6132	1.9032	4.4462	11.4330	51.4120
	DS	0.06242	0.21943	1.13706	2.81666	7.73259	66.66872
	Media geometrica	0.1325	0.5793	1.6270	3.4981	9.3630	31.6081
	%CV	43.82000	35.79000	59.74000	63.35000	67.63000	129.68000
	Mediana	0.1245	0.5605	1.6100	3.7350	9.4600	32.9000
	Minimo	0.087	0.297	0.467	0.502	4.170	8.720
Tmax (h)	Massimo	0.270	1.040	4.540	9.740	27.500	232.000
	N	10	10	10	10	10	10
	Media	0.810	1.946	1.711	2.098	1.898	3.796
	DS	0.3376	1.9670	1.8243	1.3922	1.5591	1.9478
	Mediana	0.775	0.990	1.015	1.750	1.500	4.000
Lambda_z (1/h)	Minimo	0.50	0.48	0.50	0.50	0.48	0.48
	Massimo	1.50	6.00	6.00	4.00	4.00	6.00
	N	10	10	10	10	10	10
	Media	0.11590	0.04807	0.04543	0.04307	0.04412	0.04430
	DS	0.029194	0.004674	0.006672	0.002277	0.007171	0.004705
Mediana	0.10512	0.04887	0.04575	0.04272	0.04204	0.04434	
	Minimo	0.0812	0.0404	0.0325	0.0395	0.0318	0.0368
	Massimo	0.1609	0.0572	0.0571	0.0468	0.0573	0.0499

FIG. 5B

Parametro	Statistiche	1.0 mg (N=10)	5.0 mg (N=10)	10 mg (N=10)	20 mg (N=10)	40 mg (N=10)	80 mg (N=10)
T1/2 (h)	N	10	10	10	10	10	10
	Media	6.3215	14.5419	15.5803	16.1307	16.0930	15.8132
	DS	1.52713	1.42534	2.51796	0.84847	2.67703	1.75965
	Mediana	6.5951	14.1812	15.1491	16.2250	16.4865	15.6371
	Minimo	4.308	12.128	12.144	14.828	12.108	13.883
CL/F (L/h)	Massimo	8.541	17.172	21.363	17.556	21.820	18.821
	N	10	10	10	10	10	10
	Media	1001.8	705.7	637.7	702.2	475.6	342.6
	DS	251.67	283.12	237.91	745.76	231.02	212.49
	Mediana	1032.9	596.7	554.2	442.8	371.5	288.1
Vz/F (L)	Minimo	532	415	448	242	215	99
	Massimo	1284	1194	1278	2749	873	727
	N	10	10	10	10	10	10
	Media	8790.4	14949.1	14997.6	16301.1	10699.4	7870.3
	DS	1781.31	6804.03	8956.43	17440.73	4515.97	4919.31
Mediana	9122.9	12847.5	11682.9	10758.8	10001.0	6856.2	
	Minimo	5138	8437	9709	5918	4919	2295
	Massimo	10995	27250	39383	64360	17102	16737

FIG. 5C

Parametro	Statistiche	40 mg	
		A stomaco pieno (N=12)	A digiuno (N=11)
AUC(0-t lqc) (ng*h/mL)	N	12	11
	Media	55.792	110.782
	DS	21.7076	69.4023
	Media geometrica	51.833	93.722
	%CV	38.9100	62.6500
	Mediana	51.938	99.967
	Minimo	25.71	35.08
	Massimo	94.13	266.07
AUC(0-inf) (ng*h/mL)	N	12	11
	Media	63.437	125.275
	DS	25.3950	80.1066
	Media geometrica	58.674	105.501
	%CV	40.0300	63.9400
	Mediana	60.478	110.506
	Minimo	29.39	39.20
	Massimo	107.31	302.41
Cmax (ng/mL)	N	12	11
	Media	4.5908	13.8709
	DS	1.69972	12.00958
	Media geometrica	4.2890	10.1753
	%CV	37.02000	86.58000
	Mediana	4.4000	7.9100
	Minimo	1.570	3.870
	Massimo	8.770	38.500

FIG. 6A

TAVOLA VIII

Parametro	Statistiche	40 mg	
		A stomaco pieno (N=12)	A digiuno (N=11)
Tmax (h)	N	12	11
	Media	3.040	3.226
	DS	1.8565	2.0564
	Mediana	3.005	3.980
	Minimo	1.00	0.50
	Massimo	6.00	6.03
Lambda_z (1/h)	N	12	11
	Media	0.04147	0.04013
	DS	0.005761	0.006275
	Mediana	0.04089	0.04125
	Minimo	0.0319	0.0284
	Massimo	0.0552	0.0511
T1/2 (h)	N	12	11
	Media	16.9911	17.6896
	DS	2.23051	3.00630
	Mediana	16.9499	16.7998
	Minimo	12.558	13.577
	Massimo	21.738	24.384

FIG. 6B

Parametro	Statistiche	40 mg	
		A stomaco pieno (N=12)	A digiuno (N=11)
CL/F (L/h)	N	12	11
	Media	739.7	445.4
	DS	315.95	260.68
	Mediana	674.3	362.0
	Minimo	373	132
	Massimo	1361	1020
Vz/F (L)	N	12	11
	Media	17932.0	11042.3
	DS	7702.13	6343.34
	Mediana	16569.7	8974.3
	Minimo	9028	3534
	Massimo	33876	24731

FIG. 6C

Parametro	Statistiche	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
C _{max} (ng/mL)	N	9	9	9
	Media	1.3902	8.0944	17.8356
	DS	0.43020	7.36850	8.45057
	Media geometrica	1.3185	5.6302	15.7495
	%CV	30.94000	91.03000	47.38000
	Mediana	1.3400	5.0600	19.0000
	Minimo	0.582	1.750	6.010
	Massimo	1.960	21.800	29.500

FIG. 7A

Parametro	Statistiche	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
T _{max} (h)	N	9	9	9
	Media	0.996	1.181	1.274
	DS	0.5026	0.4548	0.4540
	Mediana	1.000	1.000	1.480
	Minimo	0.48	0.50	0.48
	Massimo	2.00	2.00	2.00
CL/F (L/h)	N	9	9	9
	Media	1244.5	959.7	697.6
	DS	454.88	525.52	323.29
	Mediana	1063.8	1101.1	682.1
	Minimo	661	262	346
	Massimo	2102	1918	1288
V _z /F (L)	N	9	9	9
	Media	9626.8	6442.1	4486.4
	DS	3217.84	4182.91	2246.21
	Mediana	9241.1	6475.1	4138.9
	Minimo	6102	1862	2240
	Massimo	16861	14546	8325

FIG. 7B

Parametro	Statistiche	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
AUC(0-tau) (ng*h/mL)	N	9	9	9
	Media	9.001	30.368	68.591
	DS	3.1805	22.3518	29.0593
	Media geometrica	8.510	24.658	62.885
	%CV	35.3400	73.6000	42.3700
	Mediana	9.400	18.164	58.646
	Minimo	4.76	10.42	31.06
	Massimo	15.12	76.27	115.69

FIG. 7C

Parametro	Statistiche	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
Cmax (ng/mL)	N	9	9	9
	Media	2.3456	10.8400	19.3289
	DS	1.06976	9.40906	8.71450
	Media geometrica	2.1309	7.7140	17.2746
	%CV	45.61000	86.80000	45.09000
	Mediana	2.0500	8.2000	21.8000
	Minimo	0.970	1.920	7.560
	Massimo	4.230	30.800	30.300
Tmax (h)	N	9	9	9
	Media	0.903	1.382	1.149
	DS	0.4794	0.4817	0.3524
	Mediana	0.980	1.480	1.000
	Minimo	0.48	0.50	0.48
	Massimo	2.02	2.00	1.48

FIG. 7D

TAVOLA XI

Parametro	Statistiche	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
CL/F (L/h)	N	9	9	9
	Media	569.7	436.3	373.4
	DS	276.44	237.41	104.75
	Mediana	510.1	340.8	336.0
	Minimo	307	172	240
Cmin (ng/mL)	Massimo	1141	965	552
	N	9	9	9
	Media	0.4322	0.9477	2.3778
	DS	0.17211	0.31134	0.65001
	Mediana	0.4630	0.9650	2.2600
Vz/F (L)	Minimo	0.154	0.586	1.500
	Massimo	0.650	1.570	3.430
	N	9	9	9
	Media	5041.8	3618.3	3086.5
	DS	2361.55	2399.69	1018.38
	Mediana	4437.0	2591.5	2491.0
	Minimo	2756	1161	2088
	Massimo	10231	8998	5034

FIG. 7E

Parametro	Statistiche	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
AUC(0-tau) (ng*h/mL)	N	9	9	9
	Media	20.626	57.102	114.497
	DS	7.7049	27.5719	30.4617
	Media geometrica	19.166	51.408	110.819
	%CV	37.3500	48.2900	26.6000
	Mediana	19.603	58.679	119.044
	Minimo	8.76	20.72	72.50
	Massimo	32.62	116.42	166.48

FIG. 7F

Parametro Statistica		1 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
		Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3	Coorte 4	Coorte 5	Coorte 6
		N=10	N=10	N=10	N=10	N=10	N=10
AUC(0-t lqc) (ng*h/mL)	Media	0.95	7.40	15.5	41.0	93.4	319.3
	%CV	33.1	34.8	25.6	51.2	46.3	69.2
AUC(0-inf) (ng*h/mL)	Media	1.07	8.05	17.0	45.2	103.7	348.1
	%CV	31.7	34.5	23.5	51.1	46.2	68.4
Cmax (ng/mL)	Media	0.14	0.61	1.90	4.45	11.4	51.4
	%CV	43.8	35.8	59.7	63.4	67.6	129.7
Tmax (h)	Mediana	0.78	0.99	1.02	1.75	1.50	4.00
	Min	0.50	0.48	0.50	0.50	0.48	0.48
	Max	1.50	6.00	6.00	4.00	4.00	6.00
T1/2 (h)	Media	6.32	14.5	15.6	16.1	16.1	15.8
	%CV	24.2	9.80	16.2	5.26	16.6	11.1
CL/F (L/h)	Media	1001.8	705.7	637.7	702.2	475.6	342.6
	%CV	25.1	40.1	37.3	106.2	48.6	62.0
Vz/F (L)	Media	8790.4	14949.1	14997.6	16301.1	10699.4	7870.3
	%CV	20.3	45.5	59.7	107.0	42.2	62.5
CLr (L/h)	Media	8.35	5.82	7.05	6.43	5.71	6.59
	DS	1.95	0.60	0.86	1.11	1.45	1.95
Ae(0-48) (ng)	Media	8552.4	46234.2	121193.8	282502.9	586432.1	2086264.8
	DS	1787.3	14778.5	37096.4	144612.2	331076.2	1263075.1
Fe (%)	Media	0.86	0.93	1.21	1.41	1.47	2.61
	DS	0.18	0.30	0.37	0.72	0.83	1.58

FIG. 8

Parametro	Statistica	40 mg ^(a stomaco pieno)	40 mg (a digiuno)
		Coorte 7 N=12	Coorte 7 N=11
AUC(0-t lqc) (ng*h/mL)	Media	55.8	110.8
	%CV	38.9	62.7
AUC(0-inf) (ng*h/mL)	Media	63.4	125.3
	%CV	40.0	63.9
Cmax (ng/mL)	Media	4.59	13.9
	%CV	37.0	86.6
Tmax (h)	Mediana	3.01	3.98
	Min	1.00	0.50
	Max	6.00	6.03
T1/2 (h)	Media	17.0	17.7
	%CV	13.1	17.0
CL/F (L/h)	Media	739.7	445.4
	%CV	42.7	58.5
Vz/F (L)	Media	17932.0	11042.3
	%CV	43.0	57.5
CLr (L/h)	Media	6.10	6.76
	DS	2.28	2.66
Ae (0-48) (ng)	Media	367437.3	785231.9
	DS	157501.3	498301.5
Fe (%)	Media	0.92	1.96
	DS	0.39	1.25

FIG. 9

Parametro	Statistiche	40 mg	
		A stomaco pieno (N=12)	A digiuno (N=11)
Ae (0-24) (ng)	N	12	11
	Media	298277.78	668810.00
	DS	123149.878	431829.921
	Mediana	264198.25	526155.00
	Minimo	107834.3	237740.0
	Massimo	484530.0	1679920.0
Ae (0-48) (ng)	N	12	11
	Media	367437.28	785231.91
	DS	157501.262	498301.527
	Mediana	327290.50	613642.00
	Minimo	119894.3	269940.0
	Massimo	622980.0	1947570.0
CLr (L/h)	N	12	11
	Media	6.1047	6.7583
	DS	2.2763	2.6624
	Mediana	5.9197	6.0225
	Minimo	2.901	3.529
	Massimo	9.763	12.006
Fe (%)	N	12	11
	Media	0.919	1.963
	DS	0.3938	1.2458
	Mediana	0.818	1.534
	Minimo	0.30	0.67
	Massimo	1.56	4.87

FIG. 10

Parametro	Statistica	10 mg QD Coorte 8 N=9		20 mg QD Coorte 9 N=9		40 mg QD Coorte 10 N=9	
		1	14	1	14	1	14
AUC(0-tau) (ng.h/mL)	Media	9.00	20.6	30.4	57.1	68.6	114.5
	%CV	35.3	37.4	73.6	48.3	42.4	26.6
Cmax (ng/mL)	Media	1.39	2.35	8.09	10.8	17.8	19.3
	%CV	30.9	45.6	91.0	86.8	47.4	45.1
Cmin (ng/mL)	Media	nc	0.43	nc	0.95	nc	2.38
	%CV		39.8		32.9		27.3
Tmax (hr)	Mediana	1.00	0.98	1.00	1.48	1.48	1.00
	Min	0.48	0.48	0.50	0.50	0.48	0.48
	Max	2.00	2.02	2.00	2.00	2.00	1.48
CL/F (L/h)	Media	1244.5	569.7	959.7	436.3	697.6	373.4
	%CV	36.6	48.5	54.8	54.4	46.3	28.1
Vz/F (L)	Media	9626.8	5041.8	6442.1	3618.3	4486.4	3086.5
	%CV	33.4	46.8	64.9	66.3	50.1	33.0
CLr (L/h)	Media	7.16	6.48	6.73	6.80	7.72	6.88
	DS	1.22	1.09	1.40	1.51	2.37	1.05
Ae (0-24) (ng)	Media	63908.3	133516.4	187501.2	386014.5	483564.9	781916.1
	DS	22517.1	54251.2	125602.1	221641.6	166529.9	229873.0
Fe (%)	Media	0.64	1.34	0.94	1.93	1.21	1.96
	DS	0.23	0.54	0.63	1.11	0.42	0.57

FIG. 11

Parametro	Statistiche	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
Ae (0-24) (ng)	N	9	9	9
	Media	63908.26	187501.17	483564.94
	DS	22517.082	125602.099	166529.865
	Mediana	61001.50	144746.00	446106.00
	Minimo	32778.3	83845.5	244794.0
	Massimo	102080.0	491438.5	752790.0
CLr (L/h)	N	9	9	9
	Media	7.1595	6.7303	7.7148
	DS	1.2178	1.3971	2.3694
	Mediana	6.8909	6.5351	7.8814
	Minimo	5.466	3.715	2.774
	Massimo	9.251	8.300	10.448
Fe (%)	N	9	9	9
	Media	0.639	0.938	1.209
	DS	0.2252	0.6280	0.4163
	Mediana	0.610	0.724	1.115
	Minimo	0.33	0.42	0.61
	Massimo	1.02	2.46	1.88

FIG. 12

Parametro	Statistiche	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
Ae (0-24) (ng)	N	9	9	9
	Media	133516.44	386014.50	781916.11
	DS	54251.164	221641.558	229873.004
	Mediana	141057.00	333928.00	702690.00
	Minimo	57301.0	136682.5	550720.0
	Massimo	213979.5	924280.0	1235100.0
CLr (L/h)	N	9	9	9
	Media	6.4821	6.7992	6.8776
	DS	1.0869	1.5060	1.0524
	Mediana	6.5597	6.5966	6.5485
	Minimo	4.933	4.728	5.699
	Massimo	7.834	9.988	8.825
Fe (%)	N	9	9	9
	Media	1.335	1.930	1.955
	DS	0.5425	1.1082	0.5747
	Mediana	1.411	1.670	1.757
	Minimo	0.57	0.68	1.38
	Massimo	2.14	4.62	3.09

FIG. 13

Parametro	Rapporto della media LS (%) A stomaco pieno/a digiuno	CI 90%
AUC(0-t lqc) (ng·h/mL)	55.25	43.30, 70.49
AUC(0-inf) (ng·h/mL)	55.49	43.23, 71.22
C _{max} (ng/mL)	40.96	25.78, 65.08

FIG. 14

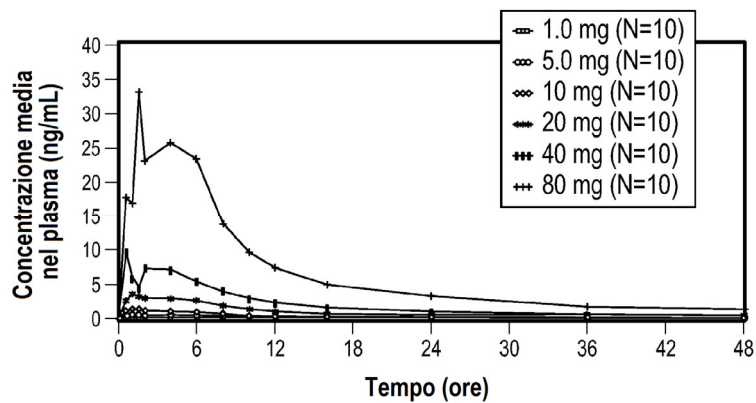


FIG. 15A

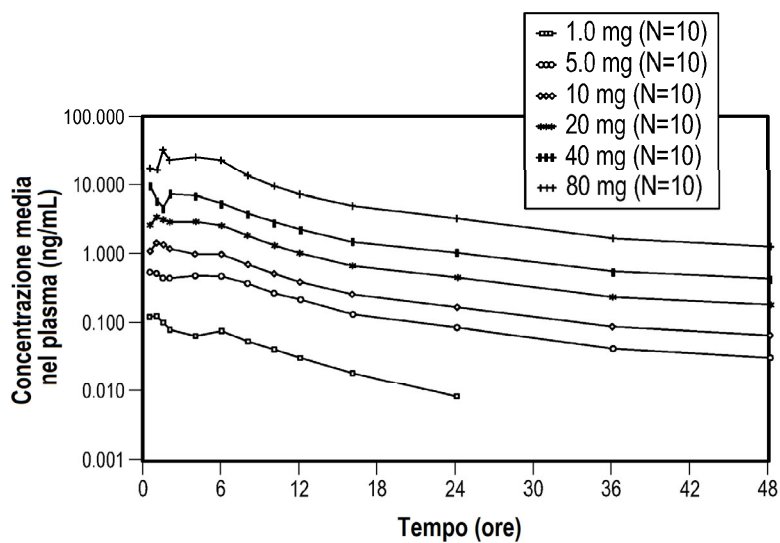


FIG. 15B

TAVOLA XIX

Dose	N	Giorno	Media geometrica (a)	Contrasto	Rapporto % (b)	Intervallo di confidenza al 90% del rapporto (c)
Coorte 8 TAK-385 10 mg	9	4	0.21824	Media dei Giorni da 5 a 15 rispetto al Giorno 4	163.92	(148.86, 180.50)
	9	5	0.28130	Media dei Giorni da 6 a 15 rispetto al Giorno 5	130.26	(118.25, 143.50)
	9	6	0.35238	Media dei Giorni da 7 a 15 rispetto al Giorno 6	104.44	(94.76, 115.11)
	9	7	0.38417	Media dei Giorni da 8 a 15 rispetto al Giorno 7	95.28	(86.40, 105.08)
	9	8	0.36925	Media dei Giorni da 9 a 15 rispetto al Giorno 8	99.01	(89.71, 109.27)
	9	9	0.33428	Media dei Giorni da 10 a 15 rispetto al Giorno 9	111.01	(100.48, 122.65)
	9	10	0.33648	Media dei Giorni da 11 a 15 rispetto al Giorno 10	112.47	(101.66, 124.43)
	9	11	0.30524	Media dei Giorni da 12 a 15 rispetto al Giorno 11	130.82	(118.00, 145.04)
	9	12	0.34917	Media dei Giorni da 13 a 15 rispetto al Giorno 12	119.60	(107.51, 133.04)
	9	13	0.42355	Media dei Giorni da 14 a 15 rispetto al Giorno 13	97.90	(87.44, 109.61)
Coorte 9 TAK-385 20 mg	9	4	0.50550	Media dei Giorni da 5 a 15 rispetto al Giorno 4	172.20	(156.54, 189.43)
	9	5	0.57901	Media dei Giorni da 6 a 15 rispetto al Giorno 5	156.59	(142.30, 172.33)
	9	6	1.00968	Media dei Giorni da 7 a 15 rispetto al Giorno 6	88.73	(80.59, 97.70)
	9	7	0.95455	Media dei Giorni da 8 a 15 rispetto al Giorno 7	93.12	(84.52, 102.58)
	9	8	0.81713	Media dei Giorni da 9 a 15 rispetto al Giorno 8	110.09	(99.86, 121.38)
	9	9	0.74287	Media dei Giorni da 10 a 15 rispetto al Giorno 9	125.02	(113.29, 137.98)
	9	10	0.95968	Media dei Giorni da 11 a 15 rispetto al Giorno 10	96.15	(87.00, 106.26)
	9	11	0.83939	Media dei Giorni da 12 a 15 rispetto al Giorno 11	112.56	(101.64, 124.65)
	9	12	0.81200	Media dei Giorni da 13 a 15 rispetto al Giorno 12	122.38	(110.14, 135.98)
		9	13	1.08388	Media dei Giorni da 14 a 15 rispetto al Giorno 13	87.78
9		14	1.02922	Giorno 15 rispetto al Giorno 14	85.46	(75.11, 97.24)
9		15	0.87962			
Coorte 10 TAK-385 40 mg	9	4	1.51622	Media dei Giorni 6, 8, 10, 12, 14 e 15 rispetto al Giorno 4	142.80	(125.87, 162.02)
	9	6	2.06631	Media dei Giorni 8, 10, 12, 14 e 15 rispetto al Giorno 6	105.77	(93.06, 120.22)
	9	8	2.28925	Media dei Giorni 10, 12, 14 e 15 rispetto al Giorno 8	94.37	(82.81, 107.54)
	9	10	2.03910	Media dei Giorni 12, 14 e 15 rispetto al Giorno 10	108.01	(94.37, 123.61)
	9	12	2.05625	Media dei Giorni 14 a 15 rispetto al Giorno 12	110.84	(96.06, 127.90)
	9	14	2.60288	Giorno 15 rispetto al Giorno 14	76.68	(65.00, 90.46)
	9	15	1.99581			

FIG. 16

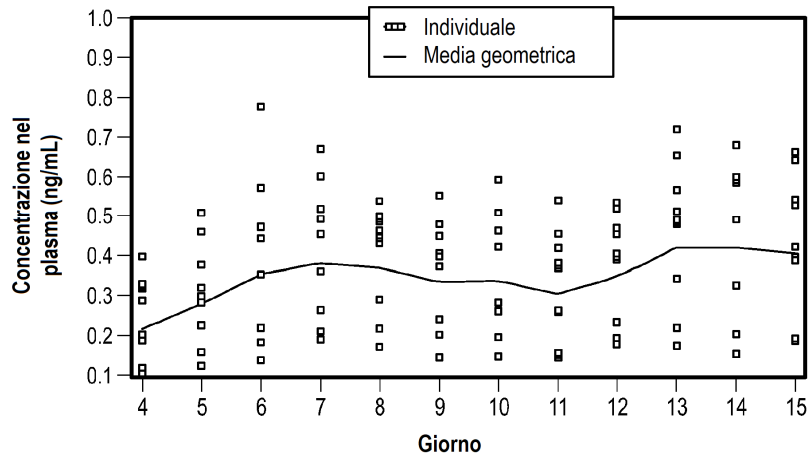


FIG. 17

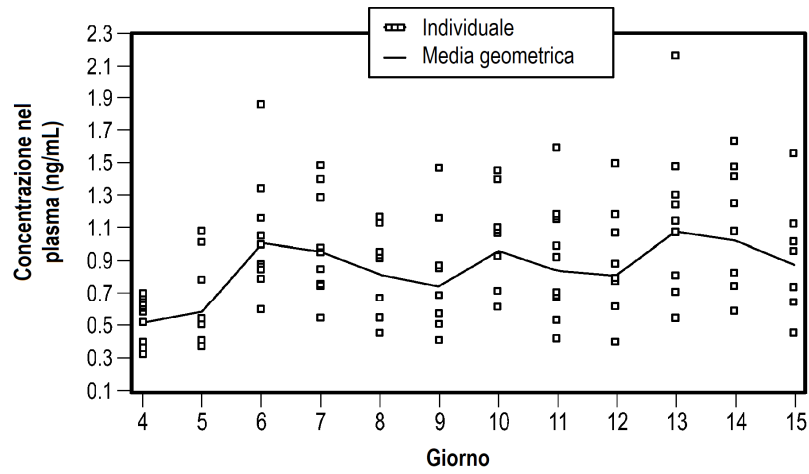


FIG. 18

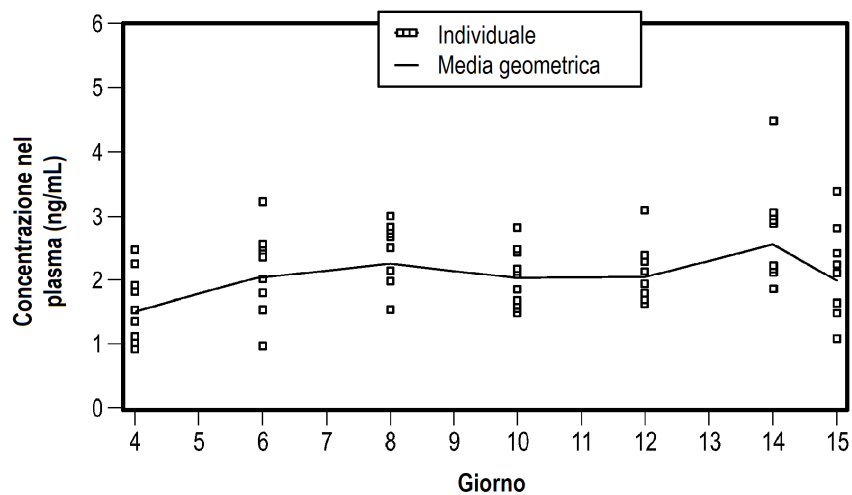


FIG. 19

Dose (mg)	Media LS		Rapporto %	CI 90%
	AUC(0-inf) (ng.h/mL) Giorno 1 (rif.)	AUC(0-tau) (ng.h/mL) Giorno 14 (test)		
10	16.4	19.2	116.8	87.4, 156.1
20	38.0	51.4	135.2	82.5, 221.4
40	93.6	110.8	118.5	85.9, 163.3

FIG. 20

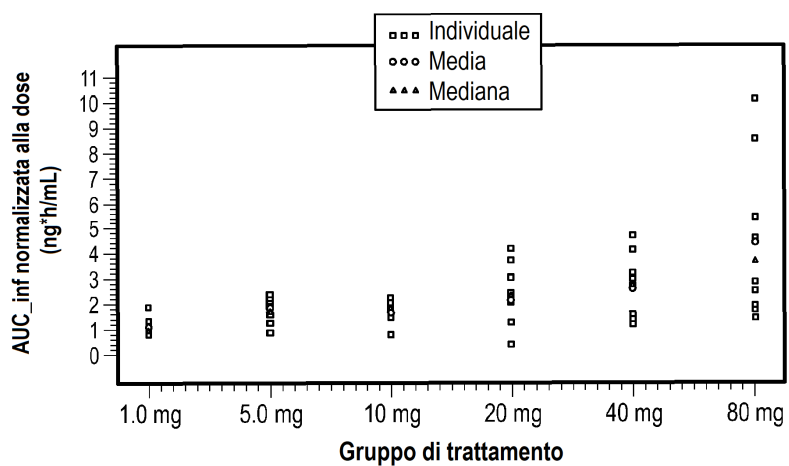


FIG. 21

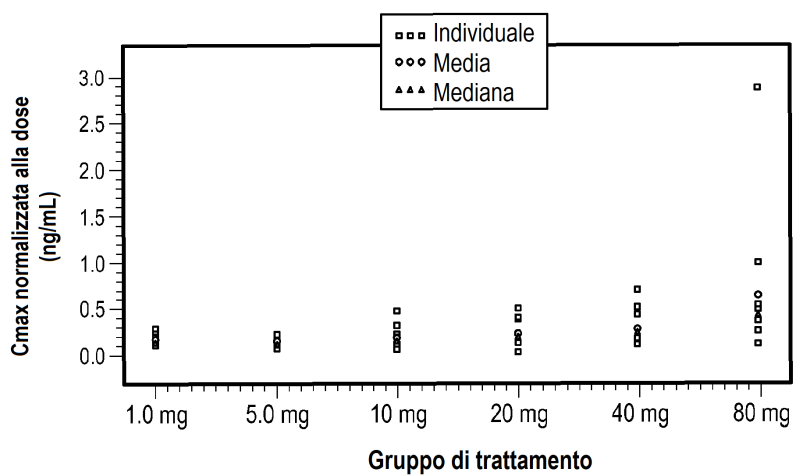


FIG. 22

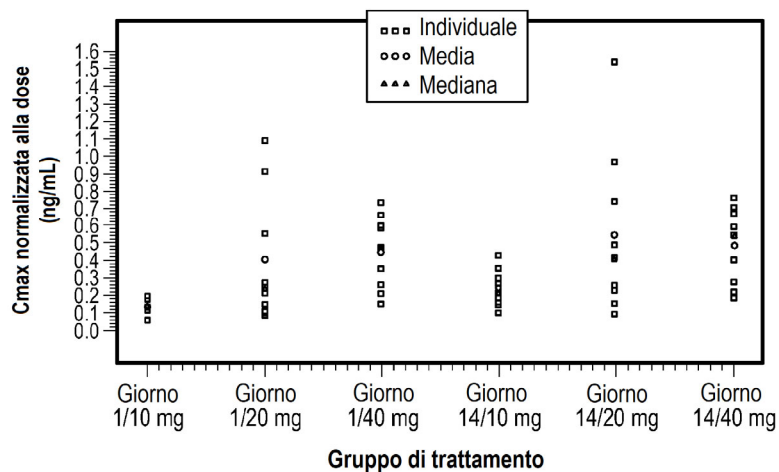


FIG. 23

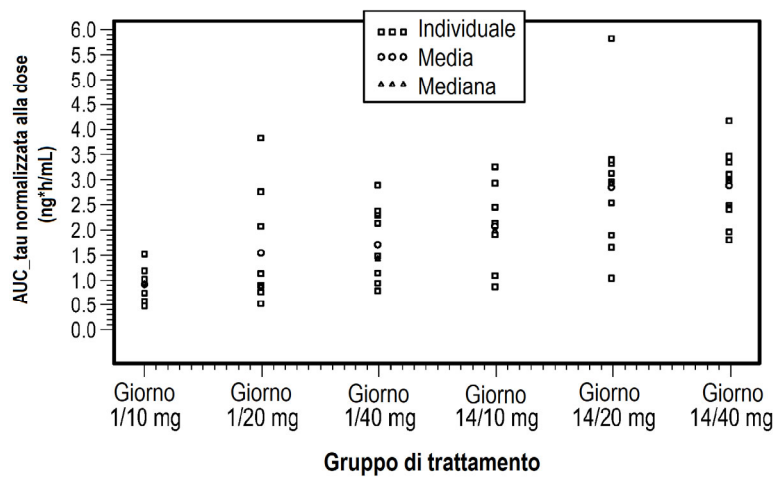


FIG. 24

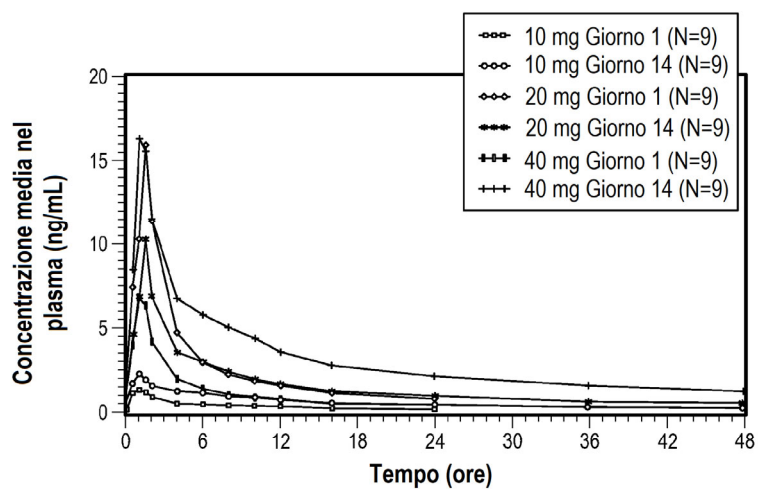


FIG. 25A

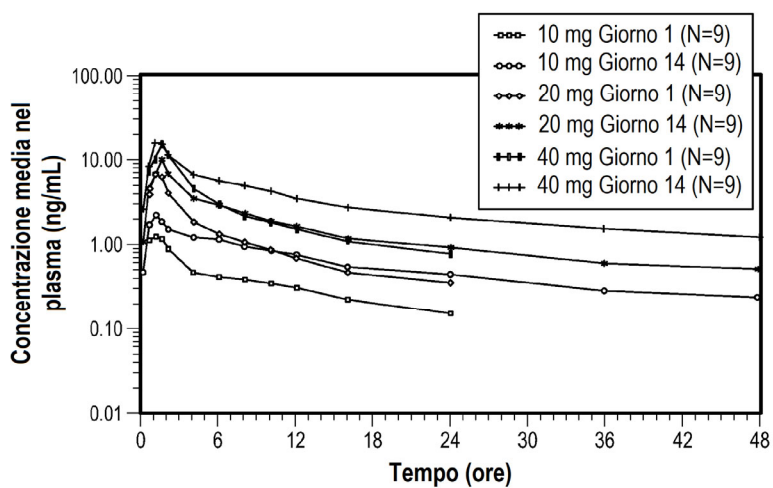


FIG. 25B

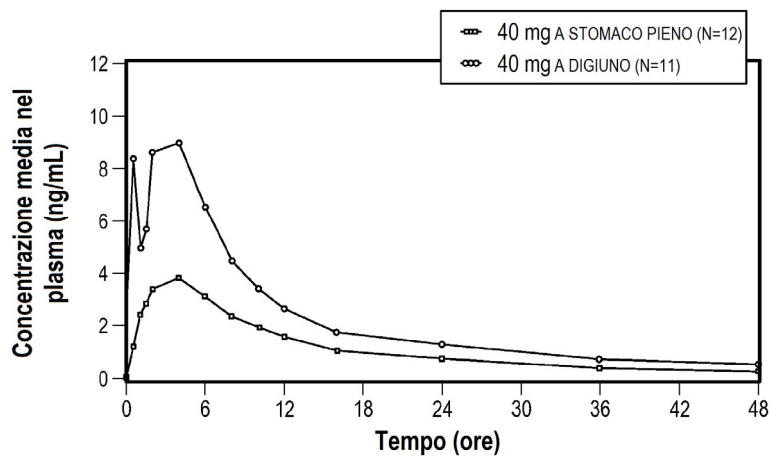


FIG. 26A

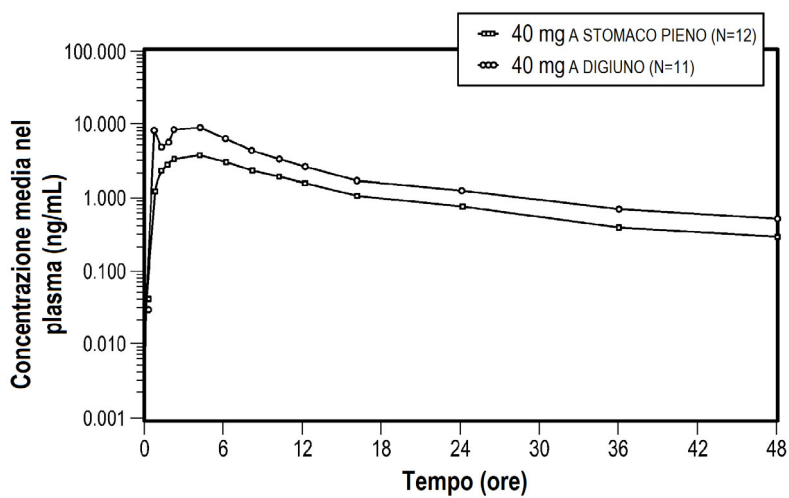
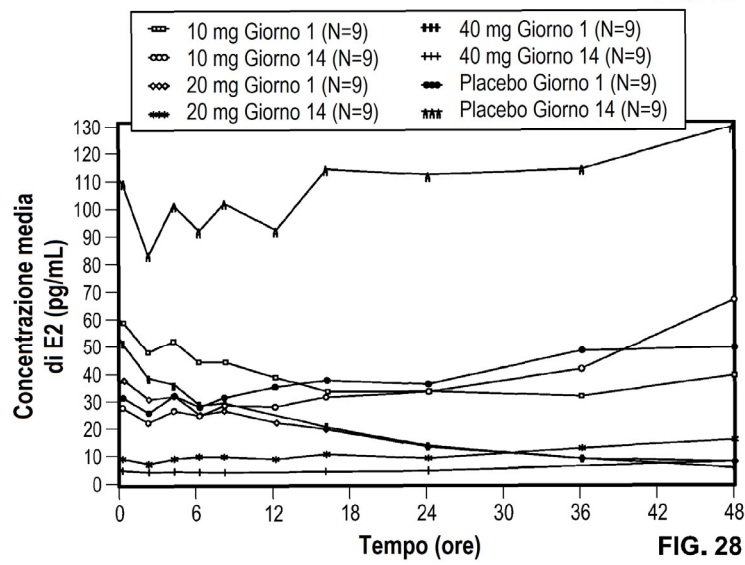
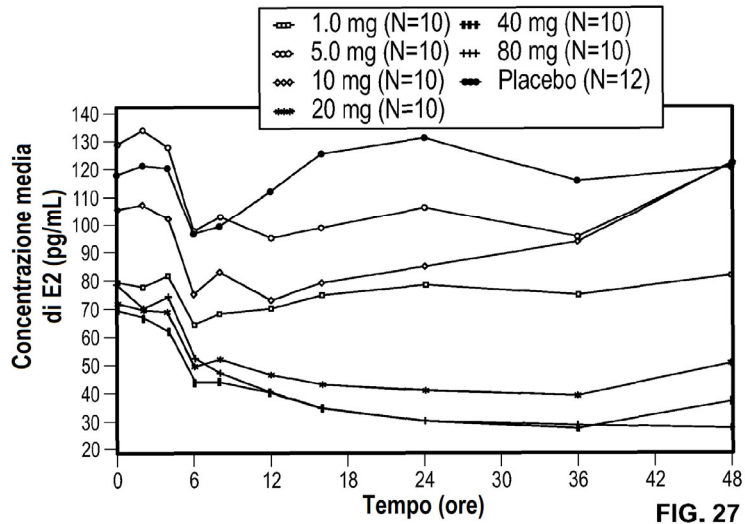
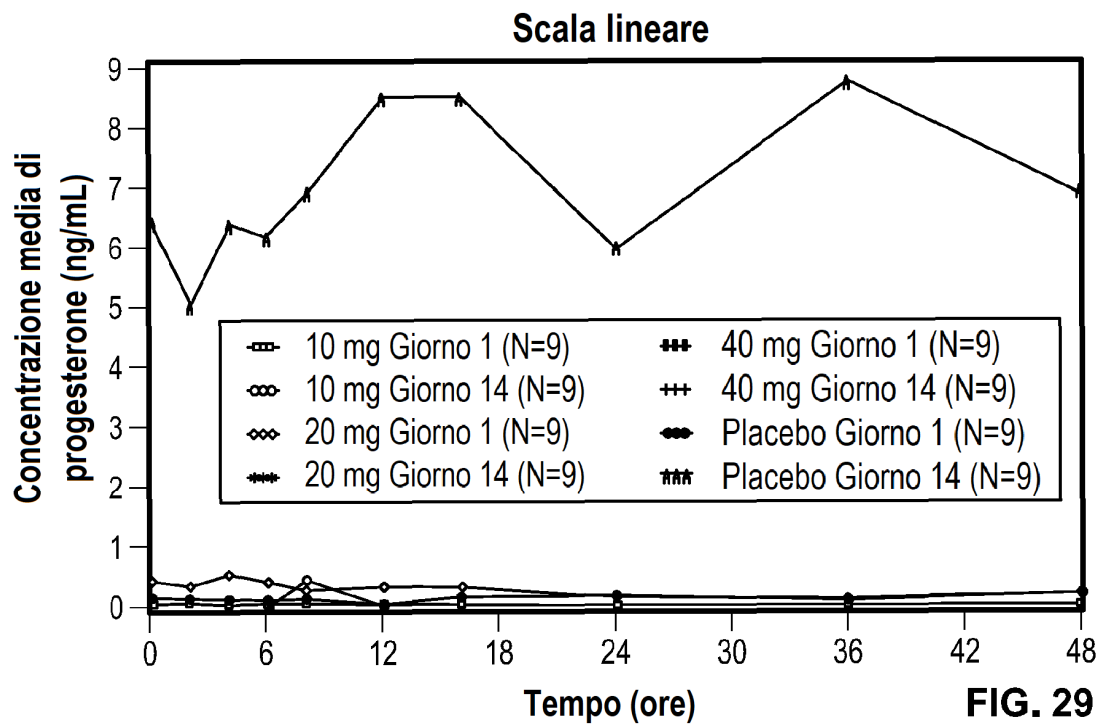


FIG. 26B





	Placebo (N=57)	10 mg (N=48)	20 mg (N=56)	40 mg (N=55)	Totale (N=216)
Età (anni) (N[%])					
20<=-<30	1 (1.8)	1 (2.1)	2 (3.6)	1 (1.8)	5 (2.3)
30<=-<40	12 (21.1)	10 (20.8)	10 (17.9)	16 (29.1)	48 (22.2)
40<=-<50	42 (73.7)	35 (72.9)	41 (73.2)	38 (69.1)	156 (72.2)
50<=-<=Max	2 (3.5)	2 (4.2)	3 (5.4)	0 (0.0)	7 (3.2)
Età (anni)					
N	57	48	56	55	216
Media	42.4	42.7	42.6	41.1	42.2
DS	5.05	4.59	5.32	4.37	4.87
Minimo	29	28	27	28	27
Q1	40.0	40.5	40.0	39.0	40.0
Mediana	43.0	44.0	42.5	42.0	43.0
Q3	46.0	45.5	47.0	44.0	45.5
Massimo	51	51	53	49	53
Altezza (cm) (N[%])					
Min<=-<150	1 (1.8)	5 (10.4)	0 (0.0)	2 (3.6)	8 (3.7)
150<=-<160	29 (50.9)	17 (35.4)	36 (64.3)	24 (43.6)	106 (49.1)
160<=-<170	26 (45.6)	25 (52.1)	20 (35.7)	28 (50.9)	99 (45.8)
170<=-<=Max	1 (1.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (1.4)
Altezza (cm)					
N	57	48	56	55	216
Media	159.5	158.8	157.9	160.1	159.1
DS	4.84	5.77	4.37	5.75	5.22
Minimo	149	146	150	148	146
Q1	156.0	155.5	154.0	157.0	155.0
Mediana	159.0	160.0	158.0	160.0	159.0
Q3	163.0	163.0	162.0	165.0	163.0
Massimo	171	170	165	174	174
Peso (kg) al basale (N[%])					
Min<=-<50	12 (21.1)	4 (8.3)	14 (25.0)	7 (12.7)	37 (17.1)
50<=-<60	17 (29.8)	30 (62.5)	31 (55.4)	32 (58.2)	110 (50.9)
60<=-<70	16 (28.1)	10 (20.8)	10 (17.9)	13 (23.6)	49 (22.7)
70<=-<80	8 (14.0)	4 (8.3)	0 (0.0)	3 (5.5)	15 (6.9)
80<=-<=Max	4 (7.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	5 (2.3)

FIG. 30A

	Placebo (N=57)	10 mg (N=48)	20 mg (N=56)	40 mg (N=55)	Totale (N=216)
Peso (kg) al basale					
N	57	48	56	55	216
Media	60.73	57.85	54.68	57.29	57.65
DS	11.759	7.781	7.660	7.136	9.050
Minimo	44.3	41.4	41.3	43.0	41.3
Q1	50.40	52.90	49.80	52.80	51.55
Mediana	59.20	57.15	53.90	56.00	56.15
Q3	69.60	62.25	58.95	61.60	62.30
Massimo	85.6	77.8	83.0	78.2	85.6
Indice di massa corporea (kg/m ²) al basale (N[%])					
Min<=<18.5	6 (10.5)	1 (2.1)	3 (5.4)	3 (5.5)	13 (6.0)
18.5<=<25.0	30 (52.6)	36 (75.0)	48 (85.7)	41 (74.5)	155 (71.8)
25.0<=<Max	21 (36.8)	11 (22.9)	5 (8.9)	11 (20.0)	48 (22.2)
Indice di massa corporea (kg/m ²) al basale (N[%])					
N	57	48	56	55	216
Media	23.81	22.93	21.90	22.39	22.76
DS	4.243	2.715	2.831	2.806	3.295
Minimo	17.2	17.7	17.4	15.8	15.8
Q1	20.50	21.15	19.95	20.50	20.40
Mediana	22.80	22.55	21.80	21.90	22.20
Q3	26.30	24.20	23.25	23.70	24.40
Massimo	34.9	30.4	33.2	29.4	34.9
Classificazione dell'abitudine al fumo (N[%])					
Mai fumato	39 (68.4)	35 (72.9)	38 (67.9)	38 (69.1)	150 (69.4)
Fumatrice corrente	9 (15.8)	4 (8.3)	9 (16.1)	7 (12.7)	29 (13.4)
Ex-fumatrice	9 (15.8)	9 (18.8)	9 (16.1)	10 (18.2)	37 (17.1)
Esperienza di parto (N[%])					
Sì	30 (52.6)	25 (52.1)	29 (51.8)	20 (36.4)	104 (48.1)
No	27 (47.4)	23 (47.9)	27 (48.2)	35 (63.6)	112 (51.9)
Durata della malattia (anni) (N[%])					
Min<=<=1	21 (36.8)	16 (33.3)	16 (28.6)	21 (38.2)	74 (34.3)
1<<=3	12 (21.1)	9 (18.8)	10 (17.9)	14 (25.5)	45 (20.8)
3<<=5	5 (8.8)	6 (12.5)	8 (14.3)	7 (12.7)	26 (12.0)
5<<=10	11 (19.3)	11 (22.9)	14 (25.0)	9 (16.4)	45 (20.8)
10<<=Max	8 (14.0)	6 (12.5)	8 (14.3)	4 (7.3)	26 (12.0)

FIG. 30B

	Placebo (N=57)	10 mg (N=48)	20 mg (N=56)	40 mg (N=55)	Totale (N=216)
Durata della malattia (anni)					
N	57	48	56	55	216
Media	3.90	4.15	4.90	2.99	3.98
DS	4.347	4.344	4.868	3.523	4.325
Minimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.20	0.50	0.60	0.30	0.40
Mediana	2.30	3.00	3.80	1.50	2.30
Q3	6.20	6.20	8.30	4.50	6.00
Massimo	16.9	19.0	17.1	14.8	19.0
Tipo di fibroma uterino					
Fibroma sottosieroso (N[%])	23 (40.4)	22 (45.8)	25 (44.6)	17 (30.9)	87 (40.3)
Fibroma intramurale (N[%])	42 (73.7)	39 (81.3)	44 (78.6)	45 (81.8)	170 (78.7)
Fibroma sottomucoso (N[%])	12 (21.1)	11 (22.9)	11 (19.6)	11 (20.0)	45 (20.8)
Fibroma cervicale (N[%])	1 (1.8)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (3.6)	5 (2.3)
Fibroma di altro tipo (N[%])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Interrotte tutte le medicazioni per i fibromi uterini (N[%])					
Sì	18 (31.6)	9 (18.8)	21 (37.5)	13 (23.6)	61 (28.2)
No	39 (68.4)	39 (81.3)	35 (62.5)	42 (76.4)	155 (71.8)
Tipo di medicazione per il fibroma uterino					
Agonista di GnRH (N[%])	9 (15.8)	4 (8.3)	13 (23.2)	4 (7.3)	30 (13.9)
Medicina erboristica (N[%])	9 (15.8)	4 (8.3)	6 (10.7)	7 (12.7)	26 (12.0)
Altre medicine per i fibromi uterini (N[%])	5 (8.8)	2 (4.2)	3 (5.4)	5 (9.1)	15 (6.9)
Qualsiasi intervento chirurgico per i fibromi uterini (N[%])					
Sì	5 (8.8)	3 (6.3)	10 (17.9)	2 (3.6)	20 (9.3)
No	52 (91.2)	45 (93.8)	46 (82.1)	53 (96.4)	196 (90.7)
Volume del mioma al basale (cm ³) (N[%])					
Min<=<=28	9 (16.1)	11 (22.9)	14 (25.5)	14 (25.9)	48 (22.5)
28<=<=170	36 (64.3)	25 (52.1)	27 (49.1)	27 (50.0)	115 (54.0)
170<=<=700	11 (19.6)	12 (25.0)	14 (25.5)	11 (20.4)	48 (22.5)
700<=<=Max	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (0.9)
Volume del mioma al basale (cm ³)					
N	56	48	55	54	213
Media	136.13	115.57	118.68	138.00	127.46
DS	159.111	127.396	117.364	199.758	154.112
Minimo	10.1	9.4	8.1	14.5	8.1
Q1	43.55	30.65	27.10	27.20	33.60
Mediana	82.00	61.60	72.10	68.20	69.10
Q3	141.25	170.85	173.60	167.00	160.90
Massimo	688.1	653.8	446.5	1040.1	1040.1

FIG. 30C

	Placebo (N=57)	10 mg (N=48)	20 mg (N=56)	40 mg (N=55)	Totale (N=216)
Volume dell'utero al basale (cm ³) (N[%])					
Min<=<=28	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
28<=<=170	16 (28.6)	16 (33.3)	13 (23.6)	16 (29.6)	61 (28.6)
170<=<=700	32 (57.1)	26 (54.2)	36 (65.5)	30 (55.6)	124 (58.2)
700<=<=Max	8 (14.3)	6 (12.5)	6 (10.9)	8 (14.8)	28 (13.1)
Volume dell'utero al basale (cm ³)					
N	56	48	55	54	213
Media	366.51	322.12	363.33	406.63	365.86
DS	276.607	285.002	304.622	361.814	308.350
Minimo	47.0	37.1	54.5	36.1	36.1
Q1	157.00	161.05	172.70	145.00	160.90
Mediana	262.95	212.00	271.70	290.95	251.70
Q3	482.60	383.75	427.50	557.60	452.80
Massimo	1281.6	1479.1	1577.4	1929.4	1929.4
Punteggio PBAC al basale (N[%])					
120<=<=200	20 (35.1)	23 (47.9)	27 (48.2)	27 (49.1)	97 (44.9)
200<=<=500	27 (47.4)	20 (41.7)	21 (37.5)	26 (47.3)	94 (43.5)
500<=<=Max	10 (17.5)	5 (10.4)	8 (14.3)	2 (3.6)	25 (11.6)
Punteggio PBAC al basale					
N	57	48	56	55	216
Media	327.9	269.4	276.5	259.9	284.3
DS	292.05	160.80	165.89	190.51	211.53
Minimo	120	120	123	120	120
Q1	165.0	139.0	155.0	159.0	156.5
Mediana	232.0	211.0	214.0	219.0	222.5
Q3	351.0	364.5	331.0	302.0	332.5
Massimo	1838	740	735	1378	1838
Punteggio NRS al basale (N[%])					
Min<=<=4	57(100.0)	47 (97.9)	55 (98.2)	55(100.0)	214 (99.1)
4<=<=7	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
7<=<=Max	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Punteggio NRS al basale					
N	57	48	56	55	216
Media	0.80	0.71	0.75	0.60	0.72
DS	0.802	1.130	0.931	0.600	0.874
Minimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.20	0.20	0.15	0.10	0.20
Mediana	0.50	0.35	0.40	0.40	0.40
Q3	1.10	0.80	1.00	0.90	1.00
Massimo	2.9	6.7	4.3	2.6	6.7

FIG. 30D

	Placebo (N=57)	10 mg (N=48)	20 mg (N=56)	40 mg (N=55)	Totale (N=216)
Punteggio UFS-QOL al basale					
Severità dei sintomi (N[%])					
Min<=<=25	32 (56.1)	23 (47.9)	30 (53.6)	28 (50.9)	113 (52.3)
25<=<=50	19 (33.3)	19 (39.6)	25 (44.6)	26 (47.3)	89 (41.2)
50<=<=75	5 (8.8)	6 (12.5)	1 (1.8)	1 (1.8)	13 (6.0)
75<=<=Max	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Severità dei sintomi					
N	57	48	56	55	216
Media	27.64	29.31	25.84	25.29	26.95
DS	17.726	17.291	14.431	13.989	15.875
Minimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	12.50	18.80	15.60	12.50	15.60
Mediana	25.00	28.10	25.00	25.00	25.00
Q3	40.60	39.05	40.60	34.40	40.60
Massimo	81.3	68.8	56.3	53.1	81.3
Grado di preoccupazione (N[%])					
Min<=<=25	42 (73.7)	33 (68.8)	39 (69.6)	42 (76.4)	156 (72.2)
25<=<=50	8 (14.0)	9 (18.8)	14 (25.0)	8 (14.5)	39 (18.1)
50<=<=75	6 (10.5)	4 (8.3)	2 (3.6)	4 (7.3)	16 (7.4)
75<=<=Max	1 (1.8)	2 (4.2)	1 (1.8)	1 (1.8)	5 (2.3)
Grado di preoccupazione					
N	57	48	56	55	216
Media	19.56	22.50	19.11	19.45	20.07
DS	23.362	24.145	18.417	21.119	21.682
Minimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	5.00	5.00	5.00	0.00	5.00
Mediana	10.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Q3	30.00	32.50	30.00	25.00	30.00
Massimo	100.00	95.0	80.0	85.00	100.0
Attività (N[%])					
Min<=<=25	47 (82.5)	44 (91.7)	52 (92.9)	47 (85.5)	190 (88.0)
25<=<=50	7 (12.3)	4 (8.3)	4 (7.1)	7 (12.7)	22 (10.2)
50<=<=75	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
75<=<=Max	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (0.9)

FIG. 30E

TAVOLA XXXIII

	Placebo (N=57)	10 mg (N=48)	20 mg (N=56)	40 mg (N=55)	Totale (N=216)
Attività					
N	57	48	56	55	216
Media	11.03	9.75	8.61	9.49	9.72
DS	17.461	11.522	11.576	14.924	14.122
Minimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Mediana	3.60	5.35	3.60	3.60	3.60
Q3	14.30	17.90	12.50	10.70	14.30
Massimo	82.1	46.4	50.0	78.6	82.1
Energia/umore (N[%])					
Min<=-<=25	45 (78.9)	41 (85.4)	45 (80.4)	46 (83.6)	177 (81.9)
25<=-<=50	5 (8.8)	6 (12.5)	9 (16.1)	6 (10.9)	26 (12.0)
50<=-<=75	5 (8.8)	1 (2.1)	2 (3.6)	2 (3.6)	10 (4.6)
75<=-<=Max	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (1.4)
Energia/umore					
N	57	48	56	55	216
Media	17.73	13.76	13.40	15.26	15.10
DS	22.167	13.219	15.003	18.465	17.675
Minimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	3.60	3.60	0.00	3.60	3.60
Mediana	10.70	8.90	10.70	7.10	7.10
Q3	21.40	21.40	17.90	21.40	21.40
Massimo	100.0	53.6	53.6	78.6	100.0
Controllo (N[%])					
Min<=-<=25	45 (78.9)	41 (85.4)	52 (92.9)	45 (81.8)	183 (84.7)
25<=-<=50	5 (8.8)	7 (14.6)	3 (5.4)	7 (12.7)	22 (10.2)
50<=-<=75	6 (10.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (5.5)	10 (4.6)
75<=-<=Max	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Controllo					
N	57	48	56	55	216
Media	17.63	12.71	10.45	15.18	14.05
DS	21.694	13.247	11.881	18.104	16.938
Minimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	5.00	0.00	5.00	0.00
Mediana	10.00	10.00	5.00	10.00	10.00
Q3	25.00	20.00	15.00	25.00	20.00
Massimo	95.0	50.0	55.0	75.0	95.0
Autoconsapevolezza (N[%])					
Min<=-<=25	47 (82.5)	38 (79.2)	46 (82.1)	38 (69.1)	169 (78.2)
25<=-<=50	6 (10.5)	10 (20.8)	7 (12.5)	14 (25.5)	37 (17.1)
50<=-<=75	3 (5.3)	0 (0.0)	3 (5.4)	1 (1.8)	7 (3.2)
75<=-<=Max	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	3 (1.4)

FIG. 30F

	Placebo (N=57)	10 mg (N=48)	20 mg (N=56)	40 mg (N=55)	Totale (N=216)
Autoconsapevolezza					
N	57	48	56	55	216
Media	13.89	14.76	14.72	18.78	15.54
DS	20.437	15.493	16.739	22.406	19.046
Minimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Mediana	8.30	12.50	8.30	8.30	8.30
Q3	16.70	25.00	25.00	33.30	25.00
Massimo	91.7	50.0	58.3	100.0	100.0
Funzione sessuale (N[%])					
Min<=<=25	45 (78.9)	40 (83.3)	48 (85.7)	42 (76.4)	175 (81.0)
25<=<=50	3 (5.3)	4 (8.3)	7 (12.5)	8 (14.5)	22 (10.2)
50<=<=75	4 (7.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (5.5)	10 (4.6)
75<=<=Max	5 (8.8)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (3.6)	9 (4.2)
Funzione sessuale					
N	57	48	56	55	216
Media	18.42	15.63	12.50	16.82	15.86
DS	30.990	23.843	21.052	25.025	25.495
Minimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Mediana	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q3	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
Massimo	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
HRQL totale (N[%])					
Min<=<=25	45 (78.9)	37 (77.1)	46 (82.1)	44 (80.0)	172 (79.6)
25<=<=50	8 (14.0)	11 (22.9)	10 (17.9)	8 (14.5)	37 (17.1)
50<=<=75	3 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	5 (2.3)
75<=<=Max	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (0.9)
HRQL totale					
N	57	48	56	55	216
Media	16.06	14.35	12.79	15.04	14.57
DS	18.797	11.914	11.510	15.536	14.801
Minimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	3.40	4.75	3.40	6.00	3.85
Mediana	7.80	9.90	9.05	9.50	9.05
Q3	20.70	23.70	18.10	20.70	21.15
Massimo	80.2	41.4	45.7	77.6	80.2
Emoglobina al basale (g/dL) (N[%])					
Min<=<=10	4 (7.0)	0 (0.0)	5 (8.9)	7 (12.7)	16 (7.4)
10<=<=12	23 (40.4)	21 (43.8)	17 (30.4)	18 (32.7)	79 (36.6)
12<=<=Max	30 (52.6)	27 (56.3)	34 (60.7)	30 (54.5)	121 (56.0)

FIG. 30G

	Placebo (N=57)	10 mg (N=48)	20 mg (N=56)	40 mg (N=55)	Totale (N=216)
Emoglobina al basale (g/dL)					
N	57	48	56	55	216
Media	12.11	12.18	12.15	11.99	12.11
DS	1.504	1.159	1.407	1.699	1.456
Minimo	7.5	10.0	9.0	7.7	7.5
Q1	11.10	11.15	11.05	10.70	11.10
Mediana	12.30	12.15	12.30	12.40	12.30
Q3	13.10	12.95	13.20	13.10	13.10
Massimo	14.9	14.7	14.8	15.0	15.0
Ematocrito al basale (%)					
N	57	48	56	55	216
Media	38.36	38.50	38.30	38.06	38.30
DS	3.739	3.128	3.882	4.275	3.775
Minimo	26.6	32.0	28.7	28.2	26.6
Q1	36.00	36.40	35.80	35.40	35.90
Mediana	38.50	38.60	38.75	38.80	38.60
Q3	41.10	41.05	40.65	41.10	41.05
Massimo	45.3	45.2	46.7	45.3	46.7
Ferro nel siero al basale (µg/dL)					
N	57	48	56	55	216
Media	64.0	63.8	62.6	56.5	61.7
DS	45.85	40.05	43.00	34.85	41.06
Minimo	10	11	13	9	9
Q1	27.0	33.5	31.5	28.0	31.0
Mediana	52.0	53.5	52.5	52.0	52.5
Q3	87.0	84.5	83.0	81.0	84.5
Massimo	209	180	208	139	209
Ferritina al basale (ng/mL)					
N	57	48	56	55	216
Media	13.93	13.17	14.79	12.94	13.73
DS	12.463	12.217	11.396	12.384	12.057
Minimo	1.2	2.6	2.1	1.2	1.2
Q1	5.10	4.45	4.20	4.70	4.65
Mediana	10.00	7.65	13.85	9.70	10.00
Q3	18.20	16.90	20.95	16.70	18.35
Massimo	55.6	57.6	47.1	67.4	67.4

FIG. 30H

Statistiche	Placebo (N=57)	10 mg (N=48)	20 mg (N=56)	40 mg (N=55)
N	57	48	55	55
Media	405.2	268.0	126.0	21.3
DS	353.71	276.37	188.55	56.11
Minimo	53	0	0	0
Q1	146.0	80.5	0.0	0.0
Mediana	301.0	180.0	29.0	0.0
Q3	545.0	423.0	185.0	3.0
Massimo	2056	1392	922	235

FIG. 31

Statistiche	Placebo (N=57)	10 mg (N=48)	20 mg (N=56)	40 mg (N=55)
N	57	48	55	55
Media	77.3	-1.4	-153.0	-238.7
DS	255.54	222.94	194.83	203.34
Minimo	-961	-406	-621	-1378
Q1	-42.0	-126.5	-217.0	-295.0
Mediana	64.0	-15.5	-141.0	-190.0
Q3	218.0	105.5	-9.0	-130.0
Massimo	533	652	187	26

FIG. 32

TAVOLA XXXVII

(): Percentuale

		Trattamento	Si	No	Totale
<Volume dell'utero al basale (cm ³)>	Min<=-<=28	Placebo	0 (0.0)	0 (0.0)	0
		10 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0
		20 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0
		40 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	28<=-<=170	Placebo	0 (0.0)	16 (100)	16
		10 mg	5 (31.3)	11 (68.8)	16
		20 mg	4 (30.8)	9 (69.2)	13
		40 mg	12 (75.0)	4 (25.0)	16
	170<=-<=700	Placebo	0 (0.0)	32 (100)	32
		10 mg	4 (15.4)	22 (84.6)	26
		20 mg	18 (50.0)	18 (50.0)	36
		40 mg	26 (86.7)	4 (13.3)	30
	700<=-<=Max	Placebo	0 (0.0)	8 (100)	8
		10 mg	1 (16.7)	5 (83.3)	6
		20 mg	1 (20.0)	4 (80.0)	5
		40 mg	7 (87.5)	1 (12.5)	8

FIG. 33

Visita/ Statistiche	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
	Percentuale		Percentuale		Percentuale		Percentuale	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	56		48		55		54	
Media	136.13		115.57		118.68		138.00	
DS	159.111		127.396		117.364		199.758	
Minimo	10.1		9.4		8.1		14.5	
Q1	43.55		30.65		27.10		27.20	
Mediana	82.00		61.60		72.10		68.20	
Q3	141.25		170.85		173.60		167.00	
Massimo	688.1		653.8		446.5		1040.1	
Settimana 2								
N	56	56	48	48	56	55	55	54
Media	134.42	8.72	116.68	-4.10	98.63	-16.12	109.29	-16.29
DS	140.559	40.964	152.833	31.837	112.118	30.992	132.534	33.769
Minimo	7.9	-76.4	2.1	-89.4	4.0	-71.1	3.5	-79.8
Q1	38.50	-15.10	30.55	-18.05	22.35	-39.90	25.60	-38.30
Mediana	87.65	2.40	64.50	-2.85	53.05	-17.00	55.00	-16.60
Q3	169.55	21.65	129.25	14.50	131.05	6.20	155.90	-3.80
Massimo	554.9	154.7	830.1	115.0	477.9	78.1	581.3	103.4
Settimana 4								
N	56	56	47	47	56	55	55	54
Media	136.44	2.10	90.89	-16.20	101.51	-15.81	100.04	-27.23
DS	159.095	36.518	108.009	24.106	132.419	42.560	139.060	30.949
Minimo	6.9	-67.9	4.8	-75.3	2.5	-81.9	3.3	-80.9
Q1	30.80	-18.15	26.70	-28.80	19.60	-50.60	23.00	-50.40
Mediana	77.90	3.20	54.20	-14.10	46.10	-21.10	45.50	-29.25
Q3	146.15	14.75	93.20	-2.20	119.70	4.80	128.50	-11.70
Massimo	692.4	129.4	521.8	29.9	599.4	98.5	716.0	59.6
Settimana 8								
N	56	55	47	47	54	53	55	54
Media	132.79	7.43	97.47	-17.47	86.34	-27.51	86.01	-37.58
DS	140.825	35.436	117.339	32.559	103.084	34.276	120.639	27.719
Minimo	8.4	-79.4	4.8	-74.7	2.1	-83.1	1.3	-92.5
Q1	41.90	-16.40	22.40	-37.10	16.40	-54.60	19.20	-56.50
Mediana	89.50	4.80	51.40	-19.60	39.20	-25.20	40.60	-35.25
Q3	151.65	22.50	124.20	3.70	117.50	-2.50	103.40	-23.50
Massimo	695.6	99.0	531.2	59.9	413.6	76.0	649.1	35.9
Settimana 12								
N	55	54	47	47	54	53	55	54
Media	128.26	10.19	97.09	-22.63	75.09	-36.69	77.88	-38.59
DS	130.414	47.159	126.578	29.539	89.699	32.631	110.873	34.197
Minimo	11.3	-72.6	2.4	-79.8	1.5	-87.1	2.3	-88.7
Q1	33.50	-17.10	23.80	-41.70	14.20	-64.30	16.50	-61.50
Mediana	86.60	-0.10	44.30	-22.60	33.70	-38.80	45.10	-40.25
Q3	161.10	31.30	119.80	1.60	112.60	-16.00	100.70	-24.60
Massimo	690.8	145.9	626.2	44.3	400.3	51.6	649.9	107.4

FIG. 34

(cm³)

Statistiche	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
	Percentuale		Percentuale		Percentuale		Percentuale	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	56		48		55		54	
Media	366.51		322.12		363.33		406.63	
DS	276.607		285.002		304.622		361.814	
Minimo	47.0		37.1		54.5		36.1	
Q1	157.00		161.05		172.70		145.00	
Mediana	262.95		212.00		271.70		290.95	
Q3	482.60		383.75		427.50		557.60	
Massimo	1281.6		1479.1		1577.4		1929.4	
Settimana 2								
N	56	56	48	48	56	55	55	54
Media	384.88	7.36	305.07	-2.35	294.81	-14.45	293.51	-21.64
DS	313.354	42.244	265.810	25.628	269.990	29.022	288.596	29.350
Minimo	31.7	-64.8	33.0	-50.7	37.7	-64.4	47.2	-86.4
Q1	154.75	-15.80	160.05	-16.60	137.95	-32.00	134.70	-39.10
Mediana	295.70	0.45	203.00	-4.05	208.65	-20.90	204.00	-25.80
Q3	487.25	18.30	340.95	5.15	371.15	-2.20	363.90	-9.50
Massimo	1353.2	220.9	1219.2	96.2	1727.2	127.8	1746.1	92.5
Settimana 4								
N	56	56	47	47	56	55	55	54
Media	381.17	8.98	258.10	-9.69	291.73	-19.50	267.74	-28.05
DS	98.220	46.900	171.703	26.951	327.844	30.159	275.256	33.402
Minimo	44.2	-54.2	21.4	-64.1	20.9	-86.3	35.1	-70.9
Q1	161.70	-17.10	159.50	-32.50	128.10	-40.50	115.30	-49.30
Mediana	298.70	-0.55	220.70	-10.50	208.55	-26.60	175.30	-35.85
Q3	490.15	15.80	284.60	6.50	322.25	-1.20	301.60	-17.60
Massimo	1334.5	238.0	789.5	45.6	1896.3	81.4	1646.8	108.3
Settimana 8								
N	56	55	47	47	54	53	55	54
Media	380.19	4.28	259.64	-10.66	290.93	-23.00	224.91	-37.91
DS	89.302	40.100	190.452	32.130	413.549	33.724	227.442	31.819
Minimo	31.3	-51.5	19.3	-67.6	22.6	-82.1	28.6	-86.3
Q1	165.50	-17.40	153.00	-33.60	111.40	-50.00	94.30	-59.80
Mediana	247.10	0.10	195.10	-8.00	174.60	-24.20	161.30	-43.60
Q3	516.70	15.30	313.50	5.60	311.20	-6.80	271.50	-30.60
Massimo	1341.6	225.7	836.9	78.5	2274.4	60.2	1404.7	85.3
Settimana 12								
N	55	54	47	47	54	53	55	54
Media	379.38	9.75	252.93	-12.10	259.44	-27.70	208.03	-40.90
DS	300.058	57.946	175.064	29.936	322.759	28.787	209.312	37.233
Minimo	47.5	-51.0	40.3	-65.7	21.6	-81.8	26.7	-83.5
Q1	168.40	-27.10	125.60	-34.00	99.20	-49.10	85.40	-62.70
Mediana	248.10	1.20	205.60	-18.60	178.85	-31.30	161.90	-48.85
Q3	498.40	18.10	305.80	6.40	308.00	-10.30	238.50	-36.80
Massimo	1377.9	281.5	695.3	76.9	2155.7	64.3	1207.6	111.6

FIG. 35

(cm³)

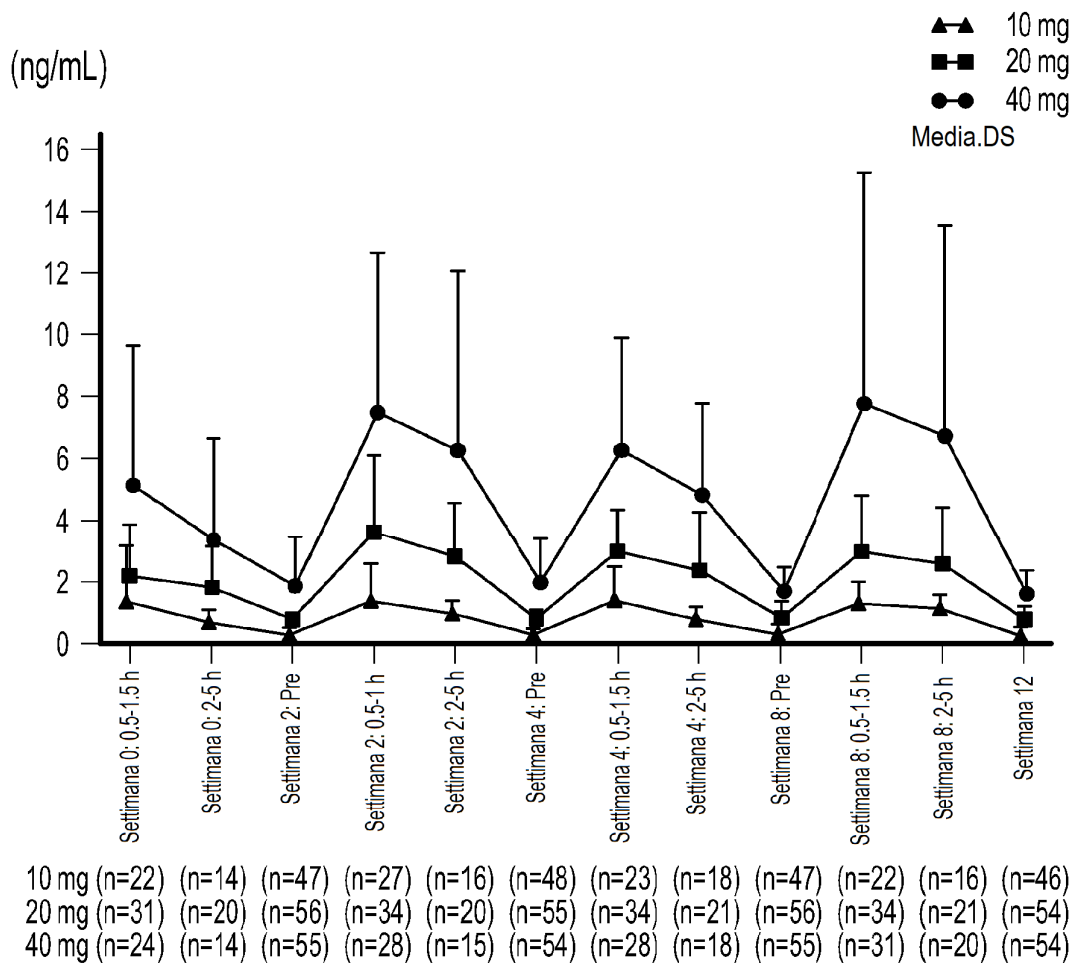


FIG. 36

Visita													
Analita/	Settimana 0:		Settimana 2:		Settimana 4:		Settimana 6:		Settimana 8:		Settimana 12:		
Trattamento	Statistiche	0.5-1.5 h	2-5 h	Pre-dose	0.5-1.5 h	2-5 h	Pre-dose	0.5-1.5 h	2-5 h	Pre-dose	0.5-1.5 h	2-5 h	Settimana 12
(ng/mL)													
10 mg	N	23	15	48	28	17	48	25	19	47	24	18	46
	Media	1.319	0.6589	0.2971	1.365	0.9201	0.3137	1.350	0.8376	1.3588	1.309	1.036	0.3163
	DS	1.7911	0.39447	0.14874	1.1756	0.45834	0.16146	1.0676	0.35916	0.23052	0.69842	0.46983	0.20811
	Minimo	0.00	0.238	0.936	0.229	0.396	0.119	0.330	0.236	0.116	0.527	0.366	0.917
	Q1	0.2510	0.3960	0.1870	0.6580	0.5930	0.2065	0.7550	0.6480	0.1956	0.7230	0.7180	0.180
	Mediana	0.7660	0.4820	0.2605	1.080	0.7640	0.2740	1.130	0.7880	0.2780	1.130	1.025	0.2505
	Q3	1.480	1.100	0.3775	1.365	1.080	0.3810	1.520	1.080	0.4430	1.715	1.220	1.3660
	Massimo	8.27	1.51	0.810	5.51	2.04	0.748	4.99	1.68	1.22	2.91	1.98	1.22
20 mg	N	32	21	56	36	22	55	35	22	54	36	22	54
	Media	2.346	1.855	0.6963	3.488	2.791	0.7609	3.034	2.400	0.8073	3.049	2.580	0.7491
	DS	1.9670	1.2762	0.33665	2.4991	1.7543	0.32471	1.4465	1.7940	0.61029	1.7723	1.8209	0.41487
	Minimo	0.210	0.288	0.00	0.912	0.856	0.264	0.988	0.731	0.273	0.782	0.979	0.0361
	Q1	0.5965	0.9350	0.4685	2.015	1.520	0.5030	1.780	1.440	0.5520	1.825	1.490	0.5090
	Mediana	1.930	1.650	0.6180	2.520	2.295	0.7120	3.070	1.850	0.6230	2.730	1.880	0.6930
	Q3	3.425	2.470	0.8705	4.640	3.350	1.000	4.040	2.750	0.8650	4.115	3.060	0.8810
	Massimo	8.05	4.96	1.82	12.1	6.88	1.69	6.33	7.45	4.23	8.60	7.37	2.66
40 mg	N	25	15	55	30	17	54	31	20	55	32	20	54
	Media	4.985	3.350	1.839	7.334	6.179	1.926	6.145	4.777	1.668	7.588	6.713	1.603
	DS	4.4498	3.1580	1.6126	5.0789	5.4690	1.4695	3.5320	2.7861	0.81689	7.4398	6.0820	0.78773
	Minimo	0.00	0.00	0.00	0.976	1.97	0.00	1.06	1.86	0.00	2.07	0.947	0.00
	Q1	2.600	1.340	1.060	4.420	2.960	1.040	3.110	2.645	1.040	2.930	2.220	1.040
	Mediana	3.780	2.070	1.580	5.805	3.860	1.520	5.480	4.225	1.520	4.965	4.730	1.390
	Q3	7.330	3.970	2.080	10.00	7.430	2.220	8.410	6.415	2.320	8.660	9.405	2.030
	Massimo	20.7	10.9	11.4	22.4	23.8	8.47	16.8	11.9	4.44	36.1	31.0	4.05

FIG. 37

TAVOLA XLII

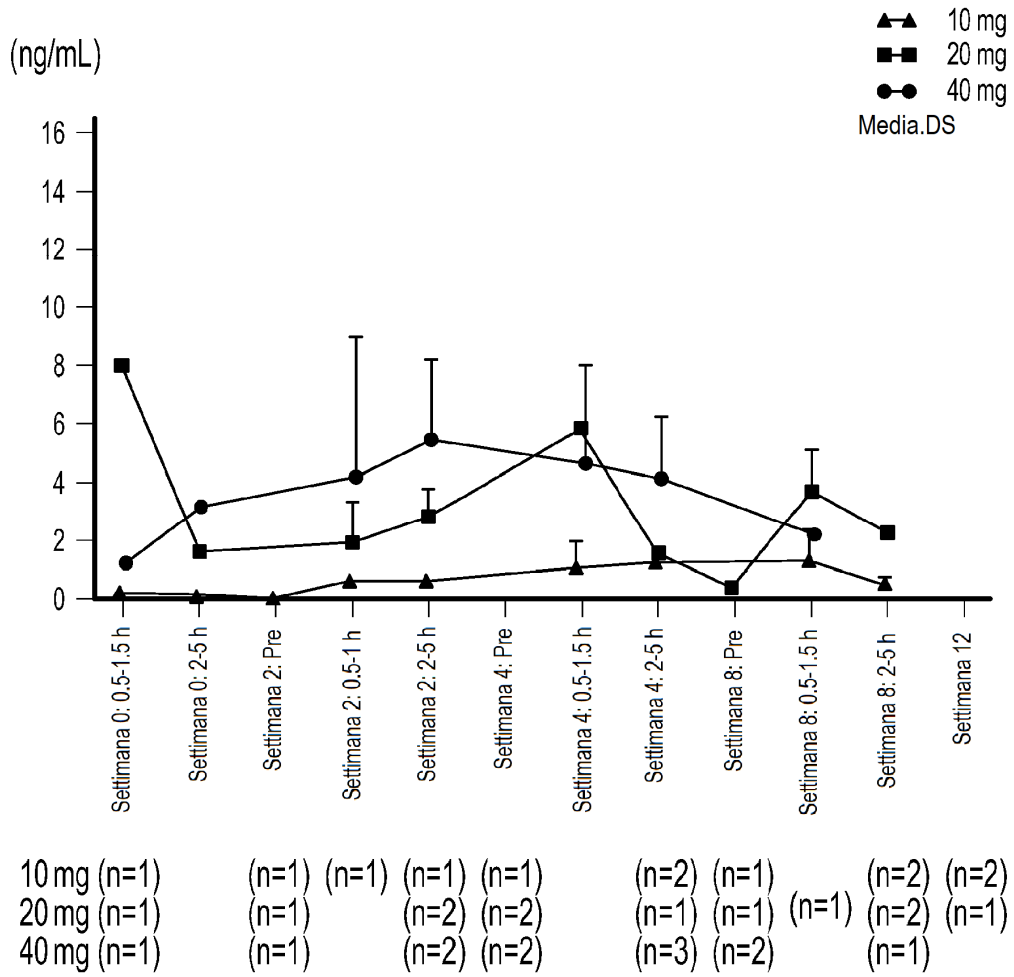


FIG. 38

Visita													
Analita/	Settimana 0:	Settimana 0:	Settimana 2:	Settimana 2:	Settimana 2:	Settimana 4:	Settimana 4:	Settimana 4:	Settimana 8:	Settimana 8:	Settimana 8:	Settimana 12	
Trattamento	Statistiche	0.5-1.5 h	2-5 h	Predose	0.5-1.5 h	2-5 h	Predose	0.5-1.5 h	2-5 h	Predose	0.5-1.5 h	2-5 h	Settimana 12
(ng/mL)													
10 mg N	22	14	47	27	16	48	23	18	47	22	16	46	
Media	1.368	0.6889	0.3014	1.391	0.9327	0.3137	1.371	0.8091	0.3588	1.306	1.089	0.3163	
DS	1.8177	0.39113	0.14726	1.1899	0.47031	0.16146	1.0939	0.34682	0.23052	0.68704	0.46894	0.20811	
Minimo	0.00	0.271	0.0987	0.229	0.396	0.119	0.330	0.236	0.116	0.527	0.366	0.0917	
Q1	0.3660	0.4250	0.1880	0.6460	0.5585	0.2065	0.7550	0.6480	0.1950	0.730	0.7670	0.1870	
Mediana	0.8020	0.4965	0.2610	1.080	0.8140	0.2740	1.130	0.7820	0.2780	1.130	1.075	0.2505	
Q3	1.480	1.100	0.3920	1.380	1.140	0.3810	1.520	0.8770	0.4430	1.690	1.330	0.3660	
Massimo	8.27	1.51	0.810	5.51	2.04	0.748	4.99	1.68	1.22	2.91	1.98	1.22	
20 mg N	31	20	56	34	20	55	34	21	53	34	21	54	
Media	2.162	1.863	0.6963	3.576	2.788	0.7609	2.952	2.435	0.8145	3.010	2.589	0.7491	
DS	1.6966	1.3087	0.33665	2.5338	1.8311	0.32471	1.3827	1.8304	0.61385	1.7997	1.8653	0.41487	
Minimo	0.210	0.288	0.00	0.912	0.856	0.264	0.988	0.731	0.273	0.782	0.979	0.0361	
Q1	0.5770	0.9210	0.4685	2.030	1.510	0.5030	1.780	1.440	0.5560	1.770	1.490	0.5090	
Mediana	1.870	1.510	0.6180	2.520	2.295	0.7120	2.960	1.870	0.6230	2.580	1.760	0.6930	
Q3	3.360	2.645	0.8705	4.650	3.335	1.000	3.820	2.750	0.8650	3.800	3.060	0.8810	
Massimo	6.14	4.96	1.82	12.1	6.88	1.69	6.33	7.45	4.23	8.60	7.37	2.66	
40 mg N	24	14	55	28	15	54	28	18	55	31	20	54	
Media	5.141	3.355	1.839	7.552	6.264	1.926	6.292	4.840	1.668	7.760	6.713	1.603	
DS	4.4751	3.2771	1.6126	5.1144	5.7974	1.4695	3.5866	2.8937	0.81689	7.4981	6.0820	0.78773	
Minimo	0.00	0.00	0.00	1.91	1.97	0.00	2.45	1.86	0.00	2.07	0.947	0.00	
Q1	2.665	1.340	1.060	4.520	2.730	1.040	3.265	2.570	1.040	3.030	2.220	1.040	
Mediana	3.790	1.955	1.580	5.805	3.860	1.520	5.190	4.225	1.520	5.050	4.730	1.390	
Q3	7.435	3.970	2.080	10.10	7.710	2.220	8.530	7.140	2.320	9.710	9.405	2.030	
Massimo	20.7	10.9	11.4	22.4	23.8	8.47	16.8	11.9	4.44	36.1	31.0	4.05	

FIG. 39

Visita													
Analita/	Settimana 0:	Settimana 0:	Settimana 2:	Settimana 2:	Settimana 2:	Settimana 4:	Settimana 4:	Settimana 4:	Settimana 8:	Settimana 8:	Settimana 8:	Settimana 12	
Trattamento	Statistiche	0.5-1.5 h	2-5 h	Predose	0.5-1.5 h	2-5 h	Predose	0.5-1.5 h	2-5 h	Predose	0.5-1.5 h	2-5 h	Settimana 12
(ng/mL)													
10 mg N		1	1	1	1	1	0	2	1	0	2	2	0
Media		0.2510	0.2380	0.09360	0.6700	0.7180		1.109	1.350		1.343	0.6160	
DS								0.94964			1.1420	0.23900	
Minimo		0.251	0.238	0.0936	0.670	0.718		0.437	1.35		0.535	0.447	
Q1		0.2510	0.2380	0.09360	0.6700	0.7180		0.4370	1.350		0.5350	0.4470	
Mediana		0.2510	0.2380	0.09360	0.6700	0.7180		1.109	1.350		1.343	0.6160	
Q3		0.2510	0.2380	0.09360	0.6700	0.7180		1.780	1.350		2.150	0.7850	
Massimo		0.251	0.238	0.0936	0.670	0.718		1.78	1.35		2.15	0.785	
20 mg N		1	1	0	2	2	0	1	1	0	2	2	0
Media		8.050	1.680		1.989	2.820		5.830	1.660	0.4290	3.710	2.370	
DS					1.4022	0.96167					1.4566		
Minimo		8.05	1.68		0.997	2.14		5.83	1.66	0.429	2.68	2.37	
Q1		8.050	1.680		0.9970	2.140		5.830	1.660	0.4290	2.680	2.370	
Mediana		8.050	1.680		1.989	2.820		5.830	1.660	0.4290	3.710	2.370	
Q3		8.050	1.680		2.980	3.500		5.830	1.660	0.4290	4.740	2.370	
Massimo		8.05	1.68		2.98	3.50		5.83	1.66	0.429	4.74	2.37	
40 mg N		1	1	0	2	2	0	3	2	0	1	0	0
Media		1.240	3.280		4.283	5.545		4.770	4.205		2.270		
DS					4.6768	2.6658		3.2133	2.1001				
Minimo		1.24	3.28		0.976	3.66		1.06	2.72		2.27		
Q1		1.240	3.280		0.9760	3.660		1.030	2.720		2.270		
Mediana		1.240	3.280		4.283	5.545		6.580	4.205		2.270		
Q3		1.240	3.280		7.590	7.430		6.670	5.690		2.270		
Massimo		1.24	3.28		7.59	7.43		6.67	5.69		2.27		

FIG. 40

Visita/ Statistiche	Placebo (N=57)	10 mg (N=48)	20 mg (N=56)	40 mg (N=55)
Settimane da 6 a 12				
N	57	48	55	55
Media	0.82	0.61	0.35	0.25
DS	0.989	1.235	0.618	0.542
Minimo	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.20	0.00	0.00	0.00
Mediana	0.40	0.20	0.00	0.00
Q3	1.00	0.60	0.50	0.20
Massimo	3.8	6.5	2.9	2.5
Settimane da 2 a 6				
N	57	48	56	55
Media	0.82	0.67	0.48	0.29
DS	1.045	1.228	0.970	0.564
Minimo	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.10	0.00	0.00	0.00
Mediana	0.40	0.20	0.10	0.00
Q3	1.20	0.95	0.40	0.30
Massimo	3.9	6.5	4.4	2.6
Settimane da 2 a 12				
N	57	48	56	55
Media	0.82	0.63	0.44	0.27
DS	0.992	1.217	0.855	0.535
Minimo	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.10	0.00	0.00	0.00
Mediana	0.40	0.20	0.10	0.00
Q3	0.90	0.65	0.30	0.20
Massimo	3.8	6.5	4.4	2.6

FIG. 41

	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
Visita/ Statistiche	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	27.64		29.31		25.84		25.29	
DS	17.726		17.291		14.431		13.989	
Minimo	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	12.50		18.80		15.60		12.50	
Mediana	25.00		28.10		25.00		25.00	
Q3	40.60		39.05		40.60		34.40	
Massimo	81.3		68.8		56.3		53.1	
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	25.01	-2.64	23.78	-5.53	23.12	-2.73	24.10	-1.19
DS	16.990	14.165	14.736	13765	14.327	13.501	16.141	13.821
Minimo	0.0	-37.5	0.0	-34.4	0.0	-34.4	0.0	-34.4
Q1	12.50	-12.50	10.95	-12.50	10.95	10.95	12.50	-9.30
Mediana	18.80	-3.10	21.60	-6.20	23.45	23.45	18.80	0.00
Q3	34.40	6.20	35.95	3.10	34.40	34.40	31.30	6.20
Massimo	68.8	37.5	59.4	25.0	56.3	56.3	71.9	34.4
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	25.68	-1.67	24.55	-5.25	18.53	-7.00	18.08	-7.21
DS	17.291	12.683	16.105	16.722	13.304	16.747	15.187	14.979
Minimo	0.0	-31.3	0.0	-53.2	0.0	-56.3	0.0	-40.6
Q1	12.50	-6.30	12.50	-12.50	6.30	-21.90	3.10	-18.70
Mediana	25.00	0.00	18.80	-3.10	18.80	-4.70	18.80	-9.40
Q3	34.40	3.20	34.40	3.20	25.00	3.10	28.10	0.00
Massimo	84.4	21.9	65.6	37.5	59.4	31.3	53.1	25.0
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	23.48	-3.58	23.28	-6.51	16.53	-8.97	14.05	-11.25
DS	17.226	13.325	16.053	18.122	14.024	15.530	15.272	17.274
Minimo	0.0	-37.5	0.0	-40.7	0.0	-43.8	0.0	-40.6
Q1	9.40	-12.50	12.50	-21.90	6.30	-21.90	0.00	-25.00
Mediana	21.90	-3.10	21.90	-3.10	12.50	-7.80	9.40	-12.50
Q3	31.30	3.20	31.30	6.30	28.10	0.00	25.00	0.00
Massimo	71.9	31.3	62.5	28.1	50.0	28.1	65.6	43.7

FIG. 42

Visita/ Statistiche	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	16.06		14.35		12.79		15.04	
DS	18.797		11.914		11.510		15.536	
Minimo	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	3.40		4.75		3.40		6.00	
Mediana	7.80		9.90		9.05		9.50	
Q3	20.70		23.70		18.10		2.70	
Massimo	80.2		41.4		45.7		77.6	
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	14.19	-1.88	11.28	-3.07	11.10	-1.69	11.31	-3.73
DS	17.284	10.649	10.342	8.124	13.829	8.087	12.082	9.464
Minimo	0.0	-33.7	0.0	-27.6	0.0	-33.6	0.0	-37.9
Q1	1.70	-5.10	4.30	-7.35	2.60	-5.60	2.60	-6.00
Mediana	6.90	-0.90	7.80	-2.15	6.00	-1.70	6.90	-1.70
Q3	19.00	1.70	16.35	2.55	13.80	1.30	15.50	1.70
Massimo	75.0	28.4	36.2	16.4	67.2	21.5	56.9	21.6
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	13.32	-2.91	13.39	-1.23	9.54	-2.21	11.20	-3.84
DS	18.601	14.795	13.179	9.990	10.904	8.430	12.279	14.719
Minimo	0.0	-78.5	0.0	-16.4	0.0	-33.6	0.0	-68.1
Q1	1.70	-5.15	2.60	-6.90	2.60	-5.20	2.60	-8.60
Mediana	4.30	-2.60	9.50	-0.90	6.90	-1.70	6.90	-3.40
Q3	16.40	0.00	21.60	2.60	12.10	0.90	14.70	1.70
Massimo	74.1	31.9	50.0	37.1	56.0	19.8	53.4	37.9
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	14.19	-2.20	13.01	-1.61	9.63	-2.11	9.52	-5.52
DS	18.797	11.555	13.270	10.586	12.735	10.529	10.885	15.871
Minimo	0.0	-33.6	0.0	-26.7	0.0	-32.7	0.0	-73.3
Q1	1.70	-6.90	3.40	-7.80	1.70	-6.10	1.70	-10.40
Mediana	6.00	-2.60	7.80	-0.90	5.60	-1.70	5.20	-2.60
Q3	20.70	1.70	19.80	1.80	12.90	0.90	13.80	1.80
Massimo	76.7	56.0	56.0	43.0	53.4	35.4	47.4	31.9

FIG. 43

Visita/ Statistiche	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	19.56		22.50		19.11		19.45	
DS	23.362		24.145		18.417		21.119	
Minimo	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	5.00		5.00		5.00		0.00	
Mediana	10.00		15.00		15.00		15.00	
Q3	30.00		32.50		30.00		25.00	
Massimo	100.0		95.0		80.0		85.0	
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	14.30	-5.26	14.48	-8.02	16.16	-2.95	15.18	-4.27
DS	19.398	15.992	17.692	17.587	18.141	12.569	16.100	13.382
Minimo	0.0	-60.0	0.0	-65.0	0.0	-45.0	0.0	-35.0
Q1	0.00	-10.00	0.00	-10.00	0.00	-7.50	0.00	-15.00
Mediana	5.00	0.00	10.00	0.00	10.00	0.00	10.00	0.00
Q3	20.00	0.00	20.00	0.00	22.50	2.50	25.00	5.00
Massimo	75.0	35.0	90.0	25.0	90.0	20.0	60.0	35.0
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	15.89	-3.75	21.17	-1.81	14.44	-3.98	13.64	-5.82
DS	21.786	16.875	25.264	16.662	18.725	19.556	14.828	20.944
Minimo	0.0	-75.0	0.0	-50.0	0.0	-55.0	0.0	-80.0
Q1	0.00	-10.00	0.00	-5.00	0.00	-10.00	0.00	-15.00
Mediana	5.00	-5.00	15.00	0.00	7.50	0.00	10.00	0.00
Q3	25.00	5.00	30.00	5.00	20.00	0.00	20.00	5.00
Massimo	85.0	30.0	95.0	55.0	80.0	55.0	60.0	40.0
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	15.45	-4.27	21.70	-1.28	14.81	-3.61	9.18	-10.27
DS	23.180	12.451	25.158	18.693	21.390	16.963	12.163	22.698
Minimo	0.0	-30.0	0.0	-65.0	0.0	-55.0	0.0	-85.0
Q1	0.00	-10.00	0.00	-5.00	0.00	-15.00	0.00	-20.00
Mediana	0.00	-5.00	15.00	0.00	5.00	0.00	0.00	-5.00
Q3	20.00	0.00	25.00	5.00	25.00	5.00	20.00	0.00
Massimo	85.0	35.0	95.0	45.0	90.0	50.0	40.0	35.0

FIG. 44

	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
Visita/ Statistiche	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	11.03		9.75		8.61		9.49	
DS	17.461		11.522		11.576		14.924	
Minimo	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	0.00		0.00		0.00		0.00	
Mediana	3.60		5.35		3.60		3.60	
Q3	14.30		17.90		12.50		10.70	
Massimo	82.1		46.4		50.0		78.6	
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	10.33	-0.69	7.00	-2.75	7.53	-1.08	6.23	-3.25
DS	15.878	12.302	8.895	9.174	13.953	9.983	10.156	10.011
Minimo	0.0	-46.5	0.0	-32.1	0.0	-46.4	0.0	-35.7
Q1	0.00	-3.60	0.00	-7.10	0.00	-5.35	0.00	-3.60
Mediana	3.60	0.00	3.60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q3	14.30	3.50	10.70	3.55	3.55	1.75	7.10	0.00
Massimo	71.4	42.8	35.7	21.4	21.4	25.0	42.9	21.4
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	10.27	-0.95	9.65	-10.30	6.05	-1.99	5.58	-3.90
DS	18.957	16.973	13730	10.291	11.621	10.300	10.091	15.588
Minimo	0.0	-82.1	0.0	-25.0	0.0	-46.4	0.0	-75.0
Q1	0.00	-7.10	0.00	-3.60	0.00	-7.10	0.00	-3.60
Mediana	0.00	0.00	0.00	0.00	3.60	0.00	0.00	0.00
Q3	10.70	0.00	21.40	0.00	7.10	0.00	7.10	0.00
Massimo	64.3	50.0	53.6	32.2	71.4	28.5	35.7	32.1
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	10.52	-0.85	7.37	-2.59	6.41	-1.59	4.68	-4.81
DS	18.422	13.487	8.698	9.288	12.378	11.269	8.845	15.981
Minimo	0.0	-25.0	0.0	-39.3	0.0	-42.9	0.0	-78.6
Q1	0.00	-7.10	0.00	-7.10	0.00	-3.60	0.00	-7.10
Mediana	0.00	0.00	3.60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q3	10.70	0.00	14.30	3.50	7.10	0.00	3.60	0.00
Massimo	75.0	67.9	28.6	25.0	57.1	39.3	35.7	28.6

FIG. 45

	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
Visita/ Statistiche	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	17.73		13.76		13.40		15.26	
DS	22.167		13.219		15.003		18.465	
Minimo	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	3.60		3.60		0.00		3.60	
Mediana	10.70		8.90		10.70		7.10	
Q3	21.40		21.40		17.90		21.40	
Massimo	100.0		53.6		53.6		78.6	
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	16.50	-1.18	12.13	-1.64	10.84	-2.56	12.40	-2.86
DS	19.171	15.066	12.754	9.381	15.421	9.594	15.510	12.616
Minimo	0.0	-46.4	0.0	-21.5	0.0	-32.1	0.0	-50.0
Q1	3.60	-3.60	3.60	-7.20	0.00	-7.20	0.00	-7.10
Mediana	10.70	0.00	8.90	0.00	3.60	-1.75	7.10	0.00
Q3	25.00	3.60	17.90	3.55	14.30	3.60	17.90	3.60
Massimo	85.7	28.6	60.7	17.9	75.0	21.4	67.9	32.1
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	14.80	-3.06	13.23	-0.75	9.93	-1.98	12.92	-2.34
DS	20.723	19.288	14.963	12.480	12.362	11.139	17.262	19.706
Minimo	0.0	-96.4	0.0	-28.6	0.0	-39.3	0.0	-71.5
Q1	0.00	-7.10	0.00	-7.10	0.00	-7.10	0.00	-7.10
Mediana	3.60	-3.50	7.10	0.00	3.60	0.00	7.10	0.00
Q3	25.00	3.60	21.40	3.50	17.90	3.60	17.90	3.60
Massimo	82.1	35.7	60.7	39.3	46.4	25.0	75.0	57.1
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	15.72	-2.40	12.31	-1.67	9.39	-2.52	9.93	-5.33
DS	21.798	18.736	15.310	12.024	13.672	12.644	13.949	18.597
Minimo	0.0	-60.7	0.0	-32.1	0.0	-35.8	0.0	-71.5
Q1	0.00	-7.20	0.00	-7.10	0.00	-7.20	0.00	-10.70
Mediana	10.70	-3.50	7.10	0.00	3.60	0.00	3.60	-3.60
Q3	21.40	7.10	21.40	3.60	14.30	0.00	14.30	0.00
Massimo	92.9	78.6	64.3	42.9	50.0	42.9	64.3	46.4

FIG. 46

Visita/ Statistiche	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	17.63		12.71		10.45		15.18	
DS	21.694		13.247		11.881		18.104	
Minimo	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	0.00		5.00		0.00		5.00	
Mediana	10.00		10.00		5.00		10.00	
Q3	25.00		20.00		15.00		25.00	
Massimo	95.0		50.0		55.0		75.0	
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	14.30	-3.33	11.98	-0.73	10.98	0.54	10.73	-4.45
DS	21.701	11.739	11.928	10.964	15.475	9.519	14.318	9.985
Minimo	0.0	-30.0	0.0	-20.0	0.0	-20.0	0.0	-45.0
Q1	0.00	-10.00	0.00	-7.50	0.00	-5.00	0.00	-10.00
Mediana	5.00	0.00	10.00	0.00	5.00	0.00	5.00	-5.00
Q3	15.00	0.00	20.00	5.00	12.50	2.50	15.00	0.00
Massimo	100.0	40.0	45.0	40.0	75.0	35.0	70.0	15.0
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	12.95	-4.91	11.17	-1.70	9.07	-0.19	12.64	-2.55
DS	19.135	17.149	12.520	11.716	12.998	10.987	17.765	17.766
Minimo	0.0	-90.0	0.0	-25.0	0.0	-20.0	0.0	-65.0
Q1	0.00	-10.00	5.00	-5.00	0.00	-5.00	0.00	-10.00
Mediana	5.00	0.00	5.00	0.00	5.00	0.00	5.00	0.00
Q3	17.50	0.00	15.00	0.00	15.00	0.00	15.00	0.00
Massimo	85.0	35.0	55.0	45.0	50.0	45.0	80.0	65.0
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	15.27	-2.73	11.17	-1.70	8.24	-1.02	11.09	-4.09
DS	21.909	14.524	14.265	12.652	13.073	11.508	14.773	17.562
Minimo	0.0	-50.0	0.0	-30.0	0.0	-20.0	0.0	-70.0
Q1	0.00	-10.0	0.00	-5.00	0.00	-5.00	0.00	-5.00
Mediana	5.00	0.00	5.00	-5.00	5.00	0.00	5.00	0.00
Q3	25.00	0.00	20.00	0.00	10.00	0.00	15.00	0.00
Massimo	100.0	70.0	55.0	45.0	50.0	45.0	60.0	45.0

FIG. 47

	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
Visita/ Statistiche	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	13.89		14.76		14.72		18.78	
DS	20.437		15.493		16.739		22.046	
Minimo	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	0.00		0.00		0.00		0.00	
Mediana	8.30		12.50		8.30		8.30	
Q3	16.70		25.00		25.00		33.30	
Massimo	91.7		50.0		58.3		100.0	
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	15.93	2.04	11.11	-3.65	11.75	-2.97	10.29	-8.48
DS	25.646	13.097	13.021	10.010	17.027	13.147	11.995	16.553
Minimo	0.0	-25.0	0.0	-41.7	0.0	-33.3	0.0	-66.7
Q1	0.00	0.00	0.00	-8.30	0.00	-8.30	0.00	-16.70
Mediana	0.00	0.00	8.30	0.00	8.30	0.00	8.30	0.00
Q3	25.00	8.30	16.70	0.00	16.70	0.00	16.70	0.00
Massimo	100.0	58.3	41.7	16.7	66.7	33.4	41.7	25.0
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	14.88	0.90	13.29	-1.78	8.48	-5.09	9.85	-8.93
DS	26.007	15.460	15.412	12.758	13.098	11.833	16.129	18.479
Minimo	0.0	-50.0	0.0	-25.0	0.0	-25.0	0.0	-83.3
Q1	0.00	0.00	0.00	-8.40	0.00	-8.40	0.00	-16.60
Mediana	0.00	0.00	8.30	0.00	0.00	-4.15	0.00	0.00
Q3	16.70	0.00	25.00	0.00	16.70	0.00	16.70	0.00
Massimo	100.0	58.3	50.0	33.3	50.0	41.7	66.7	25.0
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	16.21	2.11	14.89	-0.18	10.34	-3.24	9.99	-8.79
DS	25.176	12.746	18.049	14.896	14.199	11.027	15.831	21.060
Minimo	0.0	-25.0	0.0	-41.7	0.0	-25.0	0.0	-83.3
Q1	0.00	0.00	0.00	-8.30	0.00	-8.30	0.00	-25.00
Mediana	8.30	0.00	8.30	0.00	0.00	0.00	8.30	0.00
Q3	25.00	8.30	25.00	8.30	16.70	0.00	8.30	0.00
Massimo	100.0	58.3	83.3	58.3	50.0	33.3	66.7	33.4

FIG. 48

	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
Visita/ Statistiche	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	18.42		15.63		12.50		16.82	
DS	30.990		23.843		21.052		25.025	
Minimo	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	0.00		0.00		0.00		0.00	
Mediana	0.00		0.00		0.00		0.00	
Q3	25.00		25.00		25.00		25.00	
Massimo	100.0		100.0		100.0		100.0	
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	16.23	-2.19	13.80	-1.82	11.16	-1.34	18.64	1.82
DS	30.706	24.677	20.986	16.709	22.320	14.632	26.557	20.330
Minimo	0.0	-100.0	0.0	-37.5	0.0	-50.0	0.0	-62.5
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Mediana	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q3	25.00	0.00	25.00	0.00	12.50	0.00	37.50	0.00
Massimo	100.0	100.0	75.0	50.0	100.0	37.5	100.0	100.0
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	10.94	-7.81	13.30	-2.66	10.88	-0.23	17.27	0.45
DS	25.457	26.281	20.590	20.346	23.797	23.226	25.740	20.828
Minimo	0.0	-100.0	0.0	-62.5	0.0	-50.0	0.0	-75.0
Q1	0.00	-6.25	0.00	-12.5	0.00	0.00	0.00	0.00
Mediana	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q3	0.00	0.00	25.00	0.00	12.50	0.00	25.00	0.00
Massimo	100.0	50.0	75.0	75.0	100.0	100.0	100.0	62.5
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	12.73	-6.15	15.16	-0.80	11.11	0.00	21.14	4.32
DS	26.624	22.932	26.572	22.931	26.115	24.160	31.629	26.045
Minimo	0.0	-100.0	0.0	-62.5	0.0	-50.0	0.0	-50.0
Q1	0.00	0.00	0.00	-12.50	0.00	0.00	0.00	0.00
Mediana	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q3	0.00	0.00	25.00	0.00	12.50	0.00	25.00	12.50
Massimo	100.0	37.5	100.0	75.0	100.0	75.0	100.0	100.0

FIG. 49

Visita/ Statistiche	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
	Settimana 0							
N	57		48		56		55	
Media	12.11		12.18		12.15		11.99	
DS	1.504		1.159		1.407		1.699	
Minimo	7.5		10.0		9.0		7.7	
Q1	11.10		11.15		11.05		10.70	
Mediana	12.30		12.15		12.30		12.40	
Q3	13.10		12.95		13.20		13.10	
Massimo	14.9		14.7		14.8		15.0	
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	12.15	0.03	12.56	0.38	12.79	0.64	12.45	0.47
DS	1.518	0.983	1.191	0.888	1.495	0.946	1.644	0.823
Minimo	8.5	-2.5	9.4	-1.1	9.6	-1.6	8.2	-1.1
Q1	11.00	-0.30	11.90	-0.30	11.75	0.20	11.40	-0.10
Mediana	12.20	0.00	12.50	0.25	13.00	0.20	12.80	0.40
Q3	13.30	0.50	13.40	0.85	13.80	1.20	13.70	1.00
Massimo	14.5	2.9	14.9	3.2	16.0	3.1	15.1	2.9
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	12.33	0.13	12.55	0.34	12.88	0.77	12.81	0.83
DS	1.554	1.174	1.164	0.847	1.379	1.028	1.543	0.974
Minimo	6.5	-4.6	9.7	-1.6	9.2	-1.5	8.8	-0.8
Q1	11.30	-0.55	11.60	-0.30	12.40	0.20	12.10	0.10
Mediana	12.70	0.05	12.50	0.40	13.10	0.65	13.30	0.80
Q3	13.35	0.85	13.40	1.00	13.70	1.20	13.80	1.10
Massimo	15.2	3.6	14.9	2.1	15.8	4.7	15.2	4.4
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	12.42	0.20	12.55	0.35	12.94	0.83	12.91	0.92
DS	1.353	1.003	1.350	1.055	1.225	1.161	1.380	1.183
Minimo	8.6	-2.3	8.08	-2.2	9.3	-2.8	9.4	-1.1
Q1	11.60	-0.40	11.70	-0.20	12.50	0.10	12.30	0.00
Mediana	12.50	0.00	12.80	0.20	13.10	0.70	13.20	0.80
Q3	13.50	0.80	13.30	1.00	13.90	1.50	14.10	1.40
Massimo	15.1	2.7	15.3	2.8	15.6	3.6	15.1	4.8
Follow-up								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	12.04	-0.08	12.15	-0.03	12.52	0.37	12.62	0.63
DS	1.521	1.067	1.232	0.936	1.276	1.318	1.199	1.280
Minimo	7.8	-4.0	8.9	-2.1	8.9	-4.7	9.4	-1.6
Q1	11.00	-0.60	11.45	-0.65	11.75	-0.30	12.10	-0.20
Mediana	12.20	0.00	12.20	-0.05	12.70	0.20	12.90	0.40
Q3	13.20	0.40	13.00	0.40	13.45	1.05	13.60	1.30
Massimo	15.4	2.6	15.1	2.7	14.6	3.7	14.5	5.6

FIG. 50

(g/dL)

Visita/ Statistiche	Placebo (N=19)		10 mg (N=14)		20 mg (N=22)		40 mg (N=12)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	19		14		22		12	
Media	11.45		11.93		12.19		11.48	
DS	1.713		0.934		1.340		2.276	
Minimo	7.5		10.6		9.5		7.7	
Q1	11.00		11.20		11.60		9.85	
Mediana	11.60		11.85		12.30		11.65	
Q3	12.80		12.80		12.70		13.05	
Massimo	14.0		13.9		14.8		15.0	
Settimana 4								
N	19	19	14	14	22	22	12	12
Media	12.06	0.61	13.26	1.34	13.36	1.17	12.56	1.08
DS	1.828	1.058	0.928	0.771	1.221	1.040	2.128	1.161
Minimo	8.5	-2.1	11.4	0.4	11.2	-0.9	8.2	-0.9
Q1	10.60	0.00	12.50	0.40	12.80	0.60	12.05	0.30
Mediana	12.20	0.70	13.30	1.35	13.00	1.05	13.05	1.05
Q3	13.30	1.20	13.80	1.80	14.00	1.40	13.95	2.00
Massimo	14.5	2.9	14.9	3.2	16.0	3.4	15.1	2.9
Settimana 8								
N	18	18	14	14	22	22	12	12
Media	12.87	1.19	13.04	1.11	13.42	1.23	13.12	1.63
DS	1.270	0.953	0.987	0.555	1.199	1.357	1.862	1.418
Minimo	10.6	-0.6	11.5	0.4	11.2	-1.5	8.8	-0.2
Q1	12.20	0.60	12.20	0.80	12.80	0.40	12.70	0.75
Mediana	12.90	1.15	13.15	0.95	13.35	1.20	13.75	1.10
Q3	13.60	1.90	13.60	1.60	14.20	1.80	14.35	2.65
Massimo	15.2	3.6	14.9	2.1	15.8	4.7	14.8	4.4
Settimana 12								
N	18	18	14	14	22	22	12	12
Media	12.66	0.99	12.99	1.06	13.47	1.28	13.28	1.80
DS	1.542	1.002	1.574	1.336	1.048	1.491	1.605	1.684
Minimo	8.6	-0.9	8.8	-2.2	11.1	-2.8	9.4	-0.8
Q1	11.80	0.30	12.40	0.30	13.00	0.40	12.50	0.40
Mediana	12.65	1.10	13.15	1.10	13.45	1.35	13.90	1.85
Q3	13.90	1.50	14.00	2.10	14.10	2.10	14.30	3.00
Massimo	15.1	2.7	15.3	2.8	15.6	3.6	14.9	4.8
Follow-up								
N	19	19	14	14	22	22	12	12
Media	11.77	0.32	12.21	0.29	12.79	0.60	12.74	1.26
DS	1.849	1.488	1.494	1.130	1.342	1.759	1.282	1.991
Minimo	7.8	-4.0	8.9	-2.1	9.2	-4.7	9.5	-1.6
Q1	10.70	-0.40	11.50	-0.40	11.90	0.20	12.35	-0.10
Mediana	12.10	0.60	12.55	0.35	12.95	0.60	13.05	1.25
Q3	13.20	1.30	13.20	0.70	13.90	1.60	13.65	2.30
Massimo	15.4	2.6	14.5	2.7	14.6	3.7	14.0	5.6

Nota: Medicazioni concomitanti con farmaci a base di ferro iniziate prima del basale e in uso al basale.

FIG. 51

	Placebo (N=38)		10 mg (N=34)		20 mg (N=34)		40 mg (N=43)	
Visita/ Statistiche	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	38		34		34		43	
Media	12,44		12,28		12,13		12,13	
DS	1,287		1,238		1,469		1,504	
Minimo	10,6		10,0		9,0		8,6	
Q1	11,20		11,10		10,90		11,10	
Mediana	12,45		12,40		12,40		12,60	
Q3	13,60		13,20		13,30		13,10	
Massimo	14,9		14,7		14,7		14,6	
Settimana 4								
N	38	38	34	34	34	34	43	43
Media	12,19	-0,26	12,26	-0,1	12,42	0,29	12,42	0,30
DS	1,362	0,812	1,176	0,538	1,556	0,701	1,512	0,618
Minimo	8,6	-2,5	9,4	-1,1	9,6	-1,6	8,7	-1,1
Q1	11,00	-0,60	11,70	-0,30	11,20	-0,20	11,40	-0,10
Mediana	12,25	-0,20	12,45	0,00	12,90	0,30	12,80	0,30
Q3	13,30	0,10	12,90	0,30	13,10	0,60	13,70	0,70
Massimo	14,3	2,6	14,6	1,6	15,2	1,9	15,1	1,6
Settimana 8								
N	38	38	33	33	32	32	43	43
Media	12,07	-0,38	12,35	0,02	12,51	0,46	12,73	0,60
DS	1,625	0,905	1,186	0,737	1,389	0,559	1,455	0,674
Minimo	6,5	-4,6	9,7	-1,6	9,2	-0,7	9,3	-0,8
Q1	10,70	-0,70	11,50	-0,30	11,60	0,05	12,00	0,10
Mediana	12,50	-0,30	12,30	-0,20	12,60	0,50	13,10	0,60
Q3	13,20	0,10	13,30	0,50	13,55	0,90	13,70	0,90
Massimo	14,8	1,0	14,4	1,6	14,8	1,4	15,2	2,0
Settimana 12								
N	37	37	33	33	32	32	43	43
Media	12,60	-0,18	12,37	0,05	12,57	0,52	12,80	0,67
DS	1,256	0,756	1,223	0,748	1,217	0,744	1,313	0,879
Minimo	9,8	-2,3	9,6	-1,9	9,3	-1,3	9,5	-1,1
Q1	11,50	-0,50	11,60	-0,30	12,10	0,10	12,10	-0,10
Mediana	12,40	-0,20	12,70	0,00	12,65	0,55	12,90	0,70
Q3	13,30	0,40	13,20	0,50	13,40	0,95	13,90	1,20
Massimo	14,9	1,3	14,7	1,6	14,3	2,2	15,1	2,9
Follow-up								
N	38	38	34	34	34	34	43	43
Media	12,17	-0,27	12,16	-0,15	12,35	0,22	12,58	0,45
DS	1,336	0,725	1,131	0,829	1,220	0,931	1,189	0,961
Minimo	9,5	-2,2	9,9	-1,8	8,9	-1,7	9,4	-1,3
Q1	11,10	-0,60	11,40	-0,70	11,60	-0,30	11,70	-0,20
Mediana	12,25	-0,20	12,10	-0,15	12,55	0,00	12,90	0,30
Q3	13,30	0,10	12,90	0,40	13,30	0,80	13,30	1,20
Massimo	14,7	1,5	15,1	1,9	14,2	2,7	14,5	2,7

Nota: Medicazioni concomitanti con farmaci a base di ferro iniziate prima del basale e in uso al basale.

FIG. 52

Visita/ Statistiche	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	38,36		38,50		38,30		38,06	
DS	3,739		3,128		3,882		4,275	
Minimo	26,6		32,0		28,7		28,2	
Q1	36,00		36,40		35,80		35,40	
Mediana	38,50		38,60		38,75		38,80	
Q3	41,10		41,05		40,65		41,10	
Massimo	45,3		45,2		46,7		45,3	
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	38,31	-0,05	39,48	0,97	40,06	1,76	39,44	1,37
DS	3,985	2,738	3,327	2,346	3,773	2,572	4,012	2,551
Minimo	28,9	-7,2	29,7	-2,9	31,0	-4,1	28,9	-3,5
Q1	35,70	-1,4	38,00	-0,60	37,70	0,35	37,90	-0,60
Mediana	38,50	0,00	38,95	0,80	40,30	1,40	40,10	1,10
Q3	42,10	1,50	42,60	2,25	42,20	2,85	42,00	2,90
Massimo	44,9	8,9	47,3	9,0	47,8	10,9	45,6	9,8
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	38,79	0,22	39,43	0,84	4,39	2,16	40,23	2,17
DS	3,932	3,140	3,154	2,225	3,389	2,874	3,620	2,832
Minimo	23,3	-12,3	31,8	-4,6	29,7	-5,6	32,7	-2,6
Q1	36,60	-1,35	37,30	-0,60	39,20	0,70	38,00	0,10
Mediana	39,25	0,05	39,30	0,70	40,80	2,00	40,90	1,50
Q3	41,15	1,70	41,90	2,30	42,00	3,60	43,10	3,80
Massimo	47,3	10,6	47,0	6,5	48,1	14,1	46,9	12,1
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	39,13	0,51	39,37	0,77	40,54	2,31	40,53	2,46
DS	3,324	2,583	3,639	2,792	3,003	3,522	3,307	3,455
Minimo	29,5	-6,0	29,3	-8,5	32,8	-8,0	33,2	-4,4
Q1	37,00	-1,10	37,60	-0,90	39,30	0,30	38,20	0,40
Mediana	39,50	0,30	39,70	0,80	40,60	2,15	40,80	1,80
Q3	41,20	2,00	41,20	2,60	42,40	3,50	43,20	4,50
Massimo	45,4	9,5	48,2	7,7	49,0	11,5	46,3	12,6
Follow-up								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	38,09	-0,27	38,15	-0,35	39,11	0,81	39,45	1,39
DS	3,625	2,959	3,311	2,391	3,085	3,753	2,923	3,560
Minimo	28,8	-13,0	30,7	-7,1	30,9	-14,4	33,4	-4,6
Q1	36,20	-1,30	36,30	-1,90	37,70	-0,95	37,10	-1,00
Mediana	38,40	0,10	38,20	-0,40	39,25	0,20	40,20	1,00
Q3	40,30	1,00	40,55	0,85	41,15	3,05	40,70	3,30
Massimo	46,1	8,5	45,6	6,0	44,9	11,3	44,3	14,2

FIG. 53

Visita/ Statistiche	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	64.0		63.8		62.6		56.5	
DS	45.85		40.05		43.00		34.85	
Minimo	10		11		13		9	
Q1	27.0		33.5		31.5		28.0	
Mediana	52.0		53.5		52.5		52.0	
Q3	87.0		84.5		83.0		81.0	
Massimo	209		180		208		139	
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	68.1	4.1	72.8	9.0	77.4	14.8	77.6	21.1
DS	55.53	48.48	40.58	44.95	49.74	55.47	44.81	41.36
Minimo	13	-118	18	-113	18	-167	10	-78
Q1	37.0	-16.0	42.5	-3.0	40.0	-5.5	40.0	-4.0
Mediana	50.0	-1.0	66.5	11.0	64.5	13.5	74.0	18.0
Q3	76.0	14.0	93.5	23.5	101.0	41.5	114.0	48.0
Massimo	316	212	204	164	206	176	187	168
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	68.3	3.3	67.3	3.0	84.2	23.2	78.2	21.7
DS	54.24	43.57	34.74	37.99	49.42	45.36	41.91	37.30
Minimo	14	-96	17	-125	17	-94	18	-43
Q1	32.0	-19.5	38.0	-20.0	45.0	-4.0	49.0	-3.0
Mediana	55.0	-1.5	58.0	3.0	82.0	21.5	77.0	15.0
Q3	92.0	23.0	92.0	26.0	107.0	44.0	101.0	47.0
Massimo	311	114	146	76	276	201	185	133
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	68.1	2.3	75.3	11.0	85.7	24.7	82.0	25.5
DS	49.17	57.87	16.94	42.94	44.40	53.53	36.93	44.43
Minimo	11	-190	12	-86	19	-95	15	-70
Q1	27.0	-28.0	35.0	-9.0	58.0	2.0	55.0	3.0
Mediana	65.0	1.0	61.0	11.0	82.5	24.5	78.0	24.0
Q3	88.0	29.0	108.0	39.0	102.0	53.0	103.5	43.0
Massimo	244	186	204	101	260	185	177	143
Follow-up								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	70.4	6.4	68.9	5.1	80.9	18.3	78.8	22.3
DS	49.09	4.82	44.66	49.58	54.16	59.45	43.80	42.49
Minimo	7	-99	14	-141	10	-126	15	-41
Q1	29.0	-1.0	36.5	-13.5	44.0	-805	43.0	-6.0
Mediana	61.0	3.0	63.5	0.0	71.0	16.0	80.0	16.0
Q3	100.0	26.0	92.5	25.5	103.5	41.5	107.0	46.0
Massimo	238	152	251	196	286	211	223	134

FIG. 54

Visita/ Statistiche	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	13.93		13.17		14.79		12.94	
DS	12.463		12.217		11.396		12.384	
Minimo	1.2		2.6		2.1		1.2	
Q1	5.10		4.45		4.20		4.70	
Mediana	10.00		7.65		13.85		9.70	
Q3	18.20		16.90		20.95		16.70	
Massimo	55.6		57.6		47.1		67.4	
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	11.37	-2.56	14.71	1.54	14.77	-0.02	15.15	2.21
DS	9.325	5.106	16.372	9.133	11.536	8.471	15.133	7.042
Minimo	1.7	-26.5	1.7	-16.1	2.2	-26.7	1.1	-21.9
Q1	5.10	-4.20	4.10	-1.80	4.05	-2.75	4.40	-0.50
Mediana	7.50	-1.40	7.60	0.25	12.35	0.20	11.70	0.80
Q3	15.40	0.10	17.05	2.25	19.95	2.30	19.40	5.40
Massimo	42.3	5.6	81.5	38.4	44.8	19.8	73.6	23.5
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	11.37	-2.78	12.43	-0.95	16.34	1.81	18.10	5.16
DS	8.497	8.446	11.117	4.763	15.659	11.703	16.177	8.646
Minimo	1.1	-32.9	2.5	-13.9	2.3	-23.4	2.1	-14.4
Q1	4.75	-4.40	4.10	-1.80	4.00	-2.90	4.90	-0.10
Mediana	8.50	-0.95	9.80	-0.10	14.50	0.10	14.80	2.60
Q3	17.20	0.75	17.90	1.10	23.90	6.00	24.60	8.00
Massimo	35.5	19.7	52.8	13.0	87.9	47.5	72.7	32.4
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	11.01	-3.30	10.81	-2.56	16.03	3.50	21.84	8.91
DS	9.349	7.110	9.489	6.833	14.427	10.229	21.509	13.131
Minimo	1.6	-28.0	2.4	-20.1	1.9	-17.4	1.6	-13.6
Q1	4.20	-7.00	4.00	-6.90	5.20	-1.20	6.20	0.90
Mediana	8.40	-1.40	7.20	-0.40	15.60	1.00	13.40	4.80
Q3	15.50	0.00	15.70	0.30	27.70	8.80	28.30	12.80
Massimo	40.4	22.7	43.4	14.0	61.6	29.0	88.9	54.5
Follow-up								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	11.34	-2.59	10.79	-2.38	17.81	3.02	16.79	3.85
DS	12.785	12.953	9.252	7.432	17.367	14.410	15.048	8.559
Minimo	1.4	-30.9	2.1	-25.8	2.1	-24.6	1.4	-13.8
Q1	3.80	-8.60	4.15	-3.45	5.35	-3.00	5.10	-0.20
Mediana	7.30	-1.30	6.80	-0.20	13.00	0.60	12.00	1.60
Q3	12.70	1.00	15.30	1.50	23.45	5.25	22.20	6.40
Massimo	81.2	76.0	38.7	7.9	83.2	57.6	60.0	35.0

FIG. 55

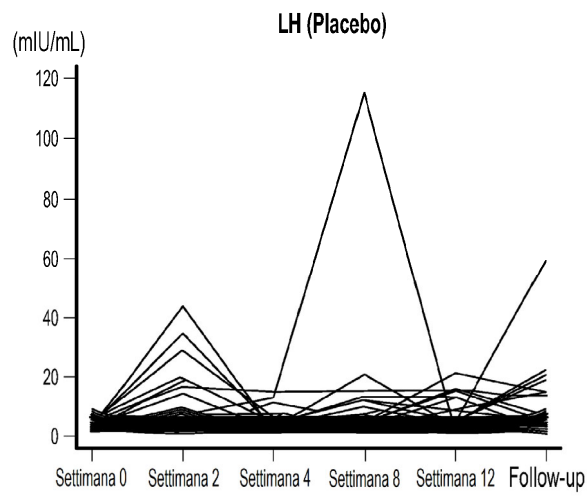


FIG. 56A

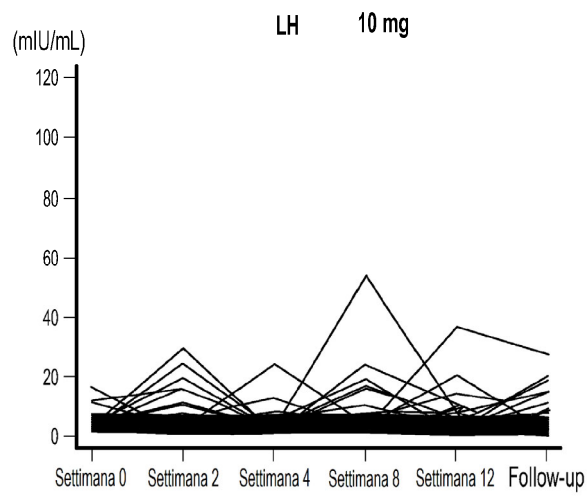


FIG. 56B

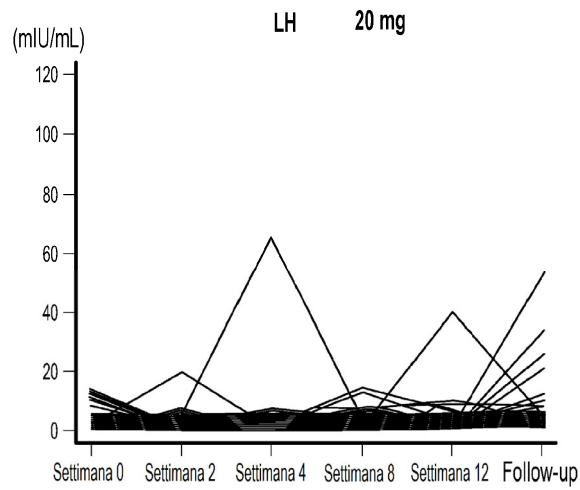


FIG. 56C

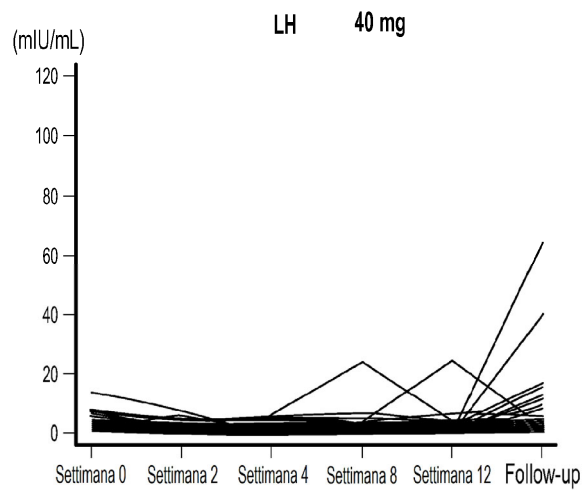


FIG. 56D

	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
Visita/ Statistiche	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	3.675		4.139		4.524		3.762	
DS	1.6512		2.8170		2.9313		2.1693	
Minimo	1.55		0.90		0.00		0.80	
Q1	2.430		2.400		2.640		2.220	
Mediana	3.280		3.480		3.485		3.520	
Q3	4.480		4.930		5.230		4.230	
Massimo	8.82		16.31		13.85		13.91	
Settimana 2								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	6.805	3.130	5.897	1.758	3.029	-1.495	1.467	-2.296
DS	8.1723	8.1934	6.1026	6.8703	2.8767	4.4337	1.7612	2.2667
Minimo	0.63	-6.16	0.44	-15.45	0.15	-12.83	0.00	-7.04
Q1	2.470	-0.820	2.020	-1.625	1.220	-2.875	0.430	-3.630
Mediana	4.530	0.790	3.815	0.990	2.520	-1.005	0.720	-2.610
Q3	7.310	3.780	6.550	3.275	3.725	0.035	1.630	-0.800
Massimo	44.06	41.63	29.22	26.26	19.58	17.39	8.21	4.74
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	4.121	0.446	3.808	-0.332	3.210	-1.314	1.263	-2.499
DS	2.5260	2.1496	3.8253	5.0298	8.6339	9.0577	1.7096	2.7978
Minimo	1.42	-4.20	0.74	-12.77	0.13	-12.43	0.00	-13.64
Q1	2.580	-0.440	1.750	-2.570	0.840	-3.510	0.270	-3.790
Mediana	3.600	0.110	2.565	-0.860	1.750	-1.705	0.550	-2.870
Q3	4.670	0.900	4.810	1.315	2.780	-0.730	1.310	-0.910
Massimo	14.43	9.25	24.28	22.70	65.42	59.73	6.66	4.54

FIG. 57

	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
Visita/ Statistiche	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	6.695	3.063	5.953	1.817	3.091	-1.301	1.555	-2.207
DS	15.2870	14.7377	8.6143	8.9287	2.9400	4.3215	3.3988	3.9825
Minimo	0.95	-4.15	0.79	-13.80	0.11	-12.45	0.00	-13.34
Q1	2.290	-1.040	2.180	-1.250	1.090	-3.030	0.330	-3.610
Mediana	3.565	0.115	3.460	-0.040	2.260	-1.025	0.570	-2.920
Q3	5.585	1.990	5.370	3.270	4.000	1.140	1.120	-1.100
Massimo	115.40	107.39	53.80	47.47	14.17	8.43	24.07	20.62
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	5.308	1.665	5.054	0.918	3.703	-0.690	1.757	-2.005
DS	4.2232	4.4314	5.9127	6.4867	5.5331	6.7558	3.4673	4.1533
Minimo	0.86	-7.15	0.61	-15.05	0.14	-12.90	0.00	-13.04
Q1	2.570	-0.160	1.850	-0.960	1.270	-3.070	0.350	-3.490
Mediana	4.130	0.590	3.550	0.420	2.685	-0.895	0.650	-2.760
Q3	5.750	2.510	5.870	1.920	4.190	1.120	1.850	-1.080
Massimo	21.11	19.05	36.55	29.70	39.99	37.43	24.60	21.96
Follow-up								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	6.630	2.955	5.837	1.697	6.470	1.946	6.806	3.044
DS	8.7266	8.4124	5.7110	5.6417	8.5785	8.0722	9.9265	9.8358
Minimo	0.66	-4.84	0.68	-11.58	1.05	-6.45	1.02	-4.05
Q1	2.750	-0.270	1.965	-1.105	3.045	-1.120	2.770	-0.890
Mediana	4.360	0.670	3.860	0.415	4.255	0.745	3.930	0.570
Q3	5.540	2.600	7.390	1.900	5.340	1.915	6.650	3.330
Massimo	58.98	53.56	27.31	20.46	53.35	51.35	64.34	60.37

FIG. 57 (segue)

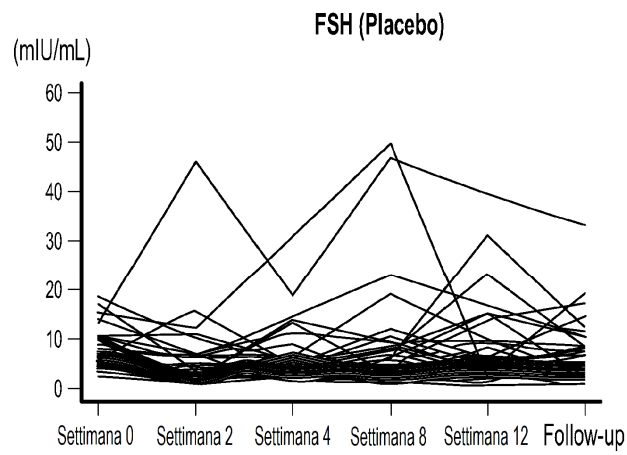


FIG. 58A

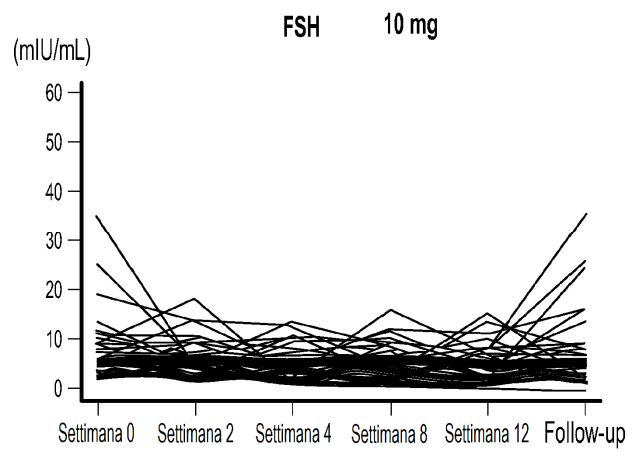


FIG. 58B

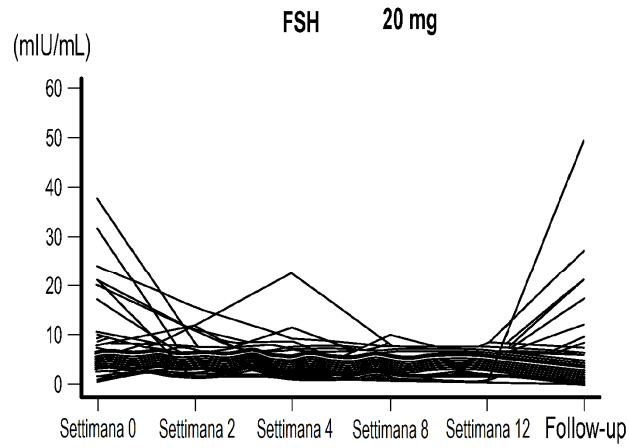


FIG. 58C

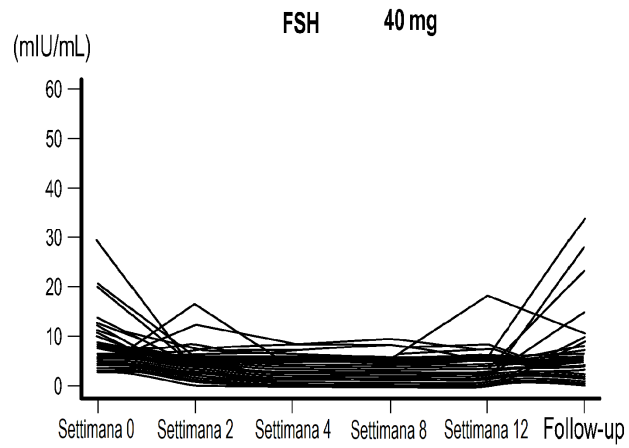


FIG. 58D

Visita/ Statistiche	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	7.645		8.086		8.391		7.760	
DS	3.4048		5.7335		7.1619		4.8656	
Minimo	3.18		2.56		1.49		3.50	
Q1	5.410		5.190		5.005		4.630	
Mediana	6.580		6.645		6.125		6.140	
Q3	8.560		9.000		8.380		8.890	
Massimo	19.09		35.25		38.21		29.85	
Settimana 2								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	5.152	-2.493	6.426	-1.660	6.241	-2.150	4.931	-2.829
DS	6.2489	5.7479	3.4331	6.0057	2.8654	6.8712	2.7708	5.5737
Minimo	1.52	-13.10	1.74	-30.40	2.08	-29.14	1.04	-25.89
Q1	2.750	-4.310	4.215	-2.735	4.295	-2.625	3.370	-4.650
Mediana	3.570	-2.740	5.990	-0.615	5.705	-0.675	4.280	-2.140
Q3	5.240	-1.130	7.860	0.935	7.465	0.900	6.290	-0.200
Massimo	46.40	32.79	18.57	8.81	16.18	9.15	17.08	13.52
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	6.349	-1.296	5.613	-2.474	5.115	-3.276	3.837	-3.923
DS	4.7191	4.391	3.1100	5.7228	3.3136	7.4297	2.1475	4.9573
Minimo	1.69	-13.47	1.24	-32.70	1.72	-30.39	0.62	-26.61
Q1	4.020	-3.480	2.940	-4.635	3.075	-4.440	1.970	-5.450
Mediana	5.280	-1.140	5.225	-0.765	4.660	-1.420	3.710	-2.960
Q3	6.780	0.010	7.125	0.640	5.910	0.165	5.660	-1.240
Massimo	31.55	15.78	14.11	3.97	23.22	14.59	9.27	3.85
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	7.447	-0.241	6.241	-1.885	5.098	-3.423	3.631	-4.130
DS	8.9223	7.8464	3.0392	6.7324	2.2181	7.8873	2.1796	4.6422
Minimo	1.39	-12.86	1.54	-33.43	1.26	-36.40	0.71	-25.62
Q1	3.555	-3.060	4.160	-2.430	3.070	-4.490	1.910	-5.800
Mediana	5.080	-1.620	6.150	-0.180	4.840	-0.875	3.210	-3.200
Q3	7.745	0.495	7.720	1.340	6.890	0.920	4.930	-1.570
Massimo	49.96	34.19	16.31	8.54	10.62	4.76	10.09	3.28
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	6.999	-0.660	6.065	-2.061	5.526	-2.995	3.970	-3.790
DS	6.8985	5.4495	3.1520	6.2541	2.0815	7.7752	3.0045	5.0147
Minimo	1.01	-13.01	1.24	-33.05	1.24	-30.90	0.68	-25.77
Q1	3.420	-3.120	3.020	-3.370	4.270	-3.730	2.020	-5.900
Mediana	5.140	-1.040	6.200	-1.060	5.710	-0.720	2.950	-3.180
Q3	6.770	0.370	7.580	1.540	7.360	1.190	6.090	-1.680
Massimo	39.76	26.15	15.70	5.47	9.02	4.34	18.77	12.78

FIG. 59

5

Follow-up								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	6.445	-1.200	6.940	-1.146	6.733	-1.659	5.669	-2.091
DS	5.2518	4.7664	6.8303	7.4756	7.8938	8.1339	6.4089	7.0762
Minimo	1.46	-11.15	0.00	-28.49	0.76	-34.32	1.21	-15.50
Q1	3.720	-3.050	2.810	-3.535	2.460	-4.230	2.260	-4.040
Mediana	5.030	-1.500	5.365	-1.035	4.830	-1.540	3.890	-2.550
Q3	7.190	-0.060	7.270	1.165	6.930	1.460	6.090	-1.130
Massimo	33.67	20.06	35.76	23.38	49.80	21.70	34.36	30.80

FIG. 59 (segue)

(mIU/mL)

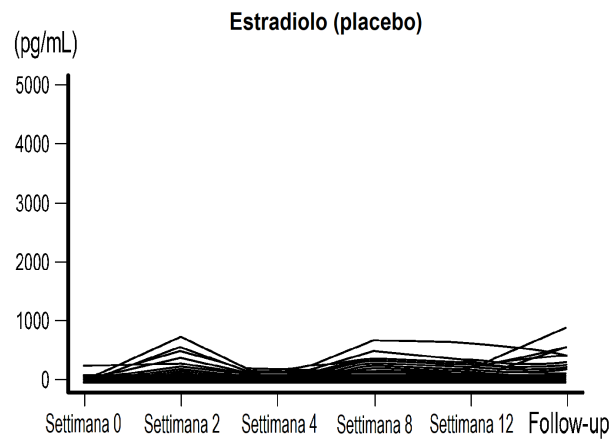


FIG. 60A

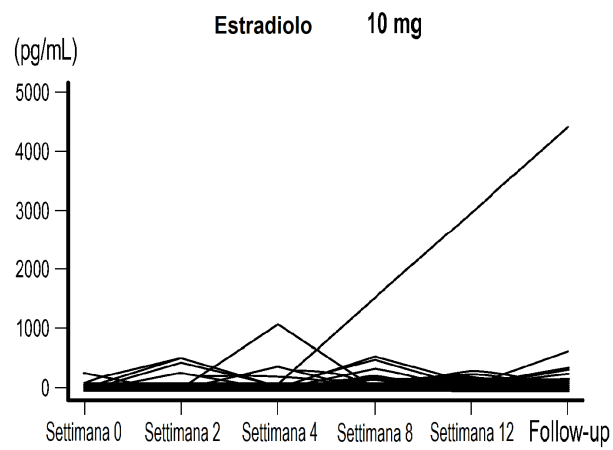


FIG. 60B

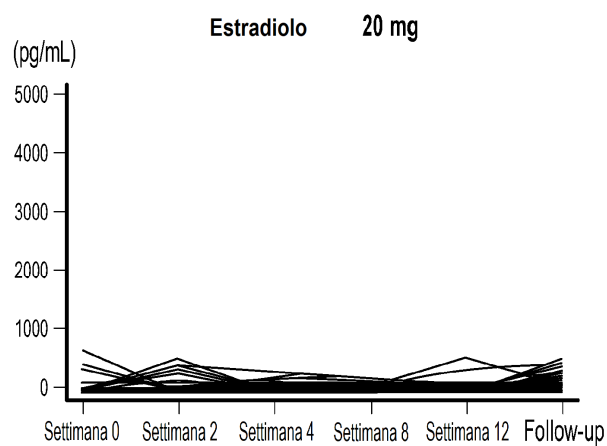


FIG. 60C

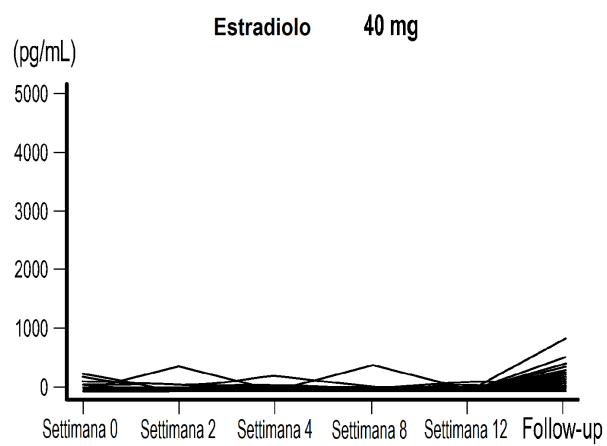


FIG. 60D

	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
Visita/ Statistiche	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	52.7		65.3		74.6		55.1	
DS	41.84		54.56		118.12		50.95	
Minimo	0		0		0		0	
Q1	31.0		31.0		28.0		31.0	
Mediana	41.0		46.5		44.0		40.0	
Q3	71.0		83.5		65.6		59.0	
Massimo	275		284		684		294	
Settimana 2								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	186.1	133.4	121.9	56.5	80.8	6.1	20.4	-34.7
DS	135.66	132.49	136.59	147.12	135.31	182.94	59.46	75.91
Minimo	18	0	0	-214	0	-667	0	-294
Q1	95.0	54.0	29.5	-13.0	0.0	-38.5	0.0	-47.0
Mediana	142.0	104.0	82.5	11.0	25.0	-14.5	0.0	-34.0
Q3	223.0	168.0	138.5	85.5	58.0	13.5	19.0	-21.0
Massimo	781	743	571	515	544	522	407	369
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	77.8	25.1	94.7	29.3	45.8	-28.8	11.3	-43.8
DS	60.29	61.02	173.48	181.53	65.44	128.50	37.39	58.25
Minimo	0	-199	0	-222	0	-656	0	-294
Q1	37.0	-7.0	22.5	-42.5	0.0	-42.0	0.0	-55.0
Mediana	55.0	13.0	58.0	-9.0	23.5	-15.0	0.0	-35.0
Q3	102.0	67.0	91.0	39.0	66.0	11.5	0.0	-124.0
Massimo	242	170	1120	1054	317	265	246	141
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	149.3	97.0	94.9	28.8	46.7	-23.0	13.9	-41.2
DS	149.27	148.04	122.88	128.25	61.63	117.98	59.56	78.67
Minimo	0	-119	0	-211	0	-594	0	-294
Q1	42.5	4.5	23.0	-26.0	0.0	-45.0	0.0	-55.0
Mediana	91.5	37.5	52.0	-1.0	16.0	-23.0	0.0	-38.0
Q3	196.0	136.5	107.0	48.0	83.0	21.0	0.0	-23.0
Massimo	721	636	576	544	221	159	433	391
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	145.2	92.5	77.5	11.4	40.6	-29.1	8.8	-46.3
DS	138.53	131.74	78.01	92.41	92.80	148.74	25.37	55.53
Minimo	0	-179	0	-203	0	-684	0	-294
Q1	43.0	6.0	25.0	-42.0	0.0	-45.0	0.0	-55.0
Mediana	110.0	59.0	57.0	0.0	13.0	-18.5	0.0	-35.0
Q3	228.0	167.0	103.0	54.0	54.0	1.0	0.0	-24.0
Massimo	681	596	344	278	576	506	153	74

FIG. 61

5

Follow-up								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	164.7	112.1	220.4	155.1	145.6	71.0	190.8	135.7
DS	175.65	162.49	630.74	637.63	129.08	172.34	152.81	164.12
Minimo	0	-70	12	-170	0	-535	0	-174
Q1	53.0	16.0	48.0	-6.0	45.5	-11.0	87.0	18.0
Mediana	106.0	69.0	110.5	23.5	115.0	45.0	168.0	121.0
Q3	187.0	149.0	178.0	134.5	200.0	153.5	265.0	221.0
Massimo	937	891	4420	4392	539	512	872	828

FIG. 61 (segue)

(pg/mL)

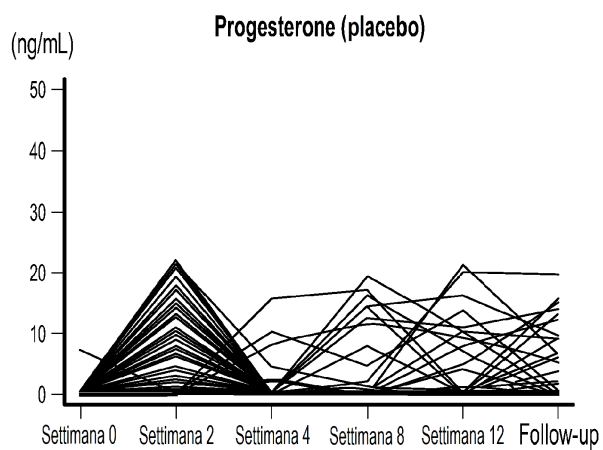


FIG. 62A

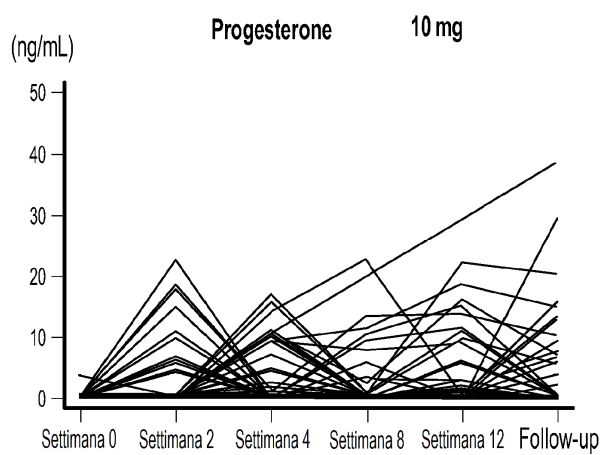


FIG. 62B

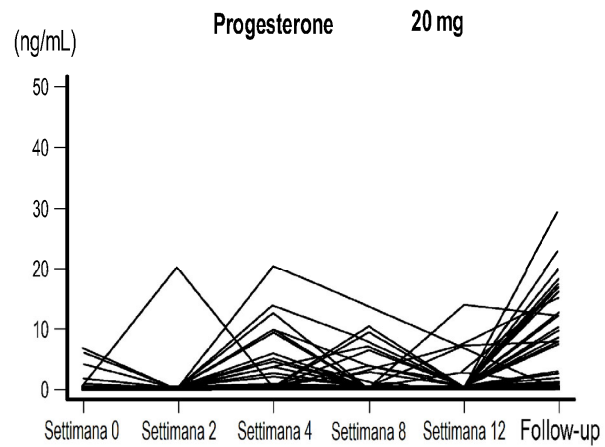


FIG. 62C

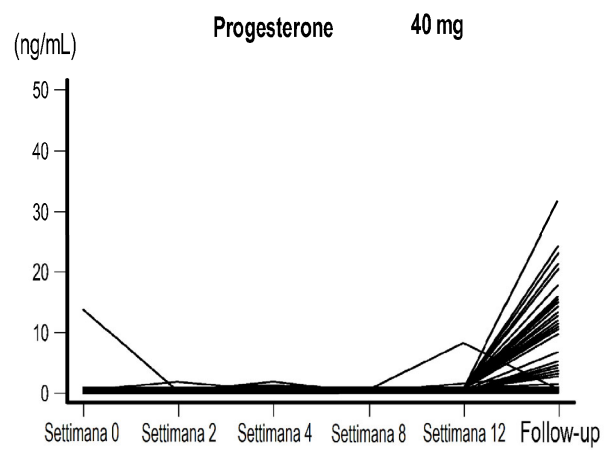


FIG. 62D

Visita/ Statistiche	Placebo (N=57)		10 mg (N=48)		20 mg (N=56)		40 mg (N=55)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 0								
N	57		48		56		55	
Media	0.418		0.335		0.644		0.571	
DS	0.9331		0.5285		1.2669		1.8142	
Minimo	0.00		0.00		0.00		0.08	
Q1	0.210		0.140		0.220		0.190	
Mediana	0.290		0.270		0.325		0.300	
Q3	0.380		0.400		0.425		0.390	
Massimo	7.26		3.79		6.75		13.70	
Settimana 2								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	8.354	7.937	2.796	2.461	0.598	-0.046	0.299	-0.271
DS	6.9286	7.1320	5.5397	5.5927	2.6713	2.9958	0.2706	1.8091
Minimo	0.16	6.99	0.00	-3.38	0.00	-6.53	0.06	-13.32
Q1	1.400	1.270	0.185	-0.035	0.140	-0.170	0.160	-0.110
Mediana	7.740	7.400	0.315	0.040	0.235	-0.070	0.230	-0.050
Q3	13.300	12.930	0.660	0.265	0.315	-0.010	0.350	0.030
Massimo	22.20	21.93	22.80	22.72	20.20	19.88	1.77	1.22
Settimana 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	1.057	0.639	3.449	3.114	2.292	1.648	0.320	-0.251
DS	2.7048	2.5000	4.9653	4.8588	4.1845	4.2533	0.3146	1.8377
Minimo	0.00	-0.19	0.00	-0.23	0.00	-6.57	0.00	-13.39
Q1	0.150	-0.070	0.180	-0.025	0.190	-0.140	0.170	-0.130
Mediana	0.320	-0.010	0.440	0.080	0.270	-0.045	0.240	-0.050
Q3	0.490	0.170	6.130	5.915	2.510	1.715	0.350	0.010
Massimo	15.90	15.58	17.10	16.70	20.40	19.95	1.83	1.75
Settimana 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Media	2.480	2.0159	2.277	1.943	1.303	0.647	0.245	-0.326
DS	5.1106	4.9623	4.5311	4.5186	2.5023	2.8018	0.1421	1.7990
Minimo	0.00	-0.28	0.00	-1.10	0.00	-6.54	0.04	-13.38
Q1	0.180	-0.080	0.190	-0.020	0.160	-0.160	0.150	-0.140
Mediana	0.300	-0.010	0.360	0.040	0.250	-0.035	0.220	-0.060
Q3	1.035	0.605	1.300	0.710	0.380	0.060	0.320	-0.010
Massimo	19.60	19.27	22.90	22.39	10.40	9.98	0.77	0.11
Settimana 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Media	2.793	2.367	3.430	3.096	0.862	0.206	0.432	-0.139
DS	5.2660	5.1833	5.7878	5.6113	2.3095	2.0388	1.1059	0.7549
Minimo	0.07	-0.33	0.04	-0.31	0.00	-6.56	0.00	-5.39
Q1	0.230	-0.040	0.130	-0.040	0.140	-0.180	0.160	-0.120
Mediana	0.360	0.050	0.410	0.080	0.250	-0.090	0.250	-0.060
Q3	1.170	0.910	3.170	3.010	0.370	0.040	0.350	0.020
Massimo	21.30	21.05	22.30	21.80	13.90	7.73	8.31	1.21

FIG. 63

Follow-up								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Media	3.011	2.594	4.970	4.636	5.566	4.922	9.207	8.636
DS	4.9158	4.9385	8.1503	8.1333	7.4073	7.5263	8.1727	8.6304
Minimo	0,06	-1,78	0,08	-0,30	0,00	-3,91	0,09	-13,13
Q1	0,270	-0,040	0,230	0,000	0,310	-0,025	1,240	0,900
Mediana	0,500	0,070	0,450	0,170	1,115	0,520	9,590	8,890
Q3	2,430	1,980	7,010	6,330	10,095	8,855	15,000	14,610
Massimo	19,80	19,46	38,70	38,33	29,20	28,83	31,70	31,52

(ng/mL)

FIG. 63 (segue)

	Placebo (N=57)	10 mg (N=48)	20 mg (N=56)	40 mg (N=55)
Durata del recupero delle mestruazioni (giorni)				
N	57	47	55	52
Media	18,6	19,8	31,0	36,4
DS	8,75	9,26	17,65	7,63
Minimo	1	3	5	6
Mediana	19,0	22,0	28,0	37,0
Massimo	52	40	113	54

FIG. 64

Medicazione del trial clinico	
1. Hai assunto la tua dose di trattamento di studio <u>oggi</u> ?	
<input type="checkbox"/> Sì	Se sì, fornire Data: gg - MMM - aaaa Orario: HH:MM [AM/PM]
<input type="checkbox"/> No	
2. Hai assunto la tua dose di trattamento di studio <u>a stomaco vuoto</u> ? (ovvero almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto)	
<input type="checkbox"/> Sì	
<input type="checkbox"/> No	

FIG. 65A

Sanguinamento mestruale

1. Hai sperimentato un qualunque sanguinamento mestruale **oggi**?

Sì (questa risposta comprende sia lo spotting che il sanguinamento)
[Opzione Q2 – Classificare il sanguinamento e lo spotting in categorie separate]

No

2. Hai utilizzato un prodotto mestruale **oggi**? (ovvero assorbenti, tamponi, salvaslip)?

Sì

No

FIG. 65B

Uso di medicazioni (analgesici) e integratori per il dolore

1. Hai assunto una qualunque medicazione **oggi** per trattare il dolore causato dai fibromi uterini?

Sì

Nome della medicazione _____ (generico o denominazione commerciale)

[Quantità totale della medicazione _____]

No

2. Hai assunto la tua compressa di calcio/vitamina D?

Sì

No

FIG. 65C

Le seguenti domande indagano l'effetto dei tuoi problemi di salute sulla tua capacità di lavorare e svolgere attività regolari. Con problemi di salute, intendiamo qualsiasi problema o sintomo fisico o emotivo. *Completare gli spazi vuoti o cerchiare un numero come da indicazioni.*

1. Sei attualmente impiegata (lavoro retribuito)? _____ NO _____ SÌ
Se NO, mettere una spunta su "NO" e saltare alla domanda 6.

Le prossime domande riguardano gli **ultimi sette giorni**, ad esclusione di oggi.

2. Negli ultimi sette giorni, per quante ore ti sei assentata dal lavoro a causa dei tuo problemi di salute? Includere le ore saltate perché in malattia, le volte in cui sei arrivata in ritardo, sei uscita in anticipo, ecc. a causa dei tuoi problemi di salute. Non includere le assenze legate alla partecipazione a questo studio.

_____ ORE

3. Negli ultimi sette giorni, per quante ore ti sei assentata dal lavoro a causa di qualsiasi altro motivo, ad esempio festività, ferie, tempo dedicato alla partecipazione a questo studio?

_____ ORE

4. Negli ultimi sette giorni, quante sono state le tue ore di lavoro effettivo?

_____ ORE (se "0", saltare alla domanda 6.)

FIG. 66A

5. Negli ultimi sette giorni, in quale misura i tuoi problemi di salute hanno condizionato la tua produttività mentre eri al lavoro? Pensa ai giorni in cui sei stata limitata in termini di mole o tipo di lavoro in grado di svolgere, ai giorni in cui hai reso meno di quanto desideravi, o ai giorni in cui non sei stata in grado di svolgere il tuo lavoro con la solita cura. Se i problemi di salute hanno condizionato il tuo lavoro solo in piccola parte, scegliere un numero basso. Scegliere un numero alto se i problemi di salute hanno pesantemente condizionato il tuo lavoro.

I problemi di salute non hanno avuto effetti sul mio lavoro	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	I problemi di salute mi hanno completamente impedito di lavorare
CERCHIARE UN NUMERO		

6. Negli ultimi sette giorni, in quale misura i tuoi problemi di salute hanno condizionato la tua capacità di svolgere le tue attività regolari quotidiane tralasciando il lavoro? Con attività regolari, intendiamo le tue attività abituali, come il lavoro domestico, lo shopping, la cura dei figli, l'esercizio, lo studio, ecc. Pensa alle volte in cui sei stata limitata in termini di quantità o tipo di attività in grado di svolgere, e alle volte in cui hai reso meno di quanto desideravi. Se i problemi di salute hanno condizionato le tue attività solo in piccola parte, scegliere un numero basso. Scegliere un numero alto se i problemi di salute hanno pesantemente condizionato le tue attività.

I problemi di salute non hanno avuto effetti sulle mie attività quotidiane.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	I problemi di salute mi hanno completamente impedito di svolgere le mie attività quotidiane
CERCHIARE UN NUMERO		

FIG. 66B

Vorremmo capire se ci sono stati cambiamenti nei sintomi dei fibromi uterini da quando hai iniziato ad assumere il trattamento di studio.

Rispondere alle seguenti domande.

1. Hai sperimentato cambiamenti nei sintomi dei fibromi uterini da quando hai iniziato ad assumere il trattamento di studio? Indicare se ci sono stati cambiamenti nei sintomi scegliendo una delle seguenti opzioni:
 - Sono peggiorati (**passare alla domanda 2**)
 - Sono rimasti circa gli stessi
 - Sono migliorati (**passare alla domanda 3**)

2. Secondo te, quanto sono peggiorati i sintomi dei fibromi uterini da quando hai iniziato ad assumere il trattamento di studio? Scegliere una delle opzioni sottostanti:
 - Circa gli stessi, peggiorati quasi per niente
 - Un po' peggio
 - Leggermente peggiorati
 - Moderatamente peggiorati
 - Notevolmente peggiorati
 - Enormemente peggiorati
 - Estremamente peggiorati

3. Secondo te, quanto sono migliorati i sintomi dei fibromi uterini da quando hai iniziato ad assumere il trattamento di studio? Scegliere una delle opzioni sottostanti:
 - Circa gli stessi, migliorati quasi per niente
 - Un po' meglio
 - Leggermente migliorati
 - Moderatamente migliorati
 - Notevolmente migliorati
 - Enormemente migliorati
 - Estremamente migliorati

Iniziali della partecipante: _____

FIG. 67

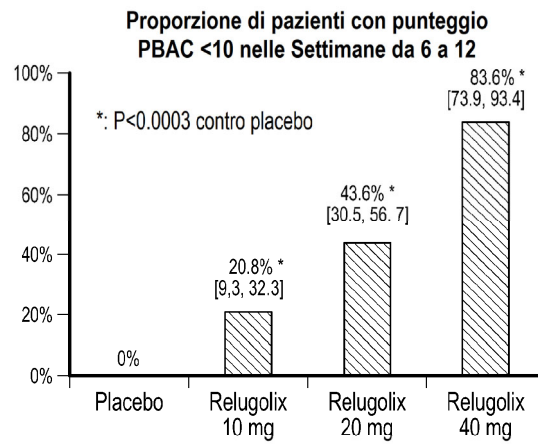
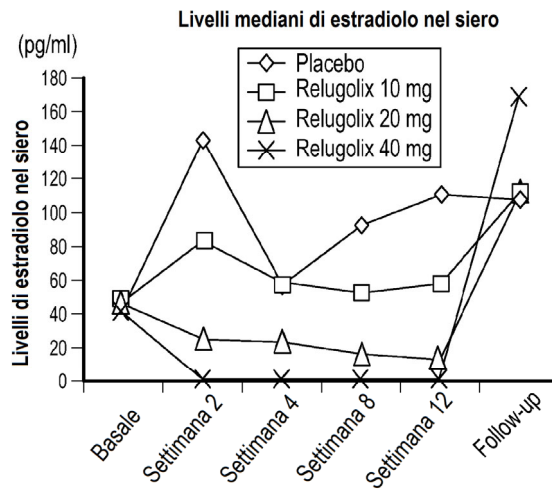
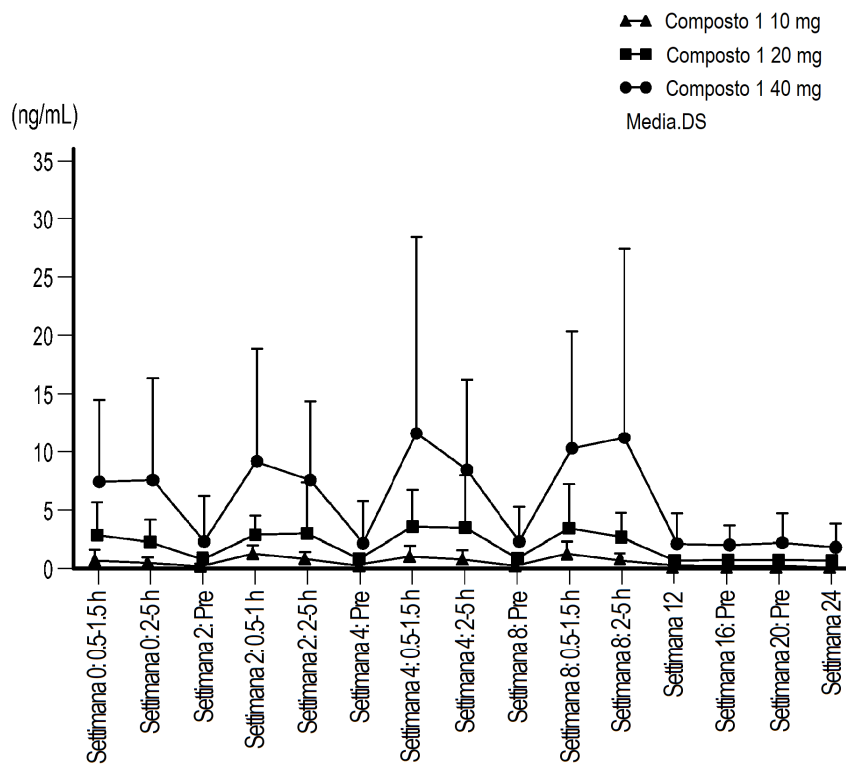


FIG. 68



Il limite inferiore di quantificazione per l'estradiolo era 10 pg/ml.

FIG. 69



Composto 1 (n=50)(n=33)(n=102)(n=58)(n=39)(n=103)(n=54)(n=35)(n=101)(n=58)(n=34)(n=100)(n=83)(n=79)(n=77)
 10 mg

Composto 1 (n=45)(n=26)(n=100)(n=50)(n=31)(n=97)(n=49)(n=28)(n=92)(n=48)(n=30)(n=90)(n=77)(n=77)(n=73)
 20 mg

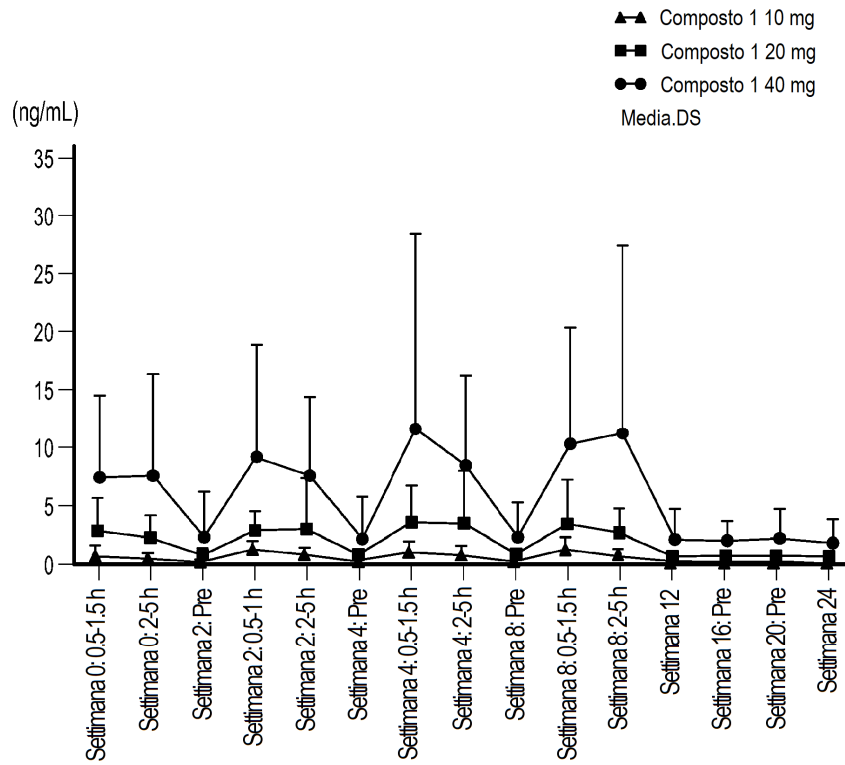
Composto 1 (n=57)(n=37)(n=103)(n=66)(n=37)(n=100)(n=60)(n=32)(n=100)(n=57)(n=30)(n=101)(n=89)(n=87)(n=84)
 40 mg

FIG. 70

Analfita/ Trattamento	Visita														
	Settimana 0		Settimana 2		Settimana 4		Settimana 6		Settimana 8		Settimana 10				
	0,5-1,5h	2-5h	0,5-1,5h	2-5h	0,5-1,5h	2-5h	0,5-1,5h	2-5h	0,5-1,5h	2-5h	0,5-1,5h	2-5h			
Composto 10mg	50	33	102	58	39	103	54	35	101	56	34	100	83	79	77
Media	0,8288	0,5641	0,3079	1,273	0,8993	0,3356	1,229	0,9502	0,3380	1,354	0,8445	0,2900	0,3230	0,3138	0,2811
DS	0,94599	0,40905	0,16377	0,72473	0,43347	0,21682	0,84650	0,64644	0,21226	0,91596	0,38815	0,19348	0,22403	0,19052	0,13437
Minimo	0,0342	0,113	0,0263	0,198	0,167	0,0540	0,269	0,187	0,0754	0,263	0,273	0,00	0,00	0,0277	0,00
Q1	0,3720	0,2990	0,1980	0,7700	0,5950	0,2060	0,6900	0,5370	0,2320	0,6720	0,5320	0,1830	0,2040	0,1920	0,2020
Mediana	0,5290	0,4170	0,2715	1,205	0,8030	0,2660	0,9680	0,7920	0,2830	1,030	0,7065	0,2500	0,2680	0,2560	0,2510
Q3	1,030	0,7060	0,3680	1,610	1,150	0,3970	1,510	1,160	0,3780	1,580	1,200	0,3320	0,3600	0,3560	0,3640
Massimo	6,18	2,12	1,16	3,34	2,26	1,35	4,81	3,27	1,28	3,73	1,74	1,46	1,26	0,947	0,782
Composto 120 mg	45	26	100	50	31	97	49	28	92	48	30	90	77	77	73
Media	2,891	2,154	0,8022	2,912	2,981	0,8162	3,515	3,557	0,7982	3,437	2,643	0,8936	0,6885	0,7131	0,6722
DS	2,7706	2,0639	0,56368	1,6750	4,4730	0,50431	3,2291	4,3676	0,66000	3,8334	2,0642	0,35405	0,48006	0,40900	0,31168
Minimo	0,131	0,437	0,122	0,447	0,640	0,170	0,453	0,828	0,212	0,198	0,619	0,185	0,0149	0,00	0,00
Q1	1,360	0,9180	0,4765	1,480	1,370	0,4640	2,240	1,695	0,4815	1,670	1,370	0,4140	0,4440	0,4610	0,4480
Mediana	1,990	1,605	0,6465	2,575	2,100	0,6600	2,710	2,170	0,6440	2,450	2,230	0,6460	0,6280	0,5740	0,6330
Q3	3,530	2,460	0,9055	4,260	3,120	0,9840	3,980	2,785	0,8980	3,670	3,050	0,8290	0,7770	0,6810	0,8180
Massimo	15,9	10,0	3,47	7,14	26,5	3,22	22,4	19,2	5,13	25,9	11,5	1,86	3,78	2,55	1,72
Composto 140 mg	57	37	103	66	37	100	60	32	100	57	30	101	89	87	84
Media	7,424	7,680	2,383	9,210	7,550	2,315	11,61	8,479	2,287	10,29	11,20	1,982	1,985	2,240	1,908
DS	7,1719	8,7934	3,7299	9,6488	6,8462	3,5245	16,720	7,8284	3,0482	10,096	16,227	2,7931	1,6474	2,6029	2,0047
Minimo	0,00	0,727	0,603	1,57	0,820	0,118	1,88	1,03	0,201	1,27	1,87	0,0216	0,0222	0,00	0,448
Q1	2,900	2,830	1,170	3,840	3,320	1,150	3,960	3,480	1,255	3,500	3,260	1,060	1,130	1,130	1,140
Mediana	4,990	4,520	1,560	5,880	5,820	1,725	6,780	5,310	1,685	6,520	6,215	1,540	1,790	1,660	1,490
Q3	8,810	10,40	2,460	10,60	8,660	2,380	11,45	11,65	2,520	13,00	9,890	2,220	2,280	2,300	2,060
Massimo	35,0	39,9	29,9	53,1	30,5	32,9	108	34,6	29,9	86,0	82,3	28,1	14,1	20,4	17,5

Nota: A causa di un errore nella procedura di assegnazione del farmaco nel sito investigativo, il soggetto con ID 2086-005, originariamente randomizzato nel gruppo con il Composto 1 a 40 mg, ha ricevuto in somministrazione il trattamento con placebo per l'intero periodo di trattamento. Per tale ragione, i campioni di PK sono stati misurati alle Visite 4, 5, 6 e alla Visita 7/sospensione, ma le concentrazioni del Composto 1 erano <0,01 ng/mL (limite inferiore di quantificazione) a tutte le visite.

FIG. 71



Composto 1 (n=50)(n=33)(n=101)(n=57)(n=38)(n=101)(n=52)(n=34)(n=100)(n=56)(n=33)(n=98) (n=82)(n=79)(n=77)
 10 mg

Composto 1 (n=44)(n=26) (n=98) (n=50)(n=31) (n=96) (n=49)(n=28) (n=91) (n=48)(n=30) (n=88) (n=77)(n=72)
 20 mg

Composto 1 (n=57)(n=37)(n=103)(n=66)(n=37)(n=100)(n=60)(n=32) (n=96) (n=57)(n=30)(n=100)(n=89)(n=87)(n=84)
 40 mg

FIG. 72

Analfita/ Trattamento	Visita																			
	Settimana 0:		Settimana 2:		Settimana 4:		Settimana 8:		Settimana 16:		Settimana 20:		Settimana 24:		Settimana 28:		Settimana 32:			
	0.5-1.5 h	2.5 h	0.5-1.5 h	2.5 h	0.5-1.5 h	2.5 h	0.5-1.5 h	2.5 h	0.5-1.5 h	2.5 h	0.5-1.5 h	2.5 h	0.5-1.5 h	2.5 h	0.5-1.5 h	2.5 h	0.5-1.5 h	2.5 h		
Composto 1 (ng/mL)	50	33	101	57	38	101	52	34	100	56	33	98	82	79	77	77	72	72	72	
N	38288	0.5641	0.3100	1.278	0.8909	0.3385	1.241	0.9672	0.3406	1.324	0.8301	0.2783	0.3251	0.3138	0.2811	0.3138	0.2811	0.3138	0.2811	
Media	394589	0.40905	0.16312	0.73015	0.43917	0.21771	0.85247	0.64817	0.27168	0.88090	0.38482	0.15475	0.22468	0.19052	0.13437	0.19052	0.13437	0.19052	0.13437	
DS	0.0342	0.113	0.0263	0.198	0.167	0.0540	0.269	0.187	0.0789	0.263	0.273	0.00	0.00	0.0277	0.00	0.0277	0.00	0.0277	0.00	
Minimo	0.3720	0.2990	0.2080	0.7700	0.5950	0.2100	0.6950	0.5420	0.2325	0.6620	0.5320	0.1810	0.2060	0.1920	0.2020	0.1920	0.2020	0.1920	0.2020	
Q1	0.5290	0.4170	0.2740	1.210	0.8025	0.2670	0.9690	0.8375	0.2865	1.030	0.6800	0.2475	0.2685	0.2660	0.2510	0.2660	0.2510	0.2660	0.2510	
Mediana	1.030	0.7060	0.3680	1.610	1.150	0.3970	1.550	1.160	0.3805	1.580	1.170	0.3310	0.3600	0.3560	0.3840	0.3560	0.3840	0.3560	0.3840	
Q3	1.810	1.160	0.510	2.160	1.510	0.510	2.160	1.510	0.510	2.160	1.510	0.510	0.510	0.510	0.510	0.510	0.510	0.510	0.510	
Massimo	6.18	2.12	1.16	3.34	2.26	1.35	4.81	3.27	1.28	3.73	1.74	0.937	1.26	0.947	0.782	1.26	0.947	0.782	1.26	
Composto 120 mg	44	26	98	50	31	96	49	28	91	48	30	88	77	77	72	77	72	72	72	
N	2764	2.154	0.8002	2.912	2.981	0.8206	3.515	3.567	0.8032	3.437	2.643	0.6904	0.6885	0.7132	0.6712	0.6885	0.7132	0.6712	0.6885	
Media	27081	2.0639	0.56335	1.6750	4.4730	0.50503	3.2291	4.3676	0.66186	3.8334	2.0642	0.35234	0.48006	0.40900	0.31374	0.48006	0.40900	0.31374	0.48006	
DS	0.131	0.437	0.122	0.447	0.640	0.170	0.453	0.828	0.212	0.198	0.619	0.185	0.0149	0.00	0.00	0.0149	0.00	0.00	0.0149	
Minimo	1.355	0.9180	0.4790	1.480	1.370	0.4680	2.240	1.895	0.4840	1.670	1.370	0.4125	0.4440	0.4610	0.4425	0.4440	0.4610	0.4425	0.4440	
Q1	1.990	1.605	0.6465	2.575	2.100	0.6640	2.710	2.170	0.6450	2.450	2.230	0.6460	0.6280	0.5740	0.6320	0.6460	0.6280	0.5740	0.6320	
Mediana	3.500	2.460	0.8910	4.260	3.120	0.9905	3.980	2.785	0.9110	3.870	3.050	0.8260	0.7770	0.8610	0.8190	0.8260	0.7770	0.8610	0.8190	
Q3	15.9	10.0	3.47	7.14	26.5	3.22	22.4	19.2	5.13	25.9	11.5	1.86	3.78	2.55	1.72	3.78	2.55	1.72	3.78	
Massimo	57	37	103	66	37	100	60	32	96	57	30	100	89	87	84	89	87	84	89	
N	7424	7.680	2.363	9.210	7.550	2.315	11.61	8.479	2.233	10.29	11.20	1.987	1.995	2.240	1.908	1.995	2.240	1.908	1.995	
Media	71719	8.7934	3.7299	9.6488	6.8462	3.5245	16.720	7.8284	3.0509	10.096	16.227	2.8068	1.6474	2.6029	2.0047	2.8068	1.6474	2.6029	2.0047	
DS	0.00	0.727	0.603	1.57	0.820	0.118	1.86	1.03	0.201	1.27	1.87	0.0216	0.0222	0.00	0.448	0.0216	0.0222	0.00	0.448	
Minimo	2.900	2.680	1.170	3.840	3.320	1.150	3.960	3.480	1.245	3.500	3.260	1.050	1.130	1.130	1.140	1.050	1.130	1.130	1.140	
Q1	4.990	4.520	1.560	5.890	5.820	1.725	6.780	5.310	1.680	6.520	6.215	1.540	1.790	1.660	1.490	1.540	1.790	1.660	1.490	
Mediana	8.810	10.40	2.460	10.60	8.680	2.380	11.45	11.65	2.510	13.00	9.890	2.220	2.280	2.300	2.060	2.220	2.280	2.300	2.060	
Q3	35.0	39.9	29.9	53.1	30.5	32.9	108	34.6	29.9	58.0	82.3	28.1	14.1	20.4	17.5	28.1	14.1	20.4	17.5	
Massimo																				

FIG. 73

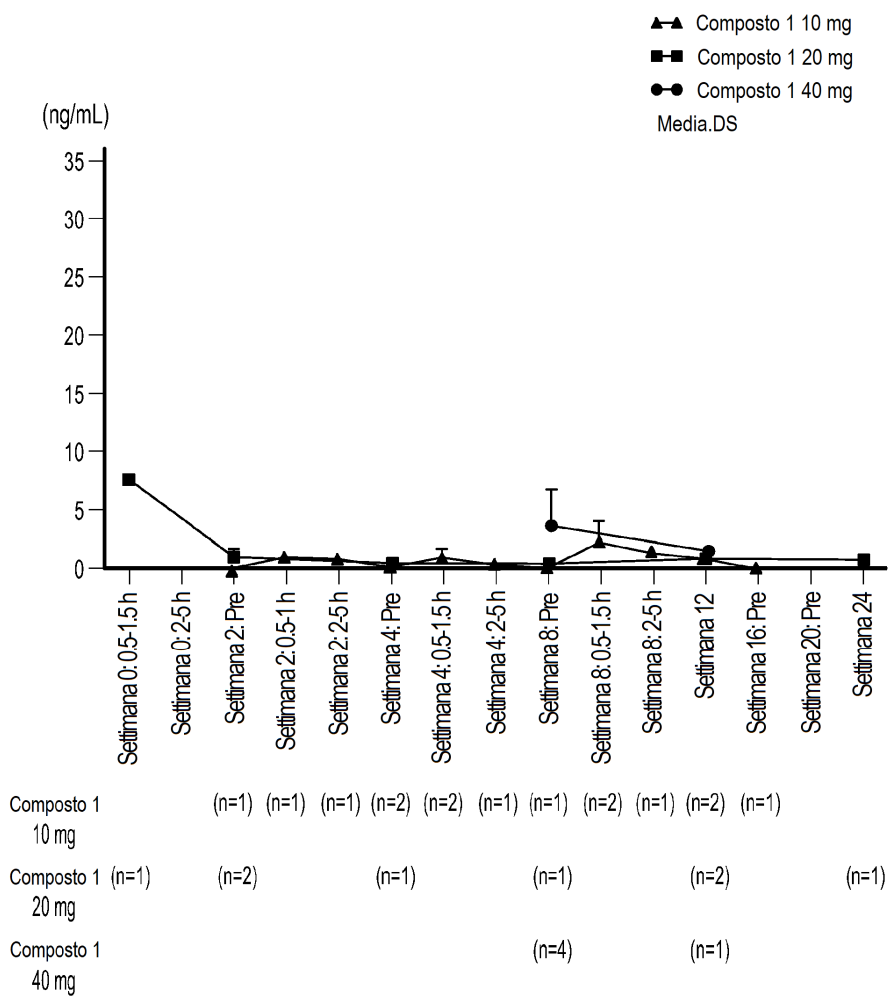


FIG. 74

Analita/ Trattamento	Visita													
	Settimana 0: 0,5-1,5 h		Settimana 2: 0,5-1,5 h		Settimana 4: 0,5-1,5 h		Settimana 8: 0,5-1,5 h		Settimana 12: Predose		Settimana 20: Predose			
	0	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
Composto 1 (ng/mL)	N	0	0	1	1	2	2	1	1	2	2	1	0	0
Composto 1 10 mg	Media	0,08980	0,9860	0,8280	0,1880	0,9140	0,84287	0,3720	0,0754	2,192	1,9205	1,320	0,8620	0,1500
	DS				0,10465	0,84287				1,9205		0,84570		
	Minimo	0,0898	0,986	0,828	0,114	0,318	0,372	0,0754	0,884	1,32	0,264	0,150	0,264	0,150
	Q1	0,08980	0,9860	0,8280	0,1140	0,3180	0,3720	0,07540	0,8840	1,320	0,2640	0,1500	0,2640	0,1500
	Mediana	0,08980	0,9860	0,8280	0,1880	0,9140	0,3720	0,07540	2,192	1,320	0,8620	0,1500	0,8620	0,1500
	Q3	0,08980	0,9860	0,8280	0,2820	1,510	0,3720	0,07540	3,550	1,320	1,460	0,1500	1,460	0,1500
	Massimo	0,0898	0,986	0,828	0,282	1,51	0,372	0,0754	3,55	1,32	1,46	0,150	1,46	0,150
Composto 1 20 mg	N	1	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0	1
	Media	7,570	0,8990	0,3680	0,3680			0,3380			0,6220		0,6220	0,7470
	DS		0,80752							0,56286			0,56286	
	Minimo	7,57	0,338	0,368	0,368			0,338		0,434			0,434	0,747
	Q1	7,570	0,3280	0,3680	0,3680			0,3380		0,4340			0,4340	0,7470
	Mediana	7,570	0,8990	0,3680	0,3680			0,3380		0,8320			0,8320	0,7470
	Q3	7,570	1,470	0,3680	0,3680			0,3380		1,230			1,230	0,7470
	Massimo	7,57	1,47	0,368	0,368			0,338		1,23			1,23	0,747
Composto 1 40 mg	N	0	0	0	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0
	Media							3,580			1,520			
	DS							3,1222						
	Minimo							1,62			1,52			
	Q1							1,785			1,520			
	Mediana							2,235			1,520			
	Q3							5,375			1,520			
	Massimo							8,23			1,52			

FIG. 75

	Placebo (N=77)	Composto 1 10 mg (N=84)	Composto 1 20 mg (N=78)	Composto 1 40 mg (N=89)	Leuprorelina (N=69)	Totale (N=397)
Età (anni)						
N	77	84	78	89	69	397
Media	35.9	35.3	35.3	35.4	36.6	35.7
DS	5.99	6.41	7.01	6.15	6.14	6.34
Altezza (cm)						
N	77	84	78	89	69	397
Media	159.7	159.6	158.4	159.6	160.7	159.6
DS	5.21	4.82	5.85	5.08	4.48	5.14
Peso (kg) al basale						
N	77	84	78	89	69	397
Media	54.00	54.03	51.47	54.83	56.11	54.06
DS	7.864	8.073	6.530	8.624	8.826	8.119
BMI (kg/m ²) al basale						
N	77	84	78	89	69	397
Media	21.17	21.22	20.53	21.52	21.74	21.23
DS	2.880	3.082	2.542	3.179	3.339	3.027
Classificazione dell'abitudine al fumo (N[%])						
Mai fumato	57 (74.0)	61 (72.6)	55 (70.5)	54 (60.7)	43 (62.3)	270 (68.0)
Fumatrice corrente	14 (18.2)	8 (9.5)	13 (16.7)	16 (18.0)	13 (18.8)	64 (16.1)
Ex-fumatrice	6 (7.8)	15 (17.9)	10 (12.8)	19 (21.3)	13 (18.8)	63 (15.9)
Esperienza di parto (N[%])						
Si	28 (36.4)	34 (40.5)	30 (38.5)	32 (36.0)	28 (40.6)	152 (38.3)
No	49 (63.6)	50 (59.5)	48 (61.5)	57 (64.0)	41 (59.4)	245 (61.7)

FIG. 76A

	Placebo (N=77)	Composto 1 10 mg (N=84)	Composto 1 20 mg (N=78)	Composto 1 40 mg (N=89)	Leuprorelina (N=69)	Totale (N=397)
Durata della malattia (anni)						
N	77	84	78	89	69	397
Media	3.80	3.64	3.42	4.14	3.06	3.64
DS	4.694	5.037	3.945	5.348	3.968	4.665
Qualsiasi intervento chirurgico per endometriosi (N%)						
Si	21 (27.3)	20 (23.8)	17 (21.8)	18 (20.2)	19 (27.5)	95 (23.9)
No	56 (72.7)	64 (76.2)	61 (78.2)	71 (79.8)	50 (72.5)	302 (76.1)
Interrotte tutte le medicazioni per l'endometriosi (N%)						
Si	58 (75.3)	57 (67.9)	64 (82.1)	61 (68.5)	51 (73.9)	291 (73.3)
No	19 (24.7)	27 (32.1)	14 (17.9)	28 (31.5)	18 (26.1)	106 (26.7)
Media del punteggio VAS ¹⁾ (mm) al basale						
Dolore pelvico						
N	77	84	78	89	69	397
Media	15.035	14.623	14.808	15.839	16.003	15.251
DS	13.9226	12.7215	13.9933	12.4982	15.8823	13.6942
Dismenorrea						
N	77	84	78	89	69	397
Media	28.082	26.860	26.630	31.572	28.446	28.384
DS	15.9511	17.1543	18.6387	17.4390	20.3506	17.8930
Disparesunia						
N	31	36	38	33	22	160
Media	12.551	8.141	13.519	9.162	10.447	10.800
DS	15.2080	15.2022	17.0608	14.2543	11.2510	14.9798
Media del punteggio M-B&B ²⁾ al basale						
Dolore pelvico						
N	77	84	78	89	69	397
Media	0.619	0.656	0.624	0.673	0.715	0.657
DS	0.4555	0.4807	0.4547	0.4521	0.5608	0.4786
Dismenorrea						
N	77	84	78	89	69	397
Media	1.148	1.140	1.154	1.238	1.209	1.178
DS	0.4485	0.4520	0.4866	0.4691	0.4800	0.4664
Disparesunia profonda						
N	31	36	38	33	22	160
Media	0.626	0.509	0.683	0.550	0.614	0.596
DS	0.4316	0.6013	0.5684	0.4668	0.4377	0.5131
Punteggio B&B ³⁾ al basale						
Dismenorrea						
N	77	84	78	89	69	397
Media	2.0	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1
DS	0.38	0.46	0.47	0.46	0.48	0.45
Disparesunia						
N	31	37	40	33	22	163
Media	0.9	0.7	1.0	0.6	0.9	0.8
DS	0.68	0.67	0.73	0.55	0.75	0.69

FIG. 76B

	Placebo (N=77)	Composto 1 10 mg (N=84)	Composto 1 20 mg (N=78)	Composto 1 40 mg (N=89)	Leuprorelina (N=69)	Totale (N=397)
Dolore pelvico						
N	77	84	78	89	69	397
Media	1.6	1.7	1.6	1.5	1.6	1.6
DS	0.55	0.68	0.63	0.59	0.57	0.61
Dolorabilità pelvica						
N	77	84	78	89	69	397
Media	1.6	1.5	1.6	1.5	1.4	1.5
DS	0.72	0.83	0.74	0.81	0.74	0.77
Indurimento						
N	77	84	78	89	69	397
Media	1.4	1.3	1.4	1.3	1.1	1.3
DS	0.75	0.95	0.85	0.88	0.86	0.86
Punteggio sulla scala di EHP-30 ⁴⁾ (mm) al basale						
Dolore						
N	77	84	78	89	69	397
Media	23.73	27.33	27.30	29.01	26.98	26.94
DS	18.772	20.988	19.434	20.124	20.154	19.904
Controllo e impotenza						
N	77	84	78	89	69	397
Media	25.11	25.00	30.40	26.59	28.93	27.12
DS	21.730	21.778	23.567	21.998	24.061	22.571
Benessere emotivo						
N	77	84	78	89	69	397
Media	21.86	20.69	25.27	20.97	21.38	22.00
DS	20.427	20.282	19.715	18.252	20.076	19.695
Supporto sociale						
N	77	84	78	89	69	397
Media	16.90	16.09	21.82	15.75	16.86	17.43
DS	20.535	17.418	21.834	18.710	21.424	19.968
Immagine di sé						
N	77	84	78	89	69	397
Media	19.15	15.48	17.95	14.79	16.30	16.66
DS	22.218	16.626	19.236	17.979	21.931	19.536
Proporzione di giorni con uso di antidolorifici (%) al basale						
N	77	84	78	89	69	397
Media	10.71	12.51	13.03	12.63	12.43	12.28
DS	12.431	12.398	16.096	15.034	14.638	14.139
Media della quantità di sanguinamento al basale						
N	77	84	78	89	69	397
Media	2.283	2.250	2.290	2.421	2.392	2.327
DS	0.5440	0.5032	0.5600	0.5459	0.5862	0.5483
CA125 (U/mL) al basale						
N	77	84	78	89	69	397
Media	62.49	93.48	69.79	89.31	70.43	77.87
DS	50.297	162.990	88.388	111.715	87.305	108.649

FIG. 76C

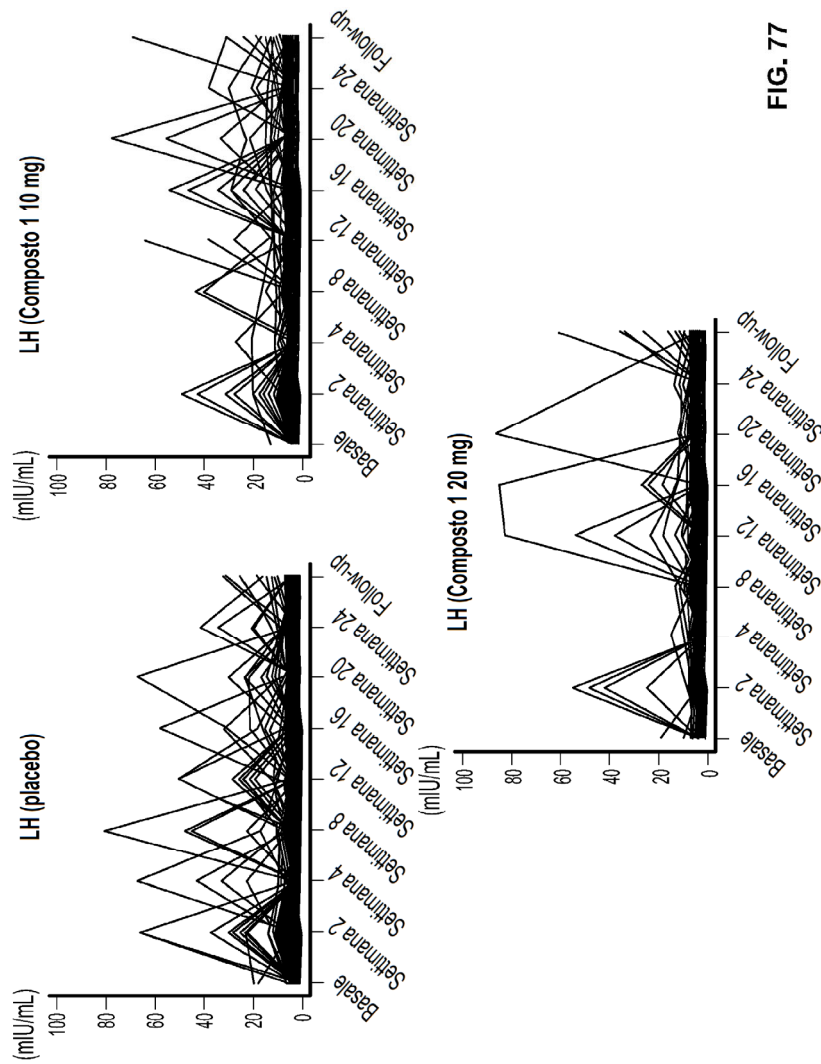


FIG. 77

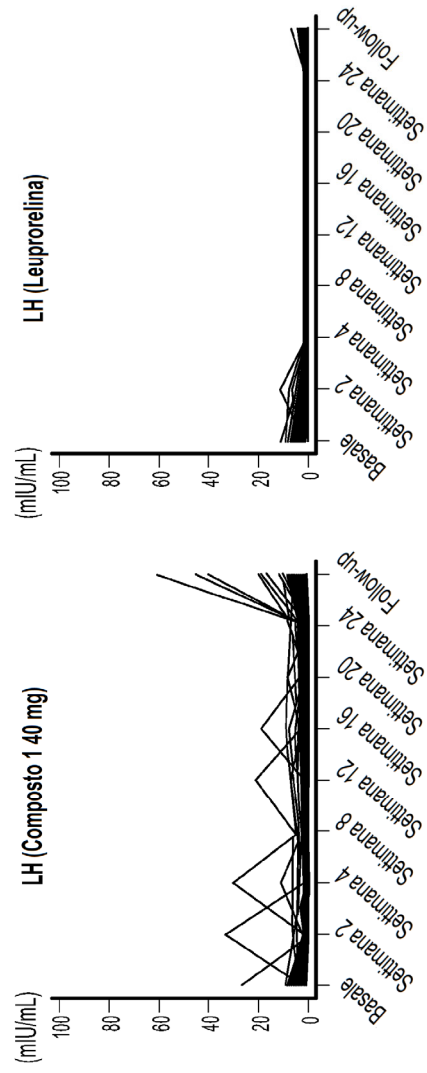


FIG. 77 (segue)

Visita/ Statistiche	Placebo (N=97)		Composto 1 10 mg (N=103)		Composto 1 20 mg (N=100)		Composto 1 40 mg (N=103)		Leuprorelina (N=81)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
	Basale									
N	97		103		100		103		81	
Media	3.940		3.789		3.819		3.994		3.724	
DS	2.5105		1.6048		2.0763		2.8043		1.7718	
Minimo	0.96		1.35		0.81		0.94		0.43	
Mediana	3.650		3.670		3.590		3.370		3.460	
Massimo	19.99		12.57		19.04		26.80		10.61	
Settimana 2										
N	97	97	103	103	100	100	103	103	81	81
Media	7.851	3.911	8.107	4.318	4.542	0.723	1.266	-2.729	2.526	-1.198
DS	9.6551	9.6834	9.0974	8.9196	8.4291	8.6710	3.4478	4.4552	1.4462	2.0110
Minimo	0.75	-13.94	1.05	-4.37	0.11	-14.87	0.00	-26.50	0.77	-6.66
Mediana	4.600	1.380	5.250	1.610	3.125	-0.600	0.360	-2.860	2.200	-1.150
Massimo	66.30	61.64	48.95	45.41	55.54	51.09	33.47	30.38	11.31	9.51
Settimana 4										
N	96	96	103	103	99	99	101	101	80	80
Media	5.759	1.801	4.316	0.527	2.949	-0.879	1.188	-2.838	0.627	-3.099
DS	8.4572	7.5006	4.3789	4.1967	2.5558	3.1952	3.3008	4.3098	0.2783	1.7750
Minimo	1.21	-12.63	0.67	-5.23	0.00	-15.20	0.00	-26.32	0.26	-10.01
Mediana	3.900	0.395	2.980	-0.450	2.230	-1.520	0.290	-2.910	0.560	-2.755
Massimo	67.25	49.19	27.23	23.55	14.76	9.98	30.23	25.16	1.87	0.05
Settimana 8										
N	95	95	103	103	96	96	101	101	79	79
Media	6.575	2.601	4.882	1.093	3.353	-0.484	0.957	-3.068	0.280	-3.435
DS	10.3306	10.1759	5.9970	6.2454	2.7942	3.5179	1.3395	3.1283	0.1980	1.8058
Minimo	0.85	-4.35	0.66	-5.69	0.17	-16.46	0.00	-26.13	0.00	-10.45
Mediana	3.920	0.420	3.550	-0.060	2.575	-1.235	0.390	-2.800	0.240	-3.190
Massimo	80.66	76.48	43.95	42.06	12.82	10.03	5.92	2.47	1.45	-0.29
Settimana 12										
N	93	93	101	101	92	92	101	101	76	76
Media	6.425	2.467	5.838	2.042	5.493	1.692	1.301	-2.724	0.237	-3.525
DS	8.2179	8.5329	7.6968	7.8405	10.9445	10.9277	2.4863	3.7540	0.1380	1.7906
Minimo	0.96	-13.86	0.47	-4.09	0.18	-17.35	0.00	-25.81	0.00	-10.42
Mediana	4.240	0.630	4.050	0.750	2.780	-0.870	0.530	-2.700	0.205	-3.300
Massimo	50.57	46.41	64.40	61.23	83.13	78.68	21.35	17.21	0.71	-0.29

FIG. 78A

Visita/ Statistiche	Placebo (N=97)		Composto 1 10 mg (N=103)		Composto 1 20 mg (N=100)		Composto 1 40 mg (N=103)		Leuprorelina (N=81)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 16										
N	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
Media	6.628	2.495	6.978	3.186	5.550	1.692	1.364	-2.643	0.208	-3.521
DS	8.5115	8.7861	9.3092	9.1207	10.2887	10.4251	2.4363	3.7229	0.1308	1.8180
Minimo	0.51	-12.64	0.35	-4.35	0.17	-17.70	0.00	-25.97	0.00	-10.43
Mediana	3.900	0.370	4.140	0.760	3.350	0.255	0.700	-2.590	0.200	-3.350
Massimo	58.23	51.55	54.44	48.43	85.59	81.14	19.04	13.97	0.62	-0.26
Settimana 20										
N	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
Media	7.315	3.182	7.566	3.771	4.822	0.946	1.294	-2.766	0.212	-3.488
DS	8.9251	9.4121	13.4823	13.3110	9.8074	10.1956	1.5747	3.2894	0.1579	1.8610
Minimo	1.29	-12.65	0.57	-5.28	0.17	-17.00	0.00	-25.95	0.00	-10.61
Mediana	5.075	0.830	4.230	0.500	3.560	-0.420	0.730	-2.540	0.185	-3.260
Massimo	67.85	63.99	78.03	73.71	86.97	84.15	8.55	5.35	0.75	-0.25
Settimana 24										
N	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
Media	6.188	2.281	5.668	1.893	3.670	-0.207	1.352	-2.672	0.192	-3.489
DS	6.6334	6.8009	6.1118	5.7256	2.9395	3.6364	1.5916	3.2403	0.1468	1.8984
Minimo	0.93	-10.71	0.14	-4.65	0.21	-17.60	0.00	-25.25	0.00	-10.61
Mediana	4.240	0.945	3.600	0.300	2.790	-0.785	0.880	-2.480	0.180	-3.140
Massimo	41.71	37.73	38.30	35.82	13.36	8.58	8.11	3.97	0.65	-0.30
Follow-up										
N	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
Media	6.264	2.156	7.543	3.779	6.447	2.575	6.590	2.583	0.870	-2.858
DS	6.1913	6.4505	9.1424	9.1983	8.6445	8.9157	8.9079	8.9640	1.3407	2.2122
Minimo	0.39	-12.16	0.87	-4.57	0.12	-13.81	0.57	-15.11	0.00	-10.38
Mediana	4.380	0.610	4.960	1.540	4.520	0.590	4.470	0.630	0.300	-2.420
Massimo	32.36	26.60	68.94	64.28	61.02	57.48	60.76	55.84	7.19	2.72

(mIU/mL)

FIG. 78B

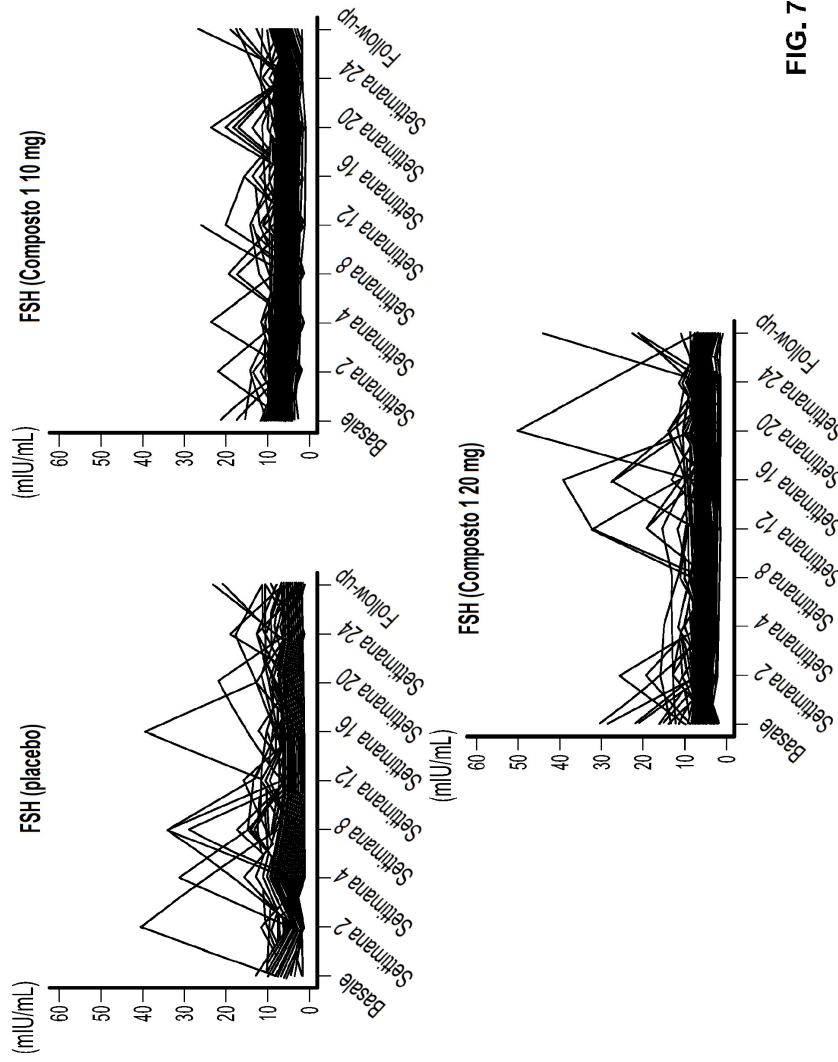


FIG. 79

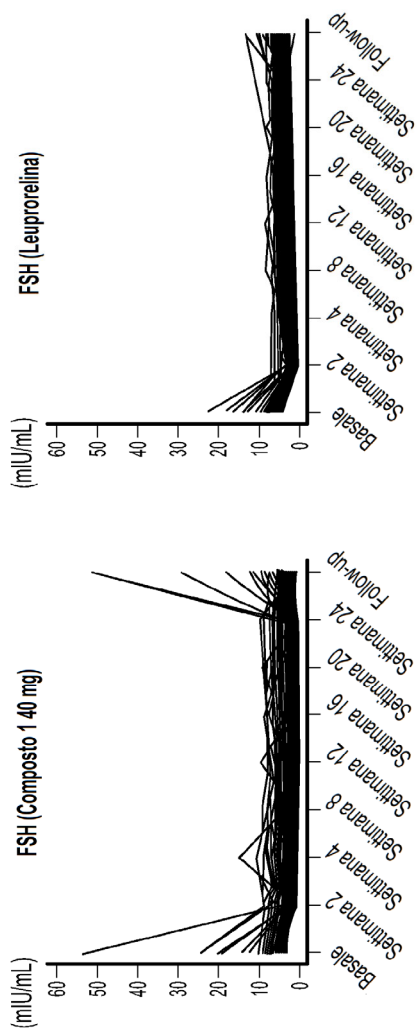


FIG. 79 (segue)

Visita/ Statistiche	Placebo (N=97)		Composto 1 10 mg (N=103)		Composto 1 20 mg (N=100)		Composto 1 40 mg (N=103)		Leuprorelina (N=81)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Basale										
N	97		103		100		103		81	
Media	6.433		7.101		7.353		7.518		7.234	
DS	1.9662		2.7828		4.5689		5.9428		3.5726	
Minimo	1.58		2.54		1.33		3.05		3.08	
Mediana	6.240		6.640		6.025		6.240		6.410	
Massimo	13.06		21.20		30.18		52.98		22.48	
Settimana 2										
N	97	97	103	103	100	100	103	103	81	81
Media	4.843	-1.590	6.549	-0.552	6.181	-1.173	3.800	-3.718	1.927	-5.307
DS	4.2961	4.3405	2.8633	3.5922	3.3981	4.8390	1.9227	5.9567	1.4846	3.8511
Minimo	1.36	-9.21	1.80	-14.73	1.77	-21.60	0.60	-49.59	0.21	-21.53
Mediana	3.800	-2.330	5.930	-0.290	5.875	-0.610	3.390	-2.550	1.660	-4.480
Massimo	40.39	31.49	21.95	15.95	25.14	15.62	9.07	4.67	6.07	0.50
Settimana 4										
N	96	96	103	103	99	99	101	101	80	80
Media	6.474	0.056	5.540	-1.560	5.076	-2.290	3.121	-4.394	2.198	-5.059
DS	4.3629	3.8596	2.9462	3.5549	2.7136	4.4859	2.3970	6.2362	1.2708	3.8044
Minimo	1.16	-6.89	1.16	-12.68	1.21	-21.85	0.38	-49.47	0.55	-20.56
Mediana	5.650	-0.235	5.090	-1.120	4.720	-1.690	2.320	-3.740	1.935	-4.285
Massimo	30.97	21.22	23.71	16.07	14.31	4.60	14.71	10.80	6.48	1.33
Settimana 8										
N	95	95	103	103	96	96	101	101	79	79
Media	6.197	-0.232	5.572	-1.529	5.097	-2.322	2.757	-4.758	3.209	-4.062
DS	5.7041	5.3020	2.7445	3.7307	2.3862	4.5041	1.9080	5.9827	1.4897	3.8714
Minimo	1.18	-7.74	1.26	-15.39	0.68	-20.50	0.36	-49.02	0.82	-19.72
Mediana	5.190	-1.240	5.340	-1.260	4.635	-1.655	2.250	-3.830	3.030	-3.380
Massimo	33.96	27.87	19.46	12.49	12.21	3.94	8.95	2.32	8.06	3.05
Settimana 12										
N	93	93	101	101	92	92	101	101	76	76
Media	5.533	-0.917	6.056	-1.037	5.859	-1.595	2.806	-4.710	3.614	-3.729
DS	2.9936	2.5433	3.7250	3.9115	4.9502	5.1730	1.8637	5.9563	1.4384	3.8085
Minimo	0.66	-7.59	1.21	-18.94	0.82	-20.95	0.17	-48.91	1.00	-18.31
Mediana	5.190	-1.190	5.510	-1.020	4.805	-0.960	2.390	-3.760	3.355	-2.925
Massimo	15.93	5.48	25.78	17.97	32.08	19.92	9.28	1.64	8.10	5.02

FIG. 80A

Visita/ Statistiche	Placebo (N=97)		Composto 1 10 mg (N=103)		Composto 1 20 mg (N=100)		Composto 1 40 mg (N=103)		Leuprorelina (N=81)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 16										
N	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
Media	5.405	-1.153	5.889	-0.959	6.213	-1.613	2.922	-4.462	3.719	-3.685
DS	4.7732	4.6310	2.9180	3.6358	4.9984	6.1769	1.9871	5.8759	1.4623	3.7537
Minimo	1.33	-7.86	0.79	-11.21	1.15	-21.24	0.18	-48.73	0.97	-18.13
Mediana	4.390	-1.390	5.360	-0.680	5.300	-1.285	2.580	-3.660	3.660	-2.840
Massimo	39.34	30.44	15.27	9.19	38.73	26.57	8.68	3.46	8.01	1.63
Settimana 20										
N	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
Media	5.571	-0.987	6.147	-0.747	6.122	-1.738	2.978	-4.482	3.927	-3.504
DS	3.1388	3.1512	3.9377	4.2252	5.6231	6.8834	2.0633	5.9161	1.3854	3.9422
Minimo	1.21	-7.71	0.74	-10.03	1.13	-25.00	0.20	-49.04	1.52	-18.69
Mediana	4.860	-0.945	5.350	-0.990	5.680	-1.180	2.380	-3.650	3.890	-2.935
Massimo	21.84	14.42	23.70	14.65	49.55	36.49	9.34	1.85	7.57	4.49
Settimana 24										
N	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
Media	5.751	-0.871	5.807	-1.131	5.229	-2.532	3.003	-4.467	4.018	-3.428
DS	3.3327	3.4772	2.4162	2.8207	2.1699	4.9399	2.0197	5.7857	1.5223	3.7910
Minimo	1.21	-8.19	1.02	-8.25	1.02	-22.31	0.24	-48.06	1.50	-17.57
Mediana	5.030	-0.985	5.740	-0.630	5.525	-0.990	2.500	-3.550	3.790	-2.730
Massimo	18.84	11.98	12.23	8.34	10.96	4.33	9.67	2.39	7.94	3.58
Follow-up										
N	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
Media	5.306	-1.174	5.650	-1.215	5.431	-2.444	5.161	-2.223	5.442	-1.962
DS	3.6079	3.5195	3.9525	4.3882	5.7715	6.4303	6.3417	6.5751	2.1984	3.7938
Minimo	1.17	-8.26	0.98	-14.37	0.54	-23.68	0.69	-23.85	0.80	-16.34
Mediana	4.850	-1.330	4.630	-1.380	4.410	-2.510	3.670	-2.500	4.990	-1.420
Massimo	22.84	14.60	26.47	17.29	43.19	30.30	51.09	45.83	13.28	6.02

(mIU/mL)

FIG. 80B

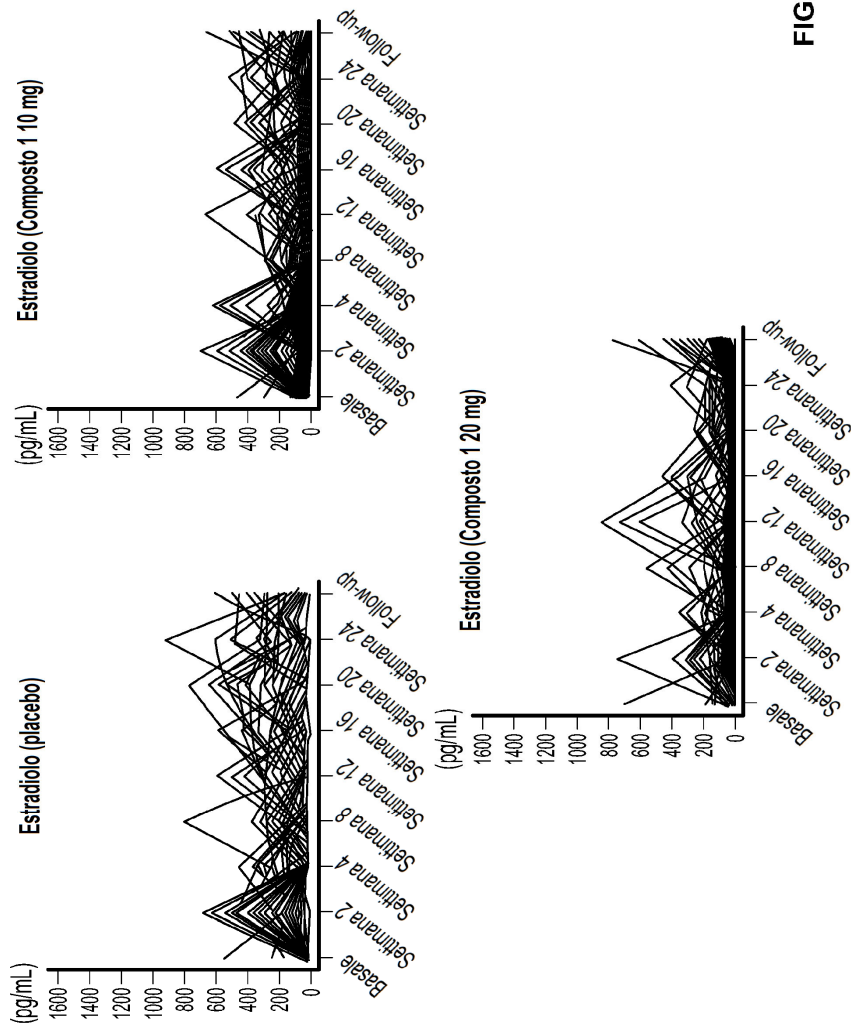


FIG. 81

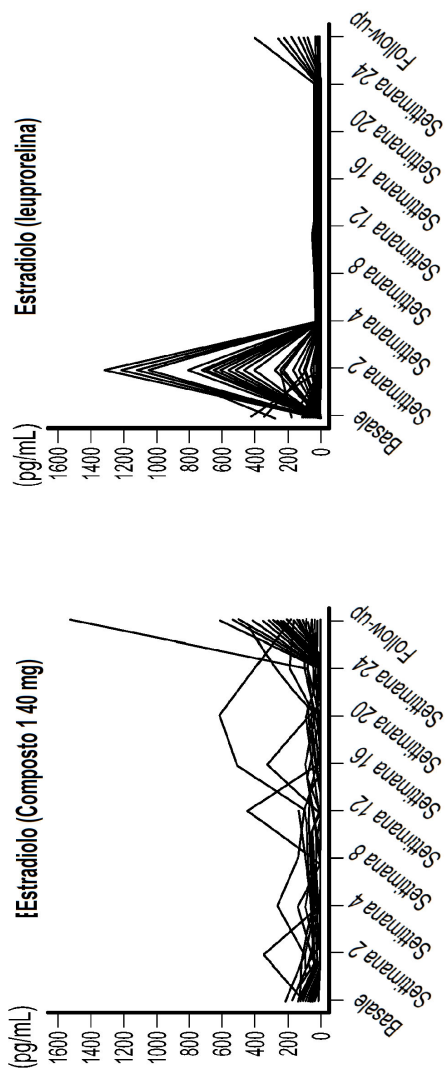


FIG. 81 (segue)

TAVOLA C

Visita/ Statistiche	Placebo (N=97)		Composto 1 10 mg (N=103)		Composto 1 20 mg (N=100)		Composto 1 40 mg (N=103)		Leuprorelina (N=81)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Basale										
N	97		103		100		103		81	
Media	54.3		57.1		55.6		52.5		60.1	
DS	59.80		53.40		71.72		35.34		65.72	
Minimo	12		20		0		13		0	
Mediana	41.0		45.0		41.0		44.0		42.0	
Massimo	533		460		691		220		419	
Settimana 2										
N	97	97	103	103	100	100	103	103	81	81
Media	205.4	151.1	130.1	73.0	58.1	2.5	12.7	-39.8	204.0	143.9
DS	139.90	150.78	154.02	160.40	101.31	117.87	39.18	42.45	341.69	342.04
Minimo	0	-337	0	-365	0	-642	0	-170	0	-407
Mediana	170.0	110.0	56.0	11.0	26.5	-14.0	0.0	-36.0	12.0	-18.0
Massimo	683	606	699	652	746	665	354	258	1320	1281
Settimana 4										
N	96	96	103	103	99	99	101	101	80	80
Media	90.6	36.3	81.3	24.1	43.2	-12.4	11.2	-41.3	2.0	-58.5
DS	85.88	95.47	105.13	120.67	61.03	92.42	33.39	36.80	5.24	64.98
Minimo	15	-468	0	-436	0	-645	0	-170	0	-401
Mediana	56.0	14.0	48.0	3.0	24.0	-19.0	0.0	-36.0	0.0	-42.0
Massimo	451	404	616	576	351	312	264	90	22	0
Settimana 8										
N	95	95	103	103	96	96	101	101	79	79
Media	121.1	66.5	70.9	13.8	52.2	-3.5	8.2	-44.4	3.1	-57.7
DS	106.79	108.94	66.28	84.08	88.11	112.72	20.64	33.02	7.74	65.76
Minimo	19	-253	0	-398	0	-665	0	-170	0	-397
Mediana	94.0	41.0	50.0	-3.0	25.0	-16.5	0.0	-37.0	0.0	-40.0
Massimo	807	646	294	272	556	522	134	48	30	0
Settimana 12										
N	93	93	101	101	92	92	101	101	76	76
Media	149.8	95.1	90.1	32.9	72.1	16.0	13.3	-39.2	3.8	-57.6
DS	123.91	141.67	98.14	112.97	139.84	161.96	49.29	58.15	10.14	69.21
Minimo	13	-478	0	-436	0	-673	0	-170	0	-419
Mediana	112.0	62.0	62.0	19.0	24.5	-19.5	0.0	-41.0	0.0	-40.0
Massimo	602	576	672	641	836	817	443	387	50	21

FIG. 82A

Visita/ Statistiche	Placebo (N=97)		Composto 1 10 mg (N=103)		Composto 1 20 mg (N=100)		Composto 1 40 mg (N=103)		Leuprorelina (N=81)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 16										
N	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
Media	165.5	114.1	99.5	40.2	60.8	4.4	15.4	-38.6	4.6	-57.4
DS	127.20	129.86	120.47	129.34	103.14	129.80	65.07	56.97	8.91	68.71
Minimo	0	-113	0	-403	0	-671	0	-170	0	-383
Mediana	132.0	82.0	51.0	7.0	23.5	-13.5	0.0	-40.0	0.0	-39.0
Massimo	593	566	586	547	456	423	509	289	36	3
Settimana 20										
N	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
Media	166.4	115.6	91.5	32.1	47.2	-9.5	14.6	-39.9	4.3	-58.1
DS	161.32	154.69	103.25	115.44	57.05	89.54	67.35	58.16	8.53	73.66
Minimo	14	-120	0	-386	0	-560	0	-170	0	-419
Mediana	110.5	66.5	61.0	13.0	23.0	-17.0	0.0	-40.0	0.0	-35.5
Massimo	773	647	483	437	256	213	615	395	31	14
Settimana 24										
N	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
Media	158.4	106.7	84.5	25.5	52.3	-4.9	11.7	-40.6	3.9	-59.9
DS	161.01	161.32	109.67	117.16	71.85	107.43	37.61	46.18	8.63	72.23
Minimo	0	-118	0	-410	0	-663	0	-170	0	-380
Mediana	94.0	56.0	39.0	1.0	26.5	-9.0	0.0	-39.0	0.0	-40.0
Massimo	934	887	517	432	408	345	267	187	39	33
Follow-up										
N	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
Media	150.2	92.7	129.1	69.8	144.9	88.1	178.6	124.6	30.5	-31.5
DS	117.97	126.72	126.68	129.83	142.61	167.35	190.85	191.38	67.43	104.95
Minimo	0	-341	0	-409	0	-655	0	-109	0	-408
Mediana	122.0	66.0	88.0	35.0	107.0	45.0	137.0	89.0	11.0	-28.0
Massimo	608	502	651	556	765	712	1510	1459	392	374

(pg/mL)

FIG. 82B

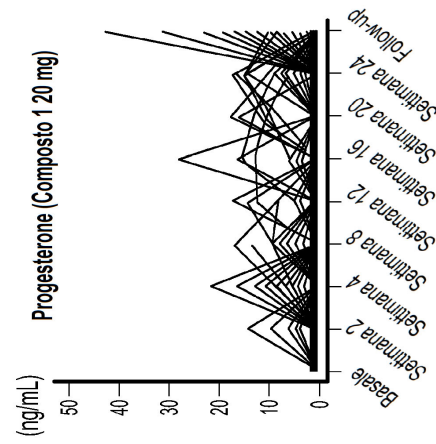
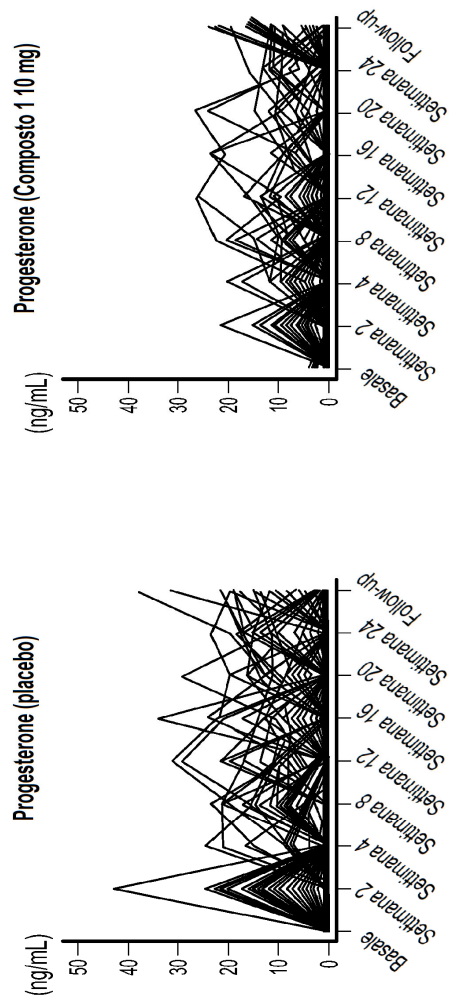


FIG. 83

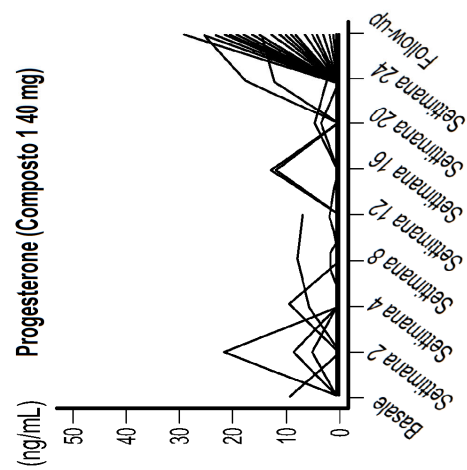
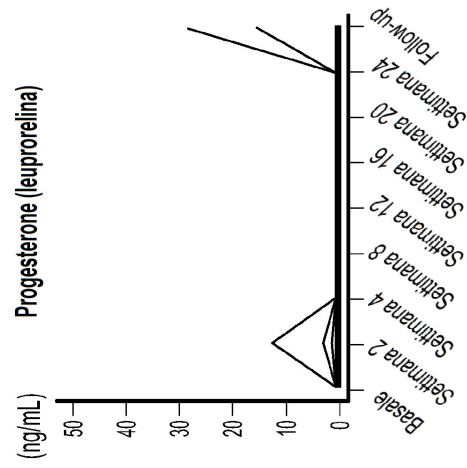


FIG. 83 (segue)

TAVOLA CIV

Visita/ Statistiche	Placebo (N=97)		Composto 1 10 mg (N=103)		Composto 1 20 mg (N=100)		Composto 1 40 mg (N=103)		Leuprorelina (N=81)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Basale										
N	97		103		100		103		81	
Media	0.367		0.444		0.348		0.434		0.338	
DS	0.2374		0.4848		0.2043		0.8914		0.1675	
Minimo	0.00		0.04		0.00		0.00		0.07	
Mediana	0.340		0.350		0.285		0.330		0.330	
Massimo	1.41		3.68		1.36		9.18		1.28	
Settimana 2										
N	97	97	103	103	100	100	103	103	81	81
Media	8.219	7.852	1.778	1.334	0.655	0.306	0.600	0.167	0.511	0.173
DS	8.1673	8.2238	4.0191	4.0886	1.7395	1.7721	2.2123	2.3900	1.3763	1.3791
Minimo	0.07	-0.52	0.00	-3.52	0.00	-0.94	0.00	-8.87	0.00	-0.91
Mediana	5.450	5.210	0.340	-0.020	0.270	-0.035	0.250	-0.060	0.290	-0.020
Massimo	43.00	42.32	21.50	21.42	13.60	13.50	20.70	20.40	12.30	11.94
Settimana 4										
N	96	96	103	103	99	99	101	101	80	80
Media	1.969	1.604	2.556	2.112	1.687	1.339	0.502	0.069	0.254	-0.084
DS	4.3210	4.3189	4.1054	4.1367	3.4741	3.4736	1.3777	1.6452	0.1395	0.1348
Minimo	0.00	-0.87	0.00	-3.52	0.00	-0.29	0.00	-8.88	0.00	-0.88
Mediana	0.375	0.030	0.440	0.040	0.350	0.010	0.260	-0.060	0.240	-0.065
Massimo	24.70	24.56	20.30	20.07	20.90	20.31	9.43	9.37	0.62	0.11
Settimana 8										
N	95	95	103	103	96	96	101	101	79	79
Media	3.865	3.497	2.870	2.426	1.484	1.134	0.352	-0.081	0.265	-0.075
DS	6.0154	5.9917	4.6452	4.7227	2.9854	2.9929	0.7703	1.1699	0.1386	0.1276
Minimo	0.00	-0.25	0.07	-3.50	0.00	-0.40	0.00	-8.88	0.00	-0.73
Mediana	0.680	0.120	0.490	0.080	0.295	-0.020	0.240	-0.070	0.270	-0.060
Massimo	23.40	23.19	22.50	22.03	16.60	16.25	7.60	7.32	0.60	0.16
Settimana 12										
N	93	93	101	101	92	92	101	101	76	76
Media	4.224	3.854	2.883	2.435	1.510	1.159	0.345	-0.088	0.247	-0.093
DS	6.6269	6.6161	5.2326	5.2948	3.5727	3.5874	0.6684	1.1004	0.1269	0.1361
Minimo	0.00	-1.10	0.00	-3.45	0.00	-0.40	0.00	-8.83	0.00	-0.83
Mediana	0.580	0.170	0.390	0.020	0.355	-0.020	0.240	-0.090	0.240	-0.070
Massimo	31.20	31.06	26.50	26.03	16.70	16.46	6.38	6.10	0.53	0.12

FIG. 84A

Visita/ Statistiche	Placebo (N=97)		Composto 1 10 mg (N=103)		Composto 1 20 mg (N=100)		Composto 1 40 mg (N=103)		Leuprorelina (N=81)	
	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale	Valore osservato alla visita	Cambiamento dal basale
Settimana 16										
N	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
Media	4.837	4.460	2.473	2.001	1.468	1.128	0.522	0.076	0.247	-0.091
DS	7.0789	7.0809	4.8197	4.8924	4.1143	4.1127	1.7533	2.0108	0.1267	0.1525
Minimo	0.00	-1.11	0.06	-3.44	0.00	-0.40	0.00	-8.92	0.00	-0.91
Mediana	1.010	0.470	0.400	0.020	0.275	-0.050	0.220	-0.070	0.230	-0.060
Massimo	34.10	34.10	23.50	23.10	27.30	26.69	12.50	12.31	0.57	0.13
Settimana 20										
N	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
Media	3.487	3.109	2.372	1.892	1.525	1.193	0.339	-0.100	0.264	-0.076
DS	5.9037	5.9008	4.9131	4.9933	3.6715	3.6901	0.6027	1.1140	0.1283	0.1487
Minimo	0.00	-1.01	0.08	-3.45	0.00	-0.32	0.00	-8.86	0.00	-0.86
Mediana	0.515	0.075	0.390	-0.010	0.280	-0.030	0.210	-0.080	0.260	-0.050
Massimo	29.40	28.75	26.70	26.46	17.30	17.24	4.61	4.14	0.56	0.13
Settimana 24										
N	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
Media	4.029	3.642	2.125	1.645	2.363	2.032	0.580	0.143	0.248	-0.099
DS	6.1053	6.1163	3.7671	3.8558	4.3576	4.3484	2.2138	2.4249	0.1171	0.1560
Minimo	0.00	-0.78	0.06	-3.51	0.00	-0.41	0.00	-8.86	0.00	-0.96
Mediana	0.530	0.110	0.400	0.000	0.340	0.005	0.220	-0.080	0.270	-0.070
Massimo	23.40	23.26	15.90	15.53	16.80	16.27	17.30	17.24	0.51	0.10
Follow-up										
N	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
Media	4.780	4.402	4.455	3.983	4.807	4.468	8.301	7.856	0.882	0.545
DS	7.7944	7.7892	6.0513	6.0515	7.5004	7.5100	8.3767	8.5456	3.7114	3.7152
Minimo	0.00	-0.84	0.06	-3.42	0.08	-0.39	0.00	-7.92	0.00	-0.71
Mediana	0.540	0.260	0.800	0.410	1.010	0.760	6.240	5.890	0.280	-0.030
Massimo	37.90	37.22	23.90	23.22	41.90	41.29	28.60	28.39	27.50	27.10

(ng/mL)

FIG. 84B

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Marcatore biochimico dell'endometriosi (CA125) (U/mL)	Basale	Placebo	97	58.42	48.650	7.9	47.00	288.0
		Composto 1 10 mg	103	85.33	149.891	6.9	38.10	1070.0
		Composto 1 20 mg	100	67.44	83.191	8.3	44.95	589.0
		Composto 1 40 mg	103	85.93	105.800	7.1	43.40	586.0
		Leuprorelina	81	67.96	83.523	7.5	32.90	417.0
	Settimana 12	Placebo	94	46.63	56.804	5.9	32.50	450.0
		Composto 1 10 mg	103	36.89	56.927	4.2	21.30	509.0
		Composto 1 20 mg	98	24.87	24.313	4.7	17.80	182.0
		Composto 1 40 mg	102	21.27	21.048	3.6	13.85	124.0
		Leuprorelina	80	21.24	30.846	3.7	12.50	194.0
	Settimana 24	Placebo	73	44.13	38.729	7.3	31.50	230.0
		Composto 1 10 mg	81	37.50	48.743	5.5	22.10	319.0
		Composto 1 20 mg	74	25.55	23.720	5.4	18.20	140.0
		Composto 1 40 mg	87	20.18	21.616	4.0	12.70	113.0
		Leuprorelina	63	20.11	27.151	3.9	11.20	143.0

FIG. 85

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento percentuale dal basale per il marcatore biochimico dell'endometriosi (CA125) (U/mL)	Settimana 12	Placebo	94	-16.46	38.785	-78.5	-20.40	135.0
		Composto 1 10 mg	103	-34.04	87.314	-95.7	-47.10	793.0
		Composto 1 20 mg	98	-46.08	36.418	-98.6	-51.10	112.2
		Composto 1 40 mg	102	-55.67	35.898	-97.8	-62.95	109.3
		Leuprorelina	80	-54.95	36.069	-94.4	-60.50	149.5
	Settimana 24	Placebo	73	-14.01	55.858	-83.3	-24.00	273.6
		Composto 1 10 mg	81	-39.08	41.893	-93.3	-47.60	145.0
		Composto 1 20 mg	74	-46.24	33.099	-98.5	-51.25	47.8
		Composto 1 40 mg	87	-56.69	45.139	-98.0	-65.50	179.2
		Leuprorelina	63	-54.15	46.359	-92.8	-60.30	201.8

FIG. 86

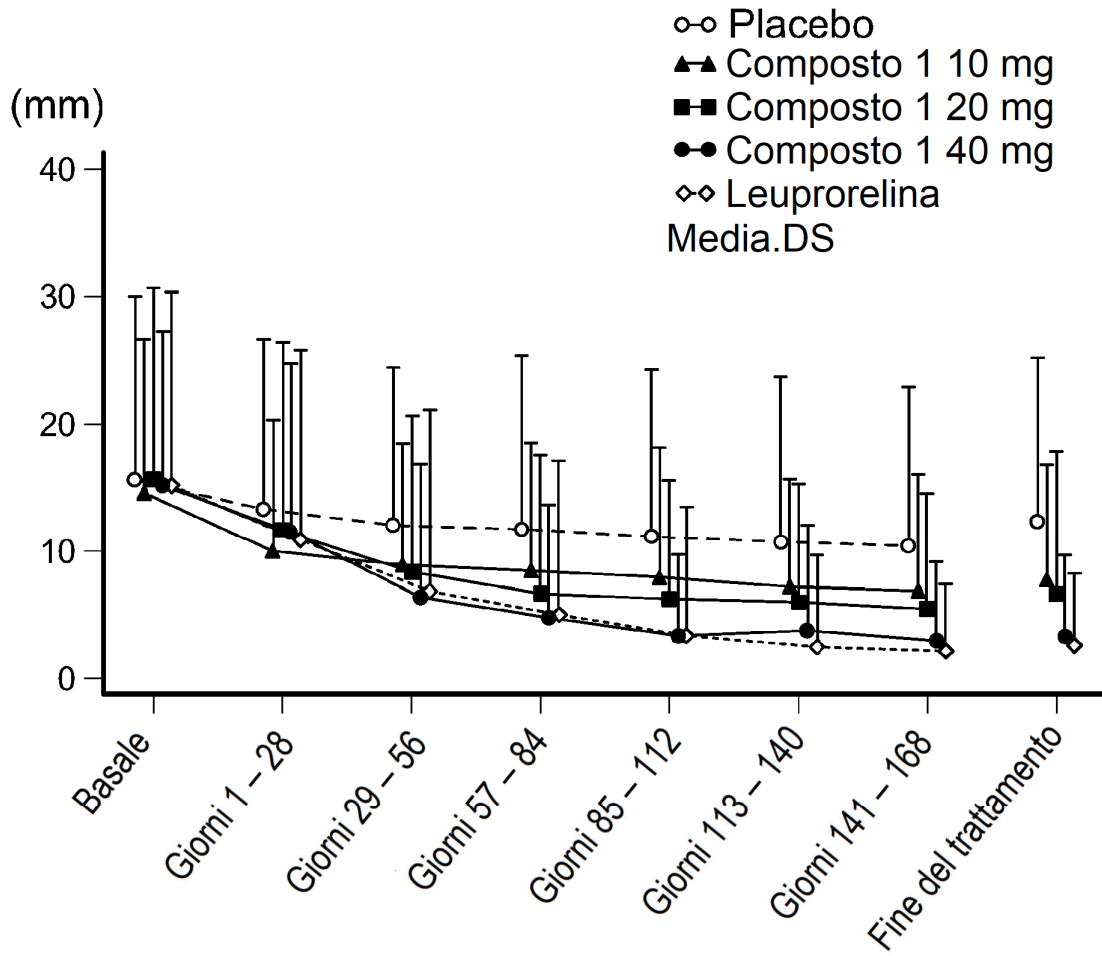


FIG. 87

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative					CI 95%			
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max Inferiore	Superiore		
Media del punteggio VAS per il dolore pelvico (mm)	Basale	Placebo	97	15.610	14.3204	0.82	11.330	64.96	12.7235	18.4959
		Composto 1 10 mg	103	14.595	11.9866	0.30	12.000	69.26	12.2520	16.9373
		Composto 1 20 mg	100	15.589	15.0569	0.48	11.090	69.85	12.6014	18.5766
		Composto 1 40 mg	103	15.259	11.9932	1.86	12.190	81.23	12.9150	17.6029
		Leuprorelina	81	15.181	15.1029	0.08	11.000	76.39	11.8413	18.5204
Giorni 1 – 28		Placebo	97	13.315	13.1953	0.00	8.750	57.93	10.6560	15.9749
		Composto 1 10 mg	103	9.988	10.3249	0.00	6.640	43.25	7.9705	12.0062
		Composto 1 20 mg	100	11.627	14.7324	0.00	6.320	63.36	8.7041	14.5505
		Composto 1 40 mg	103	11.498	13.2341	0.00	7.000	82.57	8.9119	14.0848
		Leuprorelina	81	10.899	14.8866	0.00	6.000	76.82	7.6076	14.1910
Giorni 29 – 56		Placebo	96	12.041	12.3114	0.00	6.750	45.57	9.5464	14.5355
		Composto 1 10 mg	103	8.858	9.6429	0.00	5.750	52.11	6.9737	10.7430
		Composto 1 20 mg	99	8.324	12.2852	0.00	3.820	58.61	5.8738	1.7743
		Composto 1 40 mg	101	6.362	10.4401	0.00	2.320	49.86	4.3010	8.4230
		Leuprorelina	79	6.873	14.2302	0.00	1.320	77.00	3.6859	10.0607
Giorni 57 – 84		Placebo	95	11.776	13.5443	0.00	6.890	73.67	9.0166	14.5348
		Composto 1 10 mg	101	8.400	10.1329	0.00	4.930	50.75	6.3992	10.4000
		Composto 1 20 mg	94	6.675	10.8072	0.00	2.520	65.14	4.4614	8.8884
		Composto 1 40 mg	101	4.785	8.9162	0.00	0.790	53.93	3.0249	6.5452
		Leuprorelina	78	5.013	12.0454	0.00	0.195	65.86	2.2970	7.7286
Giorni 85 – 112		Placebo	77	11.175	12.9918	0.00	5.890	53.21	8.2263	14.1238
		Composto 1 10 mg	84	7.895	10.2362	0.00	3.860	50.36	5.6738	10.1166
		Composto 1 20 mg	78	6.280	9.2399	0.00	3.340	48.61	4.1963	8.3629
		Composto 1 40 mg	89	3.364	6.3640	0.00	0.460	38.36	2.0233	4.7045
		Leuprorelina	69	3.418	10.0341	0.00	0.070	68.79	1.0080	5.8289
Giorni 113 – 140		Placebo	75	10.694	13.0408	0.00	5.570	49.89	7.6937	13.6945
		Composto 1 10 mg	84	7.111	8.5152	0.00	3.810	48.68	5.2627	8.9585
		Composto 1 20 mg	77	6.011	9.2439	0.00	1.820	55.82	3.9131	8.1093
		Composto 1 40 mg	89	3.733	8.3028	0.00	0.040	40.86	1.9840	5.4820
		Leuprorelina	68	2.848	7.2362	0.00	0.000	50.14	0.7329	4.2359
Giorni 141 – 168		Placebo	71	10.444	12.3696	0.00	5.500	49.19	7.5164	13.3721
		Composto 1 10 mg	80	6.861	9.2099	0.00	3.105	49.93	4.8113	8.9104
		Composto 1 20 mg	77	5.486	9.1562	0.00	2.180	42.04	3.4080	7.5644
		Composto 1 40 mg	88	2.979	6.1704	0.00	0.000	39.43	1.6717	4.2865
		Leuprorelina	63	2.167	5.1999	0.00	0.000	23.46	0.8572	3.4764
Fine del periodo di trattamento		Placebo	97	12.387	12.7540	0.11	7.210	50.00	9.8168	14.9578
		Composto 1 10 mg	103	7.746	9.0900	0.00	4.360	49.93	5.9692	9.5223
		Composto 1 20 mg	100	6.557	11.2902	0.00	2.535	62.25	4.3166	8.7970
		Composto 1 40 mg	103	3.335	6.4059	0.00	0.040	37.68	2.0833	4.5872
		Leuprorelina	81	2.629	5.5783	0.00	0.000	25.39	1.3958	3.8627

FIG. 88

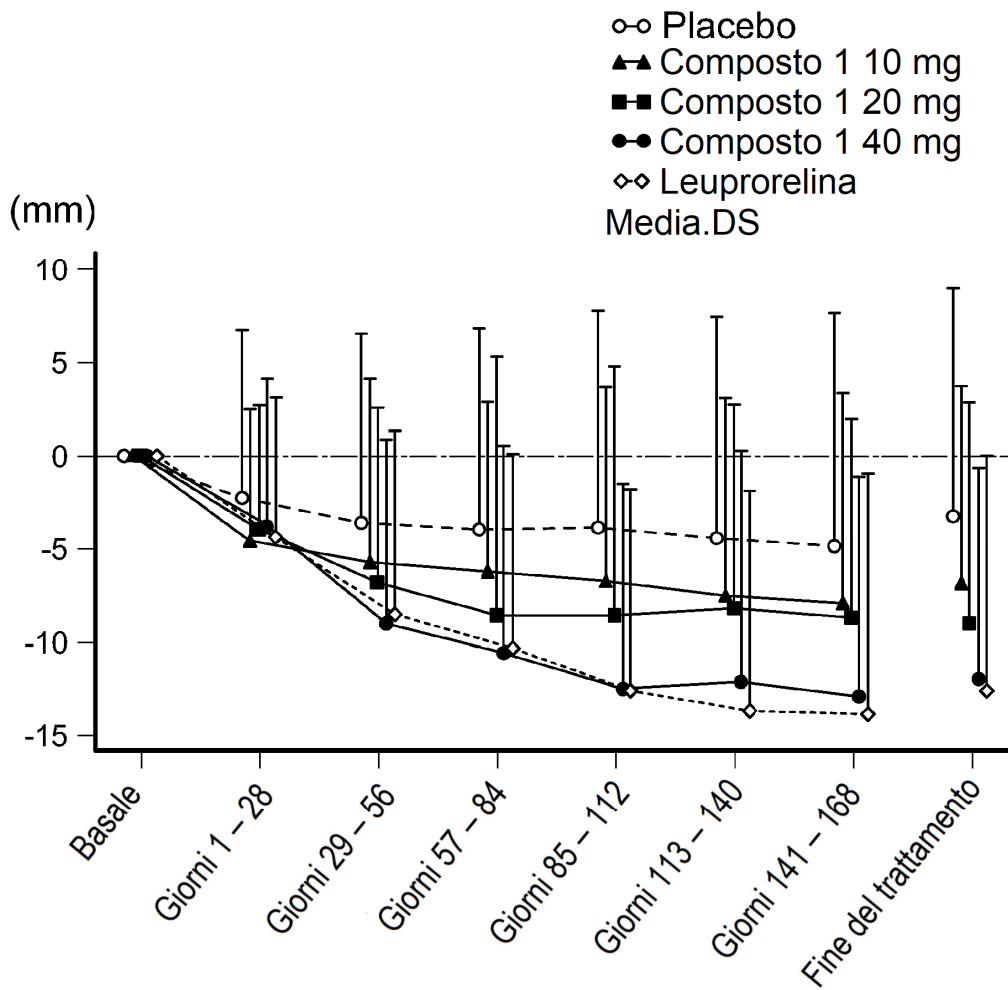


FIG. 89

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative					CI 95%			
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	Inferiore	Superiore	
Cambiamento dal basale della media del punteggio VAS	Giorni 1 – 28	Placebo	97	-2.294	8.9903	-34.17	-2.680	23.64	-4.1062	-0.4823
		Composto 1 10 mg	103	-4.606	7.1304	-33.87	-3.570	12.29	-5.9999	-3.2127
		Composto 1 20 mg	100	-3.962	6.6751	-24.94	-3.395	11.64	-5.2862	-2.6372
		Composto 1 40 mg	103	-3.761	7.8831	-29.95	-2.920	30.97	-5.3012	-2.2199
		Leuprorelina	81	-4.282	7.3628	-36.98	-2.820	14.52	-5.9096	-2.6536
per il dolore pelvico (mm)	Giorni 29 – 56	Placebo	96	-3.604	10.1906	-30.81	-3.360	29.21	-5.6688	-1.5392
		Composto 1 10 mg	103	-5.736	9.8576	-60.69	-3.780	13.54	-7.6629	-3.8098
		Composto 1 20 mg	99	-6.787	9.3858	-41.71	-5.750	21.35	-8.6594	-4.9155
		Composto 1 40 mg	101	-8.960	9.8226	-44.66	-8.110	24.61	-10.8990	-7.0208
		Leuprorelina	79	-8.618	9.9690	-52.37	-6.410	23.93	-10.8513	-6.3854
Giorni 57 – 84	Placebo	95	-3.945	10.7499	-45.96	-3.660	36.64	-6.1353	-1.7556	
	Composto 1 10 mg	101	-6.282	9.1659	-50.65	-4.540	10.23	-8.0914	-4.4725	
	Composto 1 20 mg	94	-8.547	13.8568	-64.33	-5.795	36.40	-11.3851	-5.7088	
	Composto 1 40 mg	101	-10.537	11.0516	-63.05	-9.200	28.68	-12.7185	-8.3551	
	Leuprorelina	78	-10.364	10.4428	-54.59	-7.885	14.70	-12.7183	-8.0094	
Giorni 85 – 112	Placebo	77	-3.860	11.5776	-41.25	-3.320	41.53	-6.4877	-1.2321	
	Composto 1 10 mg	84	-6.727	10.4187	-62.26	-4.260	14.32	-8.9883	-4.4663	
	Composto 1 20 mg	78	-8.528	13.2829	-64.33	-5.465	14.87	-11.5228	-5.5331	
	Composto 1 40 mg	89	-12.475	10.9347	-69.73	-10.000	15.74	-14.7780	-10.1712	
	Leuprorelina	69	-12.585	10.8106	-55.12	-9.140	0.24	-15.1816	-9.9877	
Giorni 113 – 140	Placebo	75	-4.407	11.8397	-48.39	-4.390	31.71	-7.1306	-1.6825	
	Composto 1 10 mg	84	-7.512	10.5832	-57.72	-5.070	15.97	-9.8086	-5.2152	
	Composto 1 20 mg	77	-8.153	10.8432	-48.89	-6.350	17.53	-10.6144	-5.6921	
	Composto 1 40 mg	89	-12.106	12.3644	-75.66	-9.880	28.65	-14.7101	-9.5009	
	Leuprorelina	68	-13.681	11.8045	-55.41	-10.290	2.70	-16.5386	-10.8240	
Giorni 141 – 168	Placebo	71	-4.866	12.4477	-56.08	-3.210	20.89	-7.8120	-1.9193	
	Composto 1 10 mg	80	-7.872	11.2457	-57.94	-5.390	17.22	-10.3746	-5.3694	
	Composto 1 20 mg	77	-8.678	10.6479	-57.49	-6.000	17.32	-11.0949	-6.2614	
	Composto 1 40 mg	88	-12.919	11.8210	-76.87	-9.960	7.74	-15.4234	-10.4141	
	Leuprorelina	63	-13.804	12.8288	-63.71	-10.260	-0.08	-17.0347	-10.5729	
Fine del periodo di trattamento	Placebo	97	-3.222	12.1616	-56.03	-3.020	36.03	-5.6735	-0.7713	
	Composto 1 10 mg	103	-6.849	10.5616	-57.94	-4.820	17.22	-8.9131	-4.7848	
	Composto 1 20 mg	100	-9.032	11.8432	-64.33	-5.970	17.32	-11.3821	-6.6823	
	Composto 1 40 mg	103	-11.924	11.2609	-76.80	-9.700	8.53	-14.1245	-9.7229	
	Leuprorelina	81	-12.552	12.5609	-63.71	-9.020	3.33	-15.3290	-9.7742	

FIG. 90

Variabile / Visita		Diff	CI 95%		
			Inferiore	Superiore	
Cambiamento dal basale della media del punteggio VAS per il dolore pelvico (mm)	Giorni 1 – 28	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-0.325	-2.4442	1.7948
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.320	-1.7422	2.3830
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.521	-1.7231	2.7652
	Giorni 29 – 56	Composto 1 10 mg - leuprorelina	2.882	-0.0413	5.8054
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	1.831	-1.0418	4.7036
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.342	-3.2720	2.5889
	Giorni 57 – 84	Composto 1 10 mg - leuprorelina	4.082	1.1839	6.9798
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	1.817	-1.9404	5.5742
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.173	-3.3830	3.0370
	Giorni 85 – 112	Composto 1 10 mg - leuprorelina	5.857	2.4556	9.2592
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	4.057	0.0762	8.0372
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.110	-3.3374	3.5575
	Giorni 113 – 140	Composto 1 10 mg - leuprorelina	6.169	2.5770	9.7618
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	5.528	1.8098	9.2464
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	1.576	-2.2821	5.4338
	Giorni 141 – 168	Composto 1 10 mg - leuprorelina	5.932	1.9466	9.9170
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	5.126	1.2028	9.0484
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.885	-3.1100	4.8801
Fine del periodo di trattamento	Composto 1 10 mg - leuprorelina	5.703	2.3389	9.0675	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	3.519	-0.0702	7.1091	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.628	-2.8443	4.1001	

FIG. 91

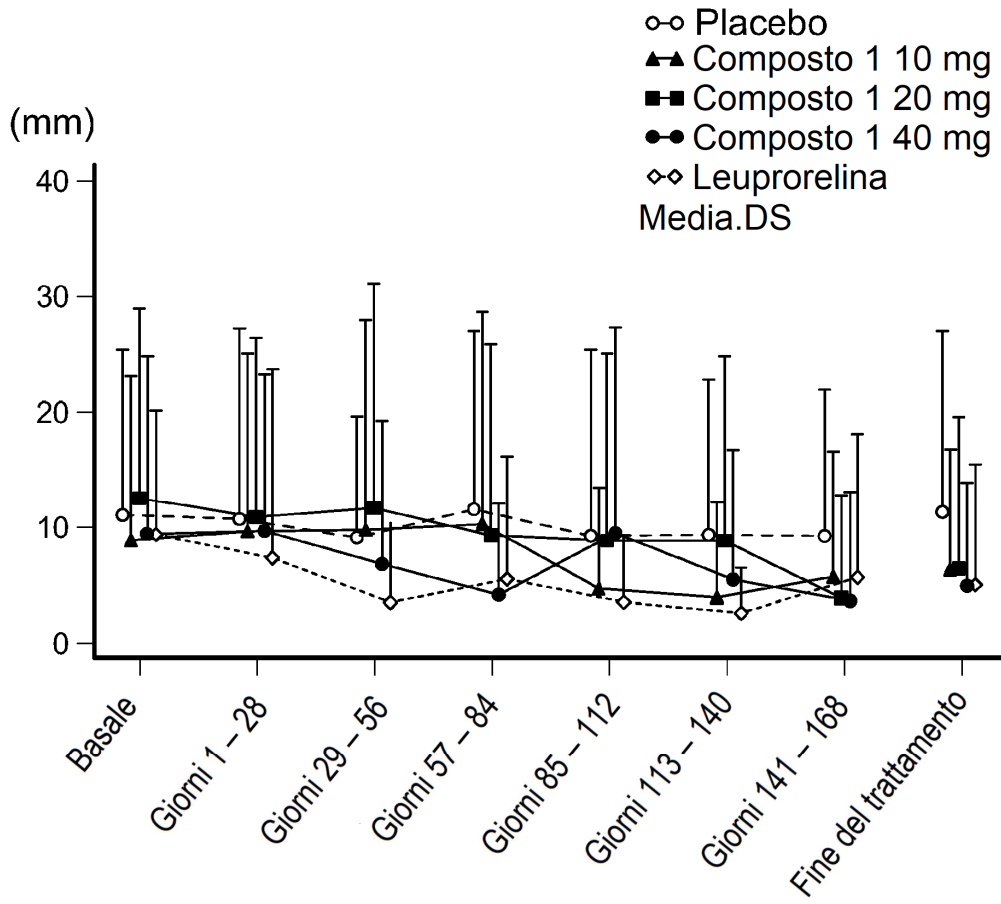


FIG. 92

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative					CI 95%			
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	Inferiore	Superiore	
Media del punteggio VAS per la dispareunia (mm)	Basale	Placebo	41	11.046	14.2483	0.00	4.00	60.00	6.5490	15.5437
		Composto 1 10 mg	46	8.822	14.2407	0.00	1.550	72.00	4.5934	13.0514
	Composto 1 20 mg	Composto 1 20 mg	47	12.470	16.4833	0.00	4.500	60.00	7.6301	17.3095
		Composto 1 40 mg	44	9.389	15.4208	0.00	2.800	64.67	4.7005	14.0772
Leuprorelina	Leuprorelina	26	9.455	10.7051	0.00	6.250	44.00	5.1315	13.7793	
	Giorni 1 – 28	Placebo	44	10.676	16.5317	0.00	4.750	81.00	5.6496	15.7018
Composto 1 10 mg		50	9.608	15.4027	0.00	2.735	75.00	5.2302	13.9850	
Composto 1 20 mg		44	10.809	15.5738	0.00	2.625	53.50	6.0738	15.5435	
Composto 1 40 mg		42	9.522	13.6408	0.00	2.065	53.00	5.2714	13.7729	
Leuprorelina		25	7.288	16.2960	0.00	0.860	67.00	0.5609	14.0143	
Giorni 29 – 56	Placebo	38	9.115	10.4655	0.00	4.800	40.40	5.6748	12.5546	
	Composto 1 10 mg	48	9.751	18.2336	0.00	1.915	78.00	4.4570	15.0459	
	Composto 1 20 mg	49	11.660	19.4615	0.00	1.750	68.00	6.0698	17.2498	
	Composto 1 40 mg	39	6.711	12.6281	0.00	1.000	64.00	2.6172	10.8043	
	Leuprorelina	24	3.440	6.8993	0.00	0.000	27.00	0.5263	6.3529	
Giorni 57 – 84	Placebo	36	11.445	15.5573	0.00	4.165	58.00	6.1814	16.7091	
	Composto 1 10 mg	50	10.110	18.5404	0.00	1.550	73.00	4.8405	15.3787	
	Composto 1 20 mg	35	9.229	16.6530	0.00	0.830	72.00	3.5081	14.9491	
	Composto 1 40 mg	40	4.126	7.9652	0.00	0.125	33.00	1.5789	6.6736	
	Leuprorelina	24	5.478	10.7612	0.00	0.000	41.75	0.9343	10.0224	
Giorni 85 – 112	Placebo	27	9.226	16.1421	0.00	5.500	70.00	2.8400	15.6111	
	Composto 1 10 mg	35	4.574	8.8940	0.00	0.000	38.00	1.5191	7.6295	
	Composto 1 20 mg	31	8.927	16.1695	0.00	0.500	57.00	2.9958	14.8578	
	Composto 1 40 mg	31	9.564	17.7291	0.00	1.800	62.00	3.0608	16.0669	
	Leuprorelina	23	3.484	5.6895	0.00	0.000	18.00	1.0236	5.9442	
Giorni 113 – 140	Placebo	33	9.305	13.4358	0.00	2.500	47.00	4.5413	14.0696	
	Composto 1 10 mg	38	3.804	8.4116	0.00	0.000	47.50	1.0397	6.5693	
	Composto 1 20 mg	30	8.789	16.0423	0.00	0.500	52.00	2.7984	14.7789	
	Composto 1 40 mg	34	5.410	11.3459	0.00	0.000	47.00	1.4515	9.3691	
	Leuprorelina	15	2.522	3.8630	0.00	0.000	11.00	0.3827	4.6613	
Giorni 141 – 168	Placebo	20	9.192	12.7469	0.00	2.915	42.00	3.2258	15.1572	
	Composto 1 10 mg	36	5.550	11.1157	0.00	0.000	46.00	1.7893	9.3113	
	Composto 1 20 mg	29	3.806	8.9781	0.00	0.000	35.00	0.3911	7.2213	
	Composto 1 40 mg	31	3.531	9.6053	0.00	0.000	51.00	0.0074	7.0539	
	Leuprorelina	18	5.565	12.5556	0.00	0.000	47.00	-0.6788	11.8088	
Fine del periodo di trattamento	Placebo	36	11.318	15.7393	0.00	3.875	58.00	5.9924	16.6432	
	Composto 1 10 mg	50	6.218	10.6280	0.00	0.290	46.00	3.1976	9.2384	
	Composto 1 20 mg	40	6.363	13.1847	0.00	0.585	53.00	2.1461	10.5794	
	Composto 1 40 mg	39	4.842	9.1145	0.00	0.170	33.00	1.8870	7.7961	
Leuprorelina	23	4.913	10.6249	0.00	0.000	47.00	0.3185	9.5076		

FIG. 93

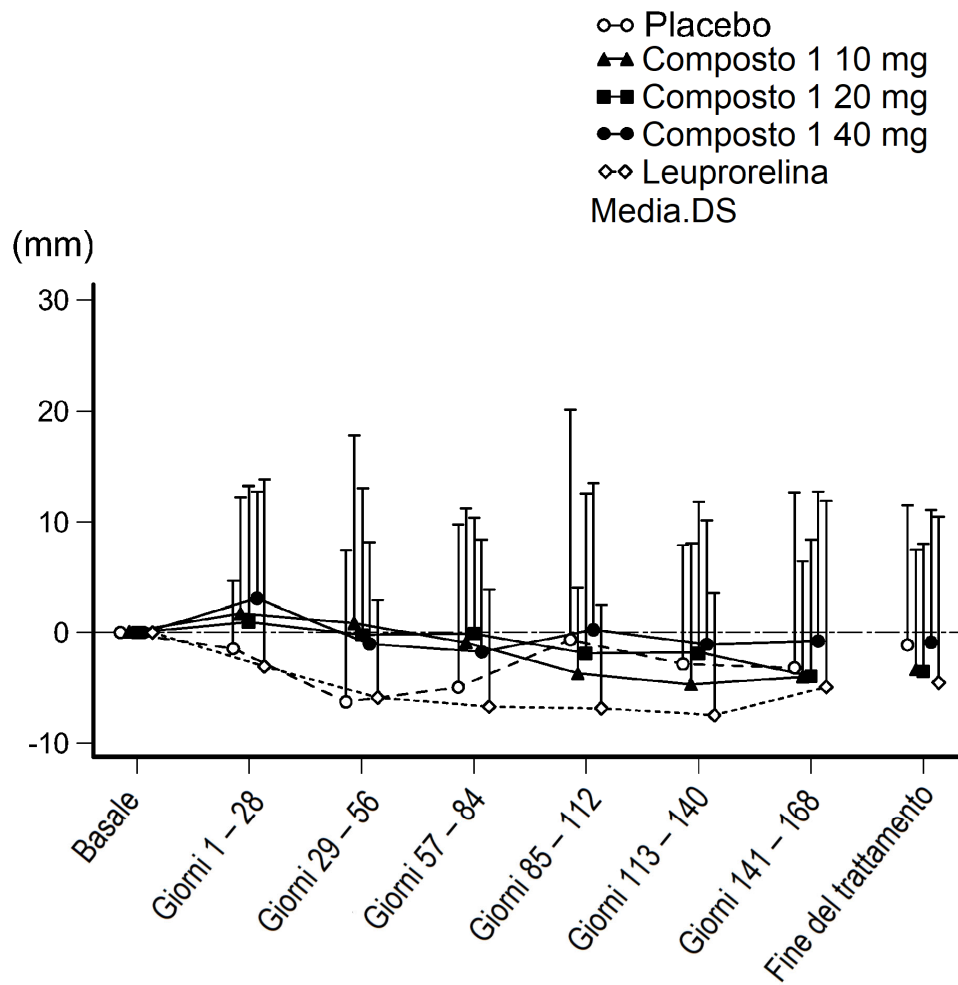


FIG. 94

Variabile / Visita	Trattamento	N	Statistiche riepilogative				CI 95%			
			Media	DS	Min	Mediana	Max	Inferiore	Superiore	
Cambiamento dal basale della media del punteggio	Giorni 1 – 28	Placebo	37	-1.464	6.1084	-17.50	0.000	8.25	-3.5007	0.5726
		Composto 1 10 mg	39	1.642	10.6212	-38.00	0.000	26.50	-1.8007	5.0853
		Composto 1 20 mg	39	0.953	12.3795	-32.67	0.000	50.00	-3.0599	4.9661
		Composto 1 40 mg	33	2.995	9.7916	-21.67	0.000	35.00	-0.4774	6.4665
		Leuprorelina	21	-3.126	17.0520	-31.00	-3.500	45.00	-10.8882	4.6358
VAS per la dispareunia (mm)	Giorni 29 – 56	Placebo	31	-6.324	13.7901	-53.00	-3.250	22.90	-11.3821	-1.2656
		Composto 1 10 mg	40	0.700	17.1416	-41.00	0.000	67.50	-4.7824	6.1819
		Composto 1 20 mg	40	-0.358	13.4556	-34.24	0.000	36.00	-4.6616	3.9451
		Composto 1 40 mg	32	-1.085	9.2912	-30.50	0.000	23.00	-4.4349	2.2649
		Leuprorelina	17	-5.988	8.9457	-25.00	-4.670	13.00	-10.5871	-1.3882
	Giorni 57 – 84	Placebo	30	-5.018	14.8372	-55.00	0.000	13.50	-10.5583	0.5223
		Composto 1 10 mg	41	-1.033	12.2047	-25.00	0.000	59.50	-4.8852	2.8194
		Composto 1 20 mg	33	-0.191	10.6032	-35.67	0.000	29.50	-3.9503	3.5691
		Composto 1 40 mg	33	-1.860	10.3161	31.67	0.000	22.00	-5.5182	1.7976
		Leuprorelina	18	-6.752	10.5824	-26.00	-5.770	16.75	-12.0142	-1.4891
	Giorni 85 – 112	Placebo	22	-0.715	20.9133	-32.50	-1.050	66.00	-9.9879	8.5570
		Composto 1 10 mg	28	-3.865	7.9514	-34.00	-0.155	4.18	-6.9486	-0.7821
		Composto 1 20 mg	28	-1.911	14.4995	-35.67	-1.800	43.80	-7.5330	3.7116
		Composto 1 40 mg	22	0.265	13.2572	-32.50	0.000	34.00	-5.6125	6.1434
		Leuprorelina	19	-6.915	9.4608	-33.00	-4.000	1.30	-11.4747	-2.3548
	Giorni 113 – 140	Placebo	26	-2.913	10.8470	-30.00	-0.500	15.83	-7.2946	1.4677
		Composto 1 10 mg	28	-4.879	12.8937	-60.00	-0.070	6.28	-9.8786	0.1207
		Composto 1 20 mg	26	-1.778	13.6186	-35.04	-1.495	38.80	-7.2787	3.7226
		Composto 1 40 mg	25	-1.063	11.3013	-34.00	0.000	32.00	-5.7282	3.6018
		Leuprorelina	13	-7.552	11.1102	-37.00	-4.670	5.00	-14.2661	-0.8385
Giorni 141 – 168	Placebo	16	-3.256	15.8951	-45.00	0.000	16.00	-11.7261	5.2136	
	Composto 1 10 mg	28	-4.124	10.5641	-46.50	-0.070	15.60	-8.2206	-0.0279	
	Composto 1 20 mg	26	-4.012	12.5050	-33.47	-1.250	35.00	-9.0628	1.0390	
	Composto 1 40 mg	22	-0.830	13.6774	-35.00	0.000	48.00	-6.8947	5.2338	
	Leuprorelina	14	-4.953	16.9523	-40.50	-3.000	36.33	-14.7408	4.8351	
Fine del periodo di trattamento	Placebo	29	-1.145	12.6625	-45.00	0.000	16.00	-5.9617	3.6715	
	Composto 1 10 mg	40	-3.454	10.8509	-46.50	-0.500	29.00	-6.9238	0.0168	
	Composto 1 20 mg	34	-3.553	11.5544	-33.47	-0.965	35.00	-7.5848	0.4783	
	Composto 1 40 mg	31	-0.925	12.0373	-35.00	0.000	29.00	-5.3398	3.4908	
	Leuprorelina	18	-4.593	15.0878	-40.50	-3.250	36.33	-12.0963	2.9096	

FIG. 95

Variabile / Visita			Diff	CI 95%	
				Inferiore	Superiore
Cambiamento dal basale della media del punteggio VAS per la disporeunia (mm)	Giorni 1 – 28	Composto 1 10 mg - leuprorelina	4.768	-2.3819	11.9189
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	4.079	-3.5958	11.7543
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	6.121	-1.2006	13.4421
	Giorni 29 – 56	Composto 1 10 mg - leuprorelina	6.687	-2.1433	15.5181
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	5.629	-1.5161	12.7749
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	4.903	-0.6370	10.4423
	Giorni 57 – 84	Composto 1 10 mg - leuprorelina	5.719	-0.9308	12.3683
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	6.561	0.3217	12.8004
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	4.891	-1.2380	11.0208
	Giorni 85 – 112	Composto 1 10 mg - leuprorelina	3.049	-2.0913	8.1900
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	5.004	-2.6143	12.6223
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	7.180	-0.2060	14.5663
	Giorni 113 – 140	Composto 1 10 mg - leuprorelina	2.673	-5.7255	11.0723
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	5.774	-3.0760	14.6245
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	6.489	-1.3043	14.2825
	Giorni 141 – 168	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.829	-7.7647	9.4219
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.941	-8.5778	10.4597
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	4.122	-6.3092	14.5540
Fine del periodo di trattamento	Composto 1 10 mg - leuprorelina	1.140	-5.8492	8.1289	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	1.040	-6.4921	8.5723	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	3.669	-4.2135	11.5512	

FIG. 96

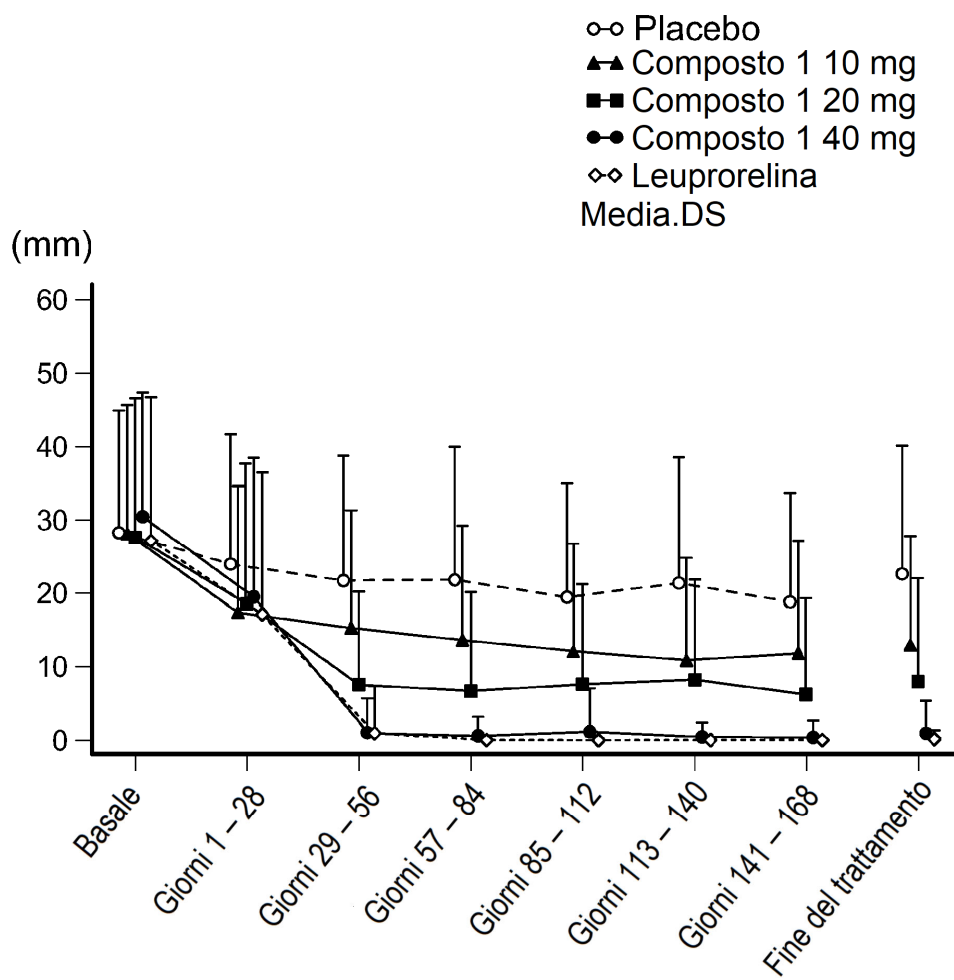


FIG. 97

TAVOLA CXVIII

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative					CI 95%				
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	Inferiore	Superiore		
Media del punteggio	Basale	Placebo	97	28.379	16.5910	0.00	24.600	74.50	25.0349	31.7226	
		Composto 1 10 mg	103	28.213	17.6370	0.00	25.140	70.67	24.7663	31.6603	
	VAS per la dismenorrea (mm)	Composto 1 20 mg	100	27.703	18.9350	0.00	25.365	80.00	23.9458	31.4600	
			Composto 1 40 mg	103	30.430	17.0426	5.25	30.090	82.00	27.0995	33.7611
Giorni 1 – 28	Placebo	81	27.118	19.7795	0.00	21.500	92.80	22.7448	31.4920		
		Composto 1 10 mg	97	23.832	17.8381	0.00	20.250	73.40	20.2367	27.4270	
			103	17.556	17.0427	0.00	12.250	73.56	14.2256	20.8872	
			100	18.545	19.2141	0.00	11.875	73.50	14.7323	22.3573	
	103		19.452	19.1065	0.00	14.500	86.00	15.7176	23.1859		
	Composto 1 20 mg	81	17.133	19.4179	0.00	10.750	86.33	12.8397	21.4270		
		Composto 1 40 mg	96	21.718	17.0320	0.00	18.200	82.00	18.2670	25.1690	
			103	15.394	15.9513	0.00	11.200	72.00	12.2764	18.5114	
			99	7.433	12.7505	0.00	0.000	63.33	4.8901	9.9762	
	101		1.032	4.5411	0.00	0.000	29.25	0.1352	1.9281		
	Leuporelina	79	0.972	6.3180	0.00	0.000	55.00	-0.4430	2.3873		
		Placebo	95	21.728	18.3520	0.00	17.170	73.67	17.9891	25.4661	
			Composto 1 10 mg	101	13.568	15.5954	0.00	8.000	66.00	10.4890	16.6465
				94	6.626	13.5146	0.00	0.000	93.00	3.8581	9.3942
	101			0.569	2.5367	0.00	0.000	14.67	0.0679	1.0695	
	78	0.000		0.0000	0.00	0.000	0.00	0.0000	0.0000		
Composto 1 20 mg	77	19.419	15.4500	0.00	16.400	70.40	15.9121	22.9256			
	84	11.943	14.8590	0.00	6.580	62.50	8.7187	15.1679			
	78	7.616	13.6165	0.00	0.000	66.00	4.5460	10.6861			
	89	1.039	5.9676	0.00	0.000	51.40	-0.2179	2.2963			
Composto 1 40 mg	69	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	0.0000	0.0000			
	Placebo	75	21.299	17.3486	0.00	19.170	67.00	17.3071	25.2902		
		Composto 1 10 mg	84	10.769	14.0906	0.00	5.300	60.57	7.7110	13.8267	
			77	8.040	13.8727	0.00	0.000	56.60	4.8912	11.1886	
89			0.390	2.0190	0.00	0.000	15.00	-0.0354	0.8152		
68	0.000		0.0000	0.00	0.000	0.00	0.0000	0.0000			
Composto 1 20 mg	71	18.797	14.8825	0.00	16.200	55.20	15.2748	22.3201			
	Composto 1 40 mg	80	11.758	15.4431	0.00	4.540	56.83	8.3208	15.1942		
		77	6.132	13.2012	0.00	0.000	56.50	3.1359	9.1285		
		88	0.430	2.3141	0.00	0.000	19.67	-0.0604	0.9202		
63		0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	0.0000	0.0000			
Leuporelina	97	22.607	17.5557	0.00	19.000	82.00	19.0683	26.1449			
	Composto 1 10 mg	103	12.857	15.0429	0.00	7.710	56.83	9.9173	15.7973		
		100	7.878	14.2406	0.00	0.000	64.06	5.0521	10.7035		
		103	0.918	4.3438	0.00	0.000	30.00	0.0688	1.7667		
		81	0.174	1.1623	0.00	0.000	9.38	-0.0826	0.4315		
Fine del periodo di trattamento	Leuporelina	81	0.174	1.1623	0.00	0.000	9.38	-0.0826	0.4315		

FIG. 98

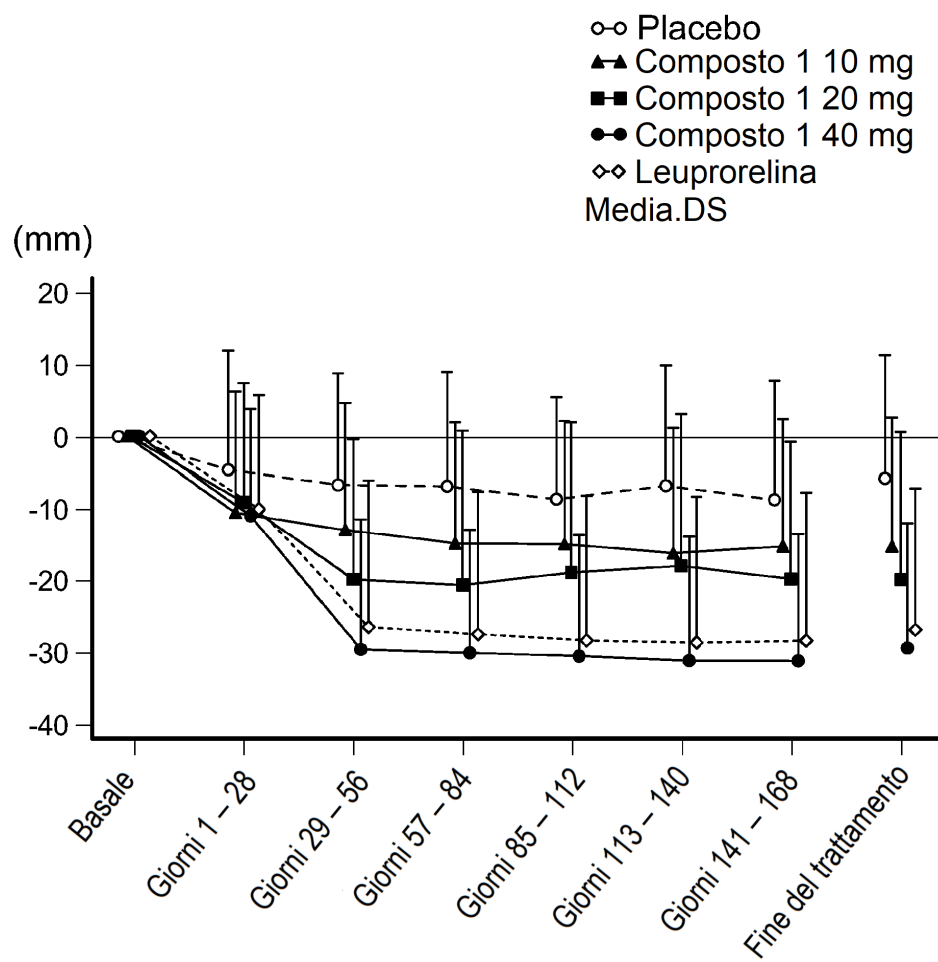


FIG. 99

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative					CI 95%			
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	Inferiore	Superiore	
Cambiamento dal basale della media del punteggio VAS per la dismenorrea (mm)	Giorni 1 – 28	Placebo	97	-4.547	16.4741	-54.25	-5.120	48.00	-7.8672	-1.2266
		Composto 1 10 mg	103	-10.657	17.0824	-70.67	-9.310	21.86	-13.9955	-7.3183
		Composto 1 20 mg	100	-9.158	16.6375	-80.00	-7.045	29.86	-12.4593	-5.8569
		Composto 1 40 mg	103	-10.979	14.8545	-43.30	-10.600	34.60	-13.8817	-8.0754
		Leuprorelina	81	-9.985	15.7027	-45.98	-8.420	24.76	-13.4572	-6.5129
Giorni 29 – 56	Placebo	96	-6.693	15.5192	-50.00	-5.815	32.70	-9.8378	-3.5488	
	Composto 1 10 mg	103	-12.819	17.4978	-58.14	-9.530	18.37	-16.2392	-9.3997	
	Composto 1 20 mg	99	-19.880	19.6246	-80.00	-17.310	18.90	-23.7945	-15.9663	
	Composto 1 40 mg	101	-29.631	18.1588	-82.00	-30.090	22.25	-33.2154	-26.0458	
	Leuprorelina	79	-26.506	20.3326	-92.80	-21.200	12.00	-31.0601	-21.9516	
Giorni 57 – 84	Placebo	95	-6.857	15.8099	-46.14	-9.280	36.13	-10.0772	-3.6359	
	Composto 1 10 mg	101	-14.747	16.8648	-63.27	-12.250	18.15	-18.0765	-11.4179	
	Composto 1 20 mg	94	-20.689	21.4387	-80.00	-17.675	52.00	-25.0805	-16.2984	
	Composto 1 40 mg	101	-30.094	17.2623	-82.00	-29.880	-5.25	-33.5014	-26.6858	
	Leuprorelina	78	-27.558	19.9878	-92.80	-23.145	0.00	-32.0650	-23.0519	
Giorni 85 – 112	Placebo	77	-8.663	14.1539	-38.83	-10.430	34.83	-11.8759	-5.4508	
	Composto 1 10 mg	84	-14.917	17.1865	-58.14	-10.035	24.29	-18.6462	-11.1869	
	Composto 1 20 mg	78	-19.014	21.1116	-80.00	-14.790	25.63	-23.7738	-14.2539	
	Composto 1 40 mg	89	-30.532	16.8634	-82.00	-30.000	-0.11	-34.0848	-26.9802	
	Leuprorelina	69	-28.446	20.3506	-92.80	-24.140	0.00	-33.3344	-23.5569	
Giorni 113 – 140	Placebo	75	-6.735	16.6093	-44.00	-7.200	45.20	-10.5561	-2.9132	
	Composto 1 10 mg	84	-16.091	17.4065	-58.14	-14.080	38.67	-19.8685	-12.3136	
	Composto 1 20 mg	77	-17.953	21.0936	-78.67	-15.620	53.86	-22.7404	-13.1651	
	Composto 1 40 mg	89	-31.182	17.2889	-82.00	-30.600	1.57	-34.8238	-27.5398	
	Leuprorelina	68	-28.666	20.4184	-92.80	-25.070	0.00	-33.6088	-23.7242	
Giorni 141 – 168	Placebo	71	-8.676	16.4615	-58.50	-7.110	25.75	-12.5724	-4.7797	
	Composto 1 10 mg	80	-15.191	17.6754	-70.33	-14.010	30.69	-19.1245	-11.2575	
	Composto 1 20 mg	77	-19.860	19.1617	-80.00	-16.920	14.64	-24.2096	-15.5112	
	Composto 1 40 mg	88	-31.210	17.7668	-82.00	-30.750	-5.71	-34.9741	-27.4452	
	Leuprorelina	63	-28.373	20.7287	-92.80	-24.140	0.00	-33.5935	-23.1526	
Fine del periodo di trattamento	Placebo	97	-5.772	17.1295	-58.50	-6.710	45.20	-9.2245	-2.3198	
	Composto 1 10 mg	103	-15.356	18.0506	-63.27	-13.820	30.69	-18.8838	-11.8282	
	Composto 1 20 mg	100	-19.825	20.4332	-80.00	-16.795	20.53	-23.8795	-15.7707	
	Composto 1 40 mg	103	-29.513	17.5379	-82.00	-29.880	-2.86	-32.9401	-26.0849	
	Leuprorelina	81	-26.944	19.9212	-92.80	-21.500	0.00	-31.3489	-22.5390	

FIG. 100

Variabile / Visita			Diff	CI 95%	
				Inferiore	Superiore
Cambiamento dal basale della media del punteggio VAS per la dismenorrea (mm)	Giorni 1 – 28	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-0.672	-5.5037	4.1601
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.827	-3.9595	5.6134
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.993	-5.4571	3.4701
	Giorni 29 – 56	Composto 1 10 mg - leuprorelina	13.686	8.1446	19.2282
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	6.625	0.6882	12.5626
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-3.125	-8.7983	2.5488
	Giorni 57 – 84	Composto 1 10 mg - leuprorelina	12.811	7.3708	18.2517
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	6.869	0.5820	13.1560
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-2.535	-8.0376	2.9674
	Giorni 85 – 112	Composto 1 10 mg - leuprorelina	13.529	7.5333	19.5250
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	9.432	2.6513	16.2123
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-2.087	-7.9371	3.7635
	Giorni 113 – 140	Composto 1 10 mg - leuprorelina	12.575	6.5120	18.6388
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	10.714	3.8783	17.5492
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-2.515	-8.4669	3.4363
	Giorni 141 – 168	Composto 1 10 mg - leuprorelina	13.182	6.8290	19.5351
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	8.513	1.8344	15.1908
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-2.837	-9.0508	3.3775
	Fine del periodo di trattamento	Composto 1 10 mg - leuprorelina	11.588	6.0512	17.1247
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	7.119	1.1585	13.0792
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-2.569	-8.0255	2.8883

FIG. 101

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Media del punteggio M-B&B per il dolore pelvico	Basale	Placebo	97	0.648	0.4536	0.00	0.620	1.85
		Composto 1 10 mg	103	0.656	0.4615	0.00	0.620	2.14
		Composto 1 20 mg	100	0.626	0.4749	0.00	0.530	1.88
		Composto 1 40 mg	103	0.654	0.4410	0.00	0.630	2.31
		Leuprorelina	81	0.675	0.5451	0.00	0.570	2.48
	Giorni 1 – 28	Placebo	97	0.529	0.4418	0.00	0.420	2.00
		Composto 1 10 mg	103	0.527	0.4333	0.00	0.450	1.83
		Composto 1 20 mg	100	0.524	0.5050	0.00	0.390	2.25
		Composto 1 40 mg	102	0.538	0.4747	0.00	0.470	2.24
		Leuprorelina	80	0.493	0.4920	0.00	0.340	2.58
	Giorni 29 – 56	Placebo	96	0.495	0.4803	0.00	0.280	2.05
		Composto 1 10 mg	103	0.476	0.4320	0.00	0.360	1.52
		Composto 1 20 mg	99	0.434	0.4457	0.00	0.290	1.57
		Composto 1 40 mg	101	0.400	0.4328	0.00	0.250	1.61
		Leuprorelina	79	0.378	0.4919	0.00	0.180	2.57
	Giorni 57 – 84	Placebo	94	0.453	0.4786	0.00	0.290	2.00
		Composto 1 10 mg	101	0.446	0.4511	0.00	0.320	1.64
		Composto 1 20 mg	94	0.381	0.4399	0.00	0.185	1.76
		Composto 1 40 mg	101	0.324	0.4420	0.00	0.070	1.75
		Leuprorelina	78	0.287	0.4847	0.00	0.040	2.36
Giorni 85 – 112	Placebo	77	0.449	0.4816	0.00	0.240	2.09	
	Composto 1 10 mg	84	0.418	0.4082	0.00	0.310	1.36	
	Composto 1 20 mg	78	0.386	0.4397	0.00	0.185	1.59	
	Composto 1 40 mg	89	0.253	0.3714	0.00	0.040	1.43	
	Leuprorelina	69	0.230	0.4442	0.00	0.000	2.57	
Giorni 113 – 140	Placebo	75	0.407	0.4814	0.00	0.200	2.00	
	Composto 1 10 mg	84	0.411	0.4148	0.00	0.270	1.33	
	Composto 1 20 mg	77	0.341	0.4308	0.00	0.110	1.65	
	Composto 1 40 mg	89	0.256	0.4379	0.00	0.000	1.86	
	Leuprorelina	68	0.194	0.3908	0.00	0.000	2.04	
Giorni 141 – 168	Placebo	71	0.390	0.4729	0.00	0.170	2.00	
	Composto 1 10 mg	80	0.354	0.4131	0.00	0.140	1.22	
	Composto 1 20 mg	77	0.343	0.4161	0.00	0.120	1.22	
	Composto 1 40 mg	88	0.229	0.3597	0.00	0.000	1.21	
	Leuprorelina	63	0.171	0.3444	0.00	0.000	1.32	
Fine del periodo di trattamento	Placebo	97	0.476	0.4820	0.00	0.350	2.00	
	Composto 1 10 mg	103	0.396	0.4208	0.00	0.230	1.43	
	Composto 1 20 mg	100	0.358	0.4376	0.00	0.180	2.00	
	Composto 1 40 mg	103	0.254	0.3767	0.00	0.000	1.29	
	Leuprorelina	80	0.199	0.3632	0.00	0.000	1.36	

FIG. 102

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Media del punteggio M-B&B per la dismenorrea	Basale	Placebo	97	1.164	0.4412	0.00	1.170	2.14
		Composto 1 10 mg	103	1.187	0.4739	0.00	1.170	2.33
		Composto 1 20 mg	100	1.174	0.4812	0.00	1.200	2.44
		Composto 1 40 mg	103	1.207	0.4652	0.00	1.220	2.50
		Leuprorelina	81	1.171	0.4681	0.00	1.140	2.60
	Giorni 1 – 28	Placebo	97	1.011	0.4948	0.00	1.000	2.33
		Composto 1 10 mg	103	0.872	0.5226	0.00	1.000	2.67
		Composto 1 20 mg	100	0.810	0.5753	0.00	0.830	2.75
		Composto 1 40 mg	103	0.830	0.5809	0.00	1.000	2.29
		Leuprorelina	81	0.835	0.5893	0.00	1.000	2.11
	Giorni 29 – 56	Placebo	96	0.982	0.5027	0.00	1.000	2.25
		Composto 1 10 mg	103	0.760	0.5726	0.00	0.860	2.25
		Composto 1 20 mg	99	0.399	0.5611	0.00	0.000	2.50
		Composto 1 40 mg	101	0.055	0.2209	0.00	0.000	1.38
		Leuprorelina	79	0.033	0.1886	0.00	0.000	1.50
	Giorni 57 – 84	Placebo	95	0.943	0.5684	0.00	1.000	2.38
		Composto 1 10 mg	101	0.679	0.6044	0.00	0.710	2.00
		Composto 1 20 mg	94	0.339	0.5354	0.00	0.000	2.57
		Composto 1 40 mg	101	0.040	0.1669	0.00	0.000	1.00
		Leuprorelina	78	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00
Giorni 85 – 112	Placebo	77	0.905	0.4661	0.00	0.900	2.00	
	Composto 1 10 mg	84	0.624	0.5699	0.00	0.670	2.00	
	Composto 1 20 mg	78	0.420	0.5583	0.00	0.000	1.83	
	Composto 1 40 mg	89	0.049	0.2486	0.00	0.000	2.00	
	Leuprorelina	69	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	
Giorni 113 – 140	Placebo	75	0.945	0.5395	0.00	1.000	2.10	
	Composto 1 10 mg	84	0.581	0.5570	0.00	0.500	2.00	
	Composto 1 20 mg	77	0.404	0.5358	0.00	0.000	1.80	
	Composto 1 40 mg	89	0.033	0.1564	0.00	0.000	1.00	
	Leuprorelina	68	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	
Giorni 141 – 168	Placebo	71	0.907	0.5197	0.00	0.860	2.17	
	Composto 1 10 mg	80	0.622	0.6103	0.00	0.470	2.20	
	Composto 1 20 mg	77	0.298	0.5433	0.00	0.000	2.00	
	Composto 1 40 mg	88	0.047	0.2070	0.00	0.000	1.17	
	Leuprorelina	63	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	
Fine del periodo di trattamento	Placebo	97	0.979	0.5462	0.00	1.000	2.14	
	Composto 1 10 mg	103	0.679	0.5781	0.00	0.600	2.20	
	Composto 1 20 mg	100	0.380	0.5660	0.00	0.000	2.11	
	Composto 1 40 mg	103	0.063	0.2525	0.00	0.000	1.50	
	Leuprorelina	81	0.011	0.0750	0.00	0.000	0.63	

FIG. 103

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Media del punteggio M-B&B per la dispareunia profonda	Basale	Placebo	41	0.554	0.4475	0.00	0.670	1.00
		Composto 1 10 mg	46	0.562	0.6029	0.00	0.330	2.00
		Composto 1 20 mg	47	0.636	0.5483	0.00	0.670	2.00
		Composto 1 40 mg	44	0.546	0.4836	0.00	0.500	1.33
	Giorni 1 – 28	Leuprorelina	26	0.596	0.4502	0.00	0.835	1.00
		Placebo	44	0.514	0.5123	0.00	0.415	2.00
		Composto 1 10 mg	50	0.565	0.5236	0.00	0.515	2.00
		Composto 1 20 mg	44	0.607	0.5606	0.00	0.535	2.00
	Giorni 29 – 56	Composto 1 40 mg	42	0.573	0.6264	0.00	0.500	2.00
		Leuprorelina	25	0.405	0.5533	0.00	0.000	2.00
		Placebo	38	0.594	0.4779	0.00	0.750	1.60
		Composto 1 10 mg	48	0.524	0.6284	0.00	0.125	2.00
	Giorni 57 – 84	Composto 1 20 mg	49	0.641	0.6839	0.00	0.500	2.00
		Composto 1 40 mg	39	0.440	0.5178	0.00	0.130	2.00
		Leuprorelina	24	0.318	0.4556	0.00	0.000	1.00
		Placebo	36	0.647	0.6063	0.00	0.930	2.00
	Giorni 85 – 112	Composto 1 10 mg	50	0.527	0.5964	0.00	0.270	2.00
		Composto 1 20 mg	35	0.453	0.5538	0.00	0.000	2.00
		Composto 1 40 mg	40	0.360	0.4517	0.00	0.000	1.33
		Leuprorelina	24	0.357	0.4568	0.00	0.000	1.00
Giorni 113 – 140	Placebo	27	0.526	0.5729	0.00	0.330	2.00	
	Composto 1 10 mg	35	0.315	0.4306	0.00	0.000	1.00	
	Composto 1 20 mg	31	0.494	0.6231	0.00	0.000	2.00	
	Composto 1 40 mg	31	0.556	0.7068	0.00	0.250	3.00	
Giorni 141 – 168	Leuprorelina	23	0.333	0.4715	0.00	0.000	1.00	
	Placebo	33	0.509	0.4825	0.00	0.500	1.17	
	Composto 1 10 mg	38	0.325	0.4415	0.00	0.000	1.20	
	Composto 1 20 mg	30	0.436	0.5664	0.00	0.065	2.00	
Fine del periodo di trattamento	Composto 1 40 mg	34	0.314	0.4404	0.00	0.000	1.15	
	Leuprorelina	15	0.311	0.4492	0.00	0.000	1.00	
	Placebo	20	0.513	0.5185	0.00	0.460	1.33	
	Composto 1 10 mg	36	0.320	0.4626	0.00	0.000	1.40	
Fine del periodo di trattamento	Composto 1 20 mg	29	0.337	0.5127	0.00	0.000	2.00	
	Composto 1 40 mg	31	0.287	0.4126	0.00	0.000	1.00	
	Leuprorelina	18	0.407	0.6913	0.00	0.000	2.00	
	Placebo	36	0.591	0.5682	0.00	0.585	2.00	
Fine del periodo di trattamento	Composto 1 10 mg	50	0.368	0.4740	0.00	0.000	1.40	
	Composto 1 20 mg	40	0.378	0.5079	0.00	0.000	2.00	
	Composto 1 40 mg	39	0.366	0.4503	0.00	0.000	1.00	
	Leuprorelina	23	0.388	0.5457	0.00	0.000	2.00	

FIG. 104

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale della media del punteggio M-B&B per il dolore pelvico	Giorni 1 – 28	Placebo	97	-0.119	0.3283	-1.03	-0.070	0.77
		Composto 1 10 mg	103	-0.130	0.2526	-0.90	-0.120	0.48
		Composto 1 20 mg	100	-0.101	0.3347	-1.27	-0.050	0.66
		Composto 1 40 mg	102	-0.122	0.2962	-1.11	-0.095	0.89
		Leuprorelina	80	-0.189	0.3365	-1.32	-0.105	0.38
	Giorni 29 – 56	Placebo	96	-0.152	0.3785	-1.19	-0.125	1.43
		Composto 1 10 mg	103	-0.181	0.3111	-1.56	-0.150	0.53
		Composto 1 20 mg	99	-0.178	0.3540	-1.30	-0.120	0.74
		Composto 1 40 mg	101	-0.256	0.3457	-1.31	-0.240	0.61
		Leuprorelina	79	-0.312	0.4436	-1.50	-0.170	1.09
	Giorni 57 – 84	Placebo	94	-0.187	0.3512	-1.27	-0.150	0.94
		Composto 1 10 mg	101	-0.218	0.3014	-1.09	-0.170	0.47
		Composto 1 20 mg	94	-0.239	0.4548	-1.52	-0.195	0.76
		Composto 1 40 mg	101	-0.332	0.4026	-1.36	-0.270	0.71
		Leuprorelina	78	-0.399	0.4625	-1.67	-0.285	0.67
	Giorni 85 – 112	Placebo	77	-0.170	0.3957	-1.28	-0.160	1.54
		Composto 1 10 mg	84	-0.239	0.3380	-1.40	-0.175	0.45
		Composto 1 20 mg	78	-0.237	0.4251	-1.52	-0.210	0.75
		Composto 1 40 mg	89	-0.420	0.3867	-1.45	-0.350	0.39
		Leuprorelina	69	-0.485	0.4304	-1.77	-0.350	0.24
Giorni 113 – 140	Placebo	75	-0.213	0.3819	-1.37	-0.190	1.20	
	Composto 1 10 mg	84	-0.245	0.3647	-1.41	-0.190	0.42	
	Composto 1 20 mg	77	-0.272	0.3845	-1.38	-0.210	0.59	
	Composto 1 40 mg	89	-0.418	0.4921	-2.31	-0.360	1.70	
	Leuprorelina	68	-0.524	0.4510	-1.81	-0.395	0.28	
Giorni 141 – 168	Placebo	71	-0.235	0.3632	-1.37	-0.190	0.65	
	Composto 1 10 mg	80	-0.314	0.3654	-1.45	-0.195	0.37	
	Composto 1 20 mg	77	-0.269	0.3918	-1.38	-0.210	0.74	
	Composto 1 40 mg	88	-0.448	0.4511	-2.31	-0.390	0.45	
	Leuprorelina	63	-0.537	0.4599	-1.81	-0.360	0.00	
Fine del periodo di trattamento	Placebo	97	-0.172	0.3851	-1.37	-0.150	1.40	
	Composto 1 10 mg	103	-0.260	0.3624	-1.45	-0.170	0.53	
	Composto 1 20 mg	100	-0.268	0.3913	-1.52	-0.180	0.73	
	Composto 1 40 mg	103	-0.400	0.4491	-2.31	-0.340	0.57	
	Leuprorelina	80	-0.483	0.4860	-1.81	-0.340	0.64	

FIG. 105

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale della media del punteggio M-B&B per la dismenorrea	Giorni 1 – 28	Placebo	97	-0.153	0.4546	-1.40	-0.170	1.14
		Composto 1 10 mg	103	-0.315	0.5008	-2.33	-0.400	0.89
		Composto 1 20 mg	100	-0.365	0.5306	-1.63	-0.400	1.25
		Composto 1 40 mg	103	-0.378	0.5247	-1.50	-0.430	1.20
		Leuprorelina	81	-0.336	0.5442	-1.67	-0.350	0.87
	Giorni 29 – 56	Placebo	96	-0.181	0.4806	-1.43	-0.215	1.00
		Composto 1 10 mg	103	-0.427	0.6105	-2.25	-0.380	1.20
		Composto 1 20 mg	99	-0.770	0.6751	-2.10	-0.770	1.00
		Composto 1 40 mg	101	-1.157	0.5022	-2.50	-1.200	0.38
		Leuprorelina	79	-1.147	0.5106	-2.60	-1.170	0.36
	Giorni 57 – 84	Placebo	94	-0.220	0.4977	-1.83	-0.200	0.85
		Composto 1 10 mg	101	-0.518	0.6568	-2.25	-0.430	1.00
		Composto 1 20 mg	94	-0.830	0.6575	-2.44	-0.900	1.10
		Composto 1 40 mg	101	-1.172	0.4778	-2.50	-1.200	0.00
		Leuprorelina	78	-1.179	0.4732	-2.60	-1.155	0.00
	Giorni 85 – 112	Placebo	77	-0.243	0.5029	-1.83	-0.250	1.14
		Composto 1 10 mg	84	-0.515	0.6519	-2.25	-0.440	1.00
		Composto 1 20 mg	78	-0.735	0.6649	-2.44	-0.640	0.71
		Composto 1 40 mg	89	-1.189	0.4690	-2.50	-1.220	0.00
		Leuprorelina	69	-1.209	0.4800	-2.60	-1.170	0.00
Giorni 113 – 140	Placebo	75	-0.196	0.5257	-1.50	-0.220	1.20	
	Composto 1 10 mg	84	-0.559	0.6840	-2.25	-0.555	1.50	
	Composto 1 20 mg	77	-0.738	0.6426	-2.44	-0.700	1.25	
	Composto 1 40 mg	89	-1.205	0.4542	-2.50	-1.250	0.00	
	Leuprorelina	68	-1.214	0.4817	-2.60	-1.170	0.00	
Giorni 141 – 168	Placebo	71	-0.217	0.5172	-1.43	-0.210	0.83	
	Composto 1 10 mg	80	-0.525	0.6922	-2.33	-0.500	1.49	
	Composto 1 20 mg	77	-0.844	0.6089	-2.00	-1.000	0.83	
	Composto 1 40 mg	88	-1.198	0.4754	-2.50	-1.220	0.00	
	Leuprorelina	63	-1.210	0.4946	-2.60	-1.170	0.00	
Fine del periodo di trattamento	Placebo	97	-0.185	0.5491	-1.83	-0.200	1.20	
	Composto 1 10 mg	103	-0.509	0.6675	-2.25	-0.430	1.49	
	Composto 1 20 mg	100	-0.795	0.6490	-2.10	-0.750	1.10	
	Composto 1 40 mg	103	-1.144	0.5014	-2.50	-1.200	0.14	
	Leuprorelina	81	-1.160	0.4802	-2.60	-1.140	0.00	

FIG. 106

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale della media del punteggio M-B&B per la dispareunia profonda	Giorni 1 – 28	Placebo	37	-0.056	0.3395	-1.00	0.000	1.00
		Composto 1 10 mg	39	0.062	0.4084	-1.00	0.000	1.00
		Composto 1 20 mg	39	0.064	0.5602	-1.00	0.000	2.00
		Composto 1 40 mg	33	0.053	0.4618	-1.00	0.000	1.00
		Leuprorelina	21	-0.209	0.6311	-1.00	0.000	1.33
	Giorni 29 – 56	Placebo	31	-0.101	0.4087	-1.00	0.000	0.85
		Composto 1 10 mg	40	0.021	0.5106	-1.00	0.000	1.75
		Composto 1 20 mg	40	-0.027	0.6317	-1.19	0.000	2.00
		Composto 1 40 mg	32	-0.072	0.4321	-1.00	0.000	1.00
		Leuprorelina	17	-0.199	0.4568	-1.00	0.000	0.50
	Giorni 57 – 84	Placebo	30	-0.075	0.3370	-1.00	0.000	0.50
		Composto 1 10 mg	41	-0.077	0.4927	-1.50	0.000	1.00
		Composto 1 20 mg	33	-0.079	0.5723	-1.33	0.000	1.00
		Composto 1 40 mg	33	-0.098	0.5080	-1.00	0.000	1.00
		Leuprorelina	18	-0.339	0.5202	-1.00	-0.165	0.50
	Giorni 85 – 112	Placebo	22	-0.007	0.4329	-1.00	0.000	1.00
		Composto 1 10 mg	28	-0.178	0.3531	-1.00	0.000	0.45
		Composto 1 20 mg	28	-0.208	0.5875	-1.33	-0.225	1.40
		Composto 1 40 mg	22	-0.051	0.5484	-0.80	0.000	2.00
		Leuprorelina	19	-0.202	0.4500	-1.00	0.000	0.50
Giorni 113 – 140	Placebo	26	-0.109	0.3042	-1.00	0.000	0.36	
	Composto 1 10 mg	28	-0.191	0.4146	-1.00	0.000	0.50	
	Composto 1 20 mg	26	-0.194	0.5121	-1.20	-0.015	1.00	
	Composto 1 40 mg	25	-0.204	0.3203	-1.00	0.000	0.17	
	Leuprorelina	13	-0.256	0.5118	-1.00	0.000	0.50	
Giorni 141 – 168	Placebo	16	-0.038	0.4199	-1.00	0.000	0.58	
	Composto 1 10 mg	28	-0.204	0.4235	-1.00	0.000	0.40	
	Composto 1 20 mg	26	-0.222	0.5360	-1.13	-0.100	1.00	
	Composto 1 40 mg	22	-0.171	0.3178	-1.00	0.000	0.20	
	Leuprorelina	14	-0.191	0.5545	-1.00	0.000	1.00	
Fine del periodo di trattamento	Placebo	29	0.003	0.3796	-1.00	0.000	0.58	
	Composto 1 10 mg	40	-0.171	0.4683	-1.00	0.000	1.08	
	Composto 1 20 mg	34	-0.210	0.4936	-1.13	-0.015	1.00	
	Composto 1 40 mg	31	-0.097	0.4325	-1.00	0.000	1.00	
	Leuprorelina	18	-0.208	0.5604	-1.00	0.000	1.00	

FIG. 107

Variabile / Visita			Diff	CI 95%	
				Inferiore	Superiore
Cambiamento dal basale della media del punteggio M-B&B per il dolore pelvico	Giorni 1 – 28	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.059	-0.0269	0.1449
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.087	-0.0120	0.1866
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.066	-0.0267	0.1588
	Giorni 29 – 56	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.131	0.0206	0.2415
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.133	0.0153	0.2512
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.056	-0.0605	0.1717
	Giorni 57 – 84	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.181	0.0675	0.2936
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.160	0.0214	0.2985
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.067	-0.0612	0.1944
	Giorni 85 – 112	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.247	0.1238	0.3693
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.248	0.1081	0.3875
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.065	-0.0635	0.1940
	Giorni 113 – 140	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.279	0.1482	0.4096
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.252	0.1150	0.3893
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.106	-0.0452	0.2569
	Giorni 141 – 168	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.224	0.0872	0.3600
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.268	0.1255	0.4101
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.089	-0.0590	0.2376
Fine del periodo di trattamento	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.223	0.0989	0.3464	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.215	0.0859	0.3440	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.083	-0.0543	0.2195	

FIG. 108

Variabile / Visita			Diff	CI 95%	
				Inferiore	Superiore
Cambiamento dal basale della media del punteggio M-B&B per la dismenorrea	Giorni 1 – 28	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.021	-0.1317	0.1733
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-0.028	-0.1868	0.1299
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.042	-0.1981	0.1145
	Giorni 29 – 56	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.720	0.5520	0.8881
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.377	0.1960	0.5579
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.010	-0.1604	0.1395
	Giorni 57 – 84	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.661	0.4875	0.8350
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.349	0.1733	0.5249
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.007	-0.1347	0.1484
	Giorni 85 – 112	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.694	0.5072	0.8801
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.474	0.2830	0.6655
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.020	-0.1299	0.1704
	Giorni 113 – 140	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.656	0.4615	0.8496
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.476	0.2878	0.6646
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.009	-0.1392	0.1575
	Giorni 141 – 168	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.685	0.4811	0.8895
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.366	0.1778	0.5543
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.013	-0.1450	0.1704
	Fine del periodo di trattamento	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.651	0.4777	0.8250
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.366	0.1945	0.5365
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.016	-0.1283	0.1601

FIG. 109

Variabile / Visita			Diff	CI 95%	
				Inferiore	Superiore
Cambiamento dal basale della media del punteggio M-B&B per la dispareunia profonda	Giorni 1 – 28	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.271	0.0016	0.5397
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.273	-0.0446	0.5899
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.262	-0.0368	0.5607
	Giorni 29 – 56	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.220	-0.0680	0.5071
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.172	-0.1680	0.5122
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.127	-0.1394	0.3927
	Giorni 57 – 84	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.262	-0.0214	0.5460
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.260	-0.0666	0.5868
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.241	-0.0603	0.5430
	Giorni 85 – 112	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.024	-0.2122	0.2604
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-0.007	-0.3280	0.3147
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.150	-0.1699	0.4704
	Giorni 113 – 140	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.065	-0.2386	0.3680
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.062	-0.2905	0.4143
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.052	-0.2219	0.3254
	Giorni 141 – 168	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-0.013	-0.3242	0.2978
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-0.031	-0.3952	0.3328
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.019	-0.2754	0.3141
Fine del periodo di trattamento	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.037	-0.2459	0.3205	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	-0.001	-0.3042	0.3015	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.111	-0.1768	0.3987	

FIG. 110

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Punteggio B&B per la dismenorrea	Basale	Placebo	97	2.0	0.37	1	2.0	3
		Composto 1 10 mg	103	2.1	0.48	1	2.0	3
		Composto 1 20 mg	100	2.1	0.43	1	2.0	3
		Composto 1 40 mg	103	2.1	0.47	1	2.0	3
		Leuprorelina	81	2.1	0.49	1	2.0	3
	Settimana 4	Placebo	96	1.7	0.70	0	2.0	3
		Composto 1 10 mg	103	1.4	0.82	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	99	1.3	0.80	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	102	1.3	0.90	0	1.0	3
		Leuprorelina	81	1.1	0.80	0	1.0	3
	Settimana 8	Placebo	95	1.6	0.75	0	2.0	3
		Composto 1 10 mg	103	1.1	0.88	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	96	0.6	0.79	0	0.0	2
		Composto 1 40 mg	101	0.1	0.44	0	0.0	2
		Leuprorelina	79	0.0	0.19	0	0.0	1
	Settimana 12	Placebo	93	1.6	0.76	0	2.0	3
		Composto 1 10 mg	101	1.1	0.86	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	92	0.6	0.81	0	0.0	3
		Composto 1 40 mg	101	0.1	0.24	0	0.0	1
		Leuprorelina	76	0.0	0.00	0	0.0	0
Settimana 16	Placebo	75	1.5	0.66	0	2.0	3	
	Composto 1 10 mg	84	0.9	0.81	0	1.0	3	
	Composto 1 20 mg	78	0.5	0.75	0	0.0	3	
	Composto 1 40 mg	89	0.1	0.38	0	0.0	3	
	Leuprorelina	69	0.0	0.00	0	0.0	0	
Settimana 20	Placebo	74	1.6	0.80	0	2.0	3	
	Composto 1 10 mg	81	1.0	0.85	0	1.0	3	
	Composto 1 20 mg	77	0.7	0.83	0	0.0	2	
	Composto 1 40 mg	87	0.1	0.33	0	0.0	2	
	Leuprorelina	64	0.0	0.00	0	0.0	0	
Settimana 24	Placebo	68	1.7	0.62	0	2.0	3	
	Composto 1 10 mg	79	1.0	0.80	0	1.0	3	
	Composto 1 20 mg	74	0.5	0.81	0	0.0	3	
	Composto 1 40 mg	87	0.1	0.39	0	0.0	2	
	Leuprorelina	61	0.0	0.00	0	0.0	0	

FIG. 111

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Punteggio B&B per la dispareunia	Basale	Placebo	41	0.9	0.73	0	1.0	3
		Composto 1 10 mg	47	0.7	0.71	0	1.0	2
		Composto 1 20 mg	49	0.9	0.72	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	44	0.7	0.61	0	1.0	2
		Leuprorelina	26	0.8	0.73	0	1.0	3
	Settimana 4	Placebo	43	0.7	0.67	0	1.0	2
		Composto 1 10 mg	50	0.7	0.69	0	1.0	2
		Composto 1 20 mg	43	0.8	0.59	0	1.0	2
		Composto 1 40 mg	42	0.6	0.66	0	1.0	2
		Leuprorelina	27	0.5	0.75	0	0.0	3
	Settimana 8	Placebo	37	0.8	0.63	0	1.0	3
		Composto 1 10 mg	46	0.6	0.65	0	0.0	2
		Composto 1 20 mg	49	0.7	0.71	0	1.0	2
		Composto 1 40 mg	38	0.6	0.60	0	0.5	2
		Leuprorelina	24	0.4	0.58	0	0.0	2
	Settimana 12	Placebo	37	0.8	0.65	0	1.0	2
		Composto 1 10 mg	50	0.6	0.72	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	37	0.6	0.69	0	0.0	2
		Composto 1 40 mg	40	0.5	0.55	0	0.0	2
		Leuprorelina	24	0.3	0.56	0	0.0	2
Settimana 16	Placebo	28	0.8	0.86	0	1.0	3	
	Composto 1 10 mg	37	0.4	0.50	0	0.0	1	
	Composto 1 20 mg	33	0.6	0.70	0	0.0	2	
	Composto 1 40 mg	32	0.6	0.71	0	0.5	3	
	Leuprorelina	23	0.3	0.49	0	0.0	1	
Settimana 20	Placebo	32	0.7	0.59	0	1.0	2	
	Composto 1 10 mg	36	0.4	0.60	0	0.0	2	
	Composto 1 20 mg	30	0.5	0.57	0	0.0	2	
	Composto 1 40 mg	33	0.5	0.56	0	0.0	2	
	Leuprorelina	17	0.3	0.47	0	0.0	1	
Settimana 24	Placebo	21	0.7	0.66	0	1.0	2	
	Composto 1 10 mg	36	0.4	0.55	0	0.0	2	
	Composto 1 20 mg	28	0.5	0.58	0	0.0	2	
	Composto 1 40 mg	30	0.4	0.50	0	0.0	1	
	Leuprorelina	17	0.4	0.71	0	0.0	2	

FIG. 112

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Punteggio B&B per il dolore pelvico	Basale	Placebo	97	1.5	0.54	1	2.0	3
		Composto 1 10 mg	103	1.7	0.67	1	2.0	3
		Composto 1 20 mg	100	1.6	0.62	1	2.0	3
		Composto 1 40 mg	103	1.5	0.61	1	1.0	3
		Leuprorelina	81	1.6	0.56	1	2.0	3
	Settimana 4	Placebo	95	1.2	0.69	0	1.0	2
		Composto 1 10 mg	103	1.2	0.61	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	99	1.1	0.69	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	102	1.0	0.65	0	1.0	3
		Leuprorelina	81	1.0	0.61	0	1.0	2
	Settimana 8	Placebo	95	1.1	0.62	0	1.0	2
		Composto 1 10 mg	103	1.0	0.75	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	96	1.0	0.68	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	101	0.9	0.65	0	1.0	3
		Leuprorelina	79	0.8	0.67	0	1.0	2
	Settimana 12	Placebo	93	1.1	0.64	0	1.0	3
		Composto 1 10 mg	101	1.0	0.77	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	92	0.8	0.73	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	101	0.6	0.60	0	1.0	2
		Leuprorelina	76	0.5	0.62	0	0.0	2
Settimana 16	Placebo	75	1.0	0.71	0	1.0	3	
	Composto 1 10 mg	84	1.0	0.77	0	1.0	3	
	Composto 1 20 mg	78	0.7	0.63	0	1.0	2	
	Composto 1 40 mg	89	0.5	0.60	0	0.0	2	
	Leuprorelina	69	0.4	0.55	0	0.0	2	
Settimana 20	Placebo	74	1.0	0.80	0	1.0	3	
	Composto 1 10 mg	81	0.9	0.68	0	1.0	3	
	Composto 1 20 mg	77	0.8	0.71	0	1.0	3	
	Composto 1 40 mg	87	0.5	0.64	0	0.0	3	
	Leuprorelina	64	0.4	0.59	0	0.0	2	
Settimana 24	Placebo	68	1.0	0.80	0	1.0	3	
	Composto 1 10 mg	79	0.8	0.67	0	1.0	3	
	Composto 1 20 mg	74	0.7	0.65	0	1.0	2	
	Composto 1 40 mg	87	0.5	0.64	0	0.0	3	
	Leuprorelina	61	0.4	0.58	0	0.0	2	

FIG. 113

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Punteggio B&B per la dolorabilità pelvica	Basale	Placebo	97	1.6	0.71	0	2.0	3
		Composto 1 10 mg	103	1.5	0.80	0	2.0	3
		Composto 1 20 mg	100	1.5	0.78	0	2.0	3
		Composto 1 40 mg	103	1.6	0.81	0	2.0	3
		Leuprorelina	81	1.4	0.72	0	2.0	3
Settimana 4		Placebo	96	1.3	0.82	0	1.0	3
		Composto 1 10 mg	103	1.2	0.83	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	99	1.1	0.85	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	102	1.2	0.80	0	1.0	3
		Leuprorelina	81	1.0	0.76	0	1.0	2
Settimana 8		Placebo	95	1.2	0.82	0	1.0	3
		Composto 1 10 mg	103	1.1	0.79	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	96	0.9	0.74	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	101	0.9	0.69	0	1.0	3
		Leuprorelina	79	0.7	0.63	0	1.0	2
Settimana 12		Placebo	93	1.2	0.85	0	1.0	3
		Composto 1 10 mg	101	1.0	0.81	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	92	0.8	0.75	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	101	0.7	0.67	0	1.0	3
		Leuprorelina	76	0.7	0.70	0	1.0	3
Settimana 16		Placebo	75	1.1	0.79	0	1.0	3
		Composto 1 10 mg	84	0.8	0.79	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	78	0.9	0.76	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	89	0.7	0.69	0	1.0	3
		Leuprorelina	69	0.4	0.61	0	0.0	2
Settimana 20		Placebo	74	1.0	0.78	0	1.0	2
		Composto 1 10 mg	81	0.8	0.75	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	77	0.8	0.74	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	87	0.5	0.66	0	0.0	3
		Leuprorelina	64	0.4	0.61	0	0.0	2
Settimana 24		Placebo	68	1.0	0.82	0	1.0	3
		Composto 1 10 mg	79	0.8	0.74	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	74	0.8	0.74	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	87	0.5	0.66	0	0.0	3
		Leuprorelina	61	0.3	0.50	0	0.0	2

FIG. 114

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Punteggio B&B per l'indurimento	Basale	Placebo	97	1.4	0.72	0	2.0	3
		Composto 1 10 mg	103	1.2	0.92	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	100	1.4	0.83	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	103	1.3	0.86	0	2.0	3
		Leuprorelina	81	1.1	0.85	0	1.0	3
	Settimana 4	Placebo	96	1.3	0.77	0	1.0	3
		Composto 1 10 mg	103	1.0	0.88	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	99	0.9	0.77	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	102	1.1	0.85	0	1.0	3
		Leuprorelina	81	0.9	0.79	0	1.0	2
	Settimana 8	Placebo	95	1.2	0.81	0	1.0	3
		Composto 1 10 mg	103	0.8	0.78	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	96	0.9	0.79	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	101	0.8	0.73	0	1.0	3
		Leuprorelina	79	0.6	0.67	0	1.0	2
	Settimana 12	Placebo	93	1.0	0.78	0	1.0	3
		Composto 1 10 mg	101	0.7	0.74	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	92	0.8	0.76	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	101	0.7	0.68	0	1.0	2
		Leuprorelina	76	0.4	0.62	0	0.0	2
	Settimana 16	Placebo	75	1.0	0.73	0	1.0	3
		Composto 1 10 mg	84	0.7	0.72	0	1.0	3
		Composto 1 20 mg	78	0.8	0.78	0	1.0	3
		Composto 1 40 mg	89	0.6	0.71	0	1.0	3
		Leuprorelina	69	0.3	0.56	0	0.0	2
Settimana 20	Placebo	74	1.0	0.83	0	1.0	3	
	Composto 1 10 mg	81	0.6	0.69	0	1.0	3	
	Composto 1 20 mg	77	0.7	0.78	0	1.0	3	
	Composto 1 40 mg	87	0.5	0.68	0	0.0	3	
	Leuprorelina	64	0.3	0.50	0	0.0	2	
Settimana 24	Placebo	68	0.9	0.86	0	1.0	3	
	Composto 1 10 mg	79	0.6	0.79	0	0.0	3	
	Composto 1 20 mg	74	0.7	0.78	0	1.0	3	
	Composto 1 40 mg	87	0.5	0.68	0	0.0	3	
	Leuprorelina	61	0.3	0.56	0	0.0	2	

FIG. 115

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale del punteggio B&B per la dismenorrea	Settimana 4	Placebo	96	-0.3	0.64	-2	0.0	1
		Composto 1 10 mg	103	-0.7	0.85	-3	-1.0	1
		Composto 1 20 mg	99	-0.8	0.86	-3	-1.0	1
		Composto 1 40 mg	102	-0.7	0.90	-3	-1.0	1
		Leuprorelina	81	-1.0	0.84	-3	-1.0	1
	Settimana 8	Placebo	95	-0.4	0.71	-2	0.0	1
		Composto 1 10 mg	103	-1.0	0.92	-3	-1.0	1
		Composto 1 20 mg	96	-1.5	0.87	-3	-2.0	0
		Composto 1 40 mg	101	-2.0	0.64	-3	-2.0	0
		Leuprorelina	79	-2.0	0.56	-3	-2.0	0
	Settimana 12	Placebo	93	-0.4	0.76	-2	0.0	1
		Composto 1 10 mg	101	-1.0	0.93	-3	-1.0	1
		Composto 1 20 mg	92	-1.5	0.91	-3	-2.0	1
		Composto 1 40 mg	101	-2.0	0.51	-3	-2.0	-1
		Leuprorelina	76	-2.1	0.49	-3	-2.0	-1
	Settimana 16	Placebo	75	-0.4	0.70	-2	0.0	1
		Composto 1 10 mg	84	-1.1	0.90	-3	-1.0	0
		Composto 1 20 mg	78	-1.5	0.91	-3	-2.0	1
		Composto 1 40 mg	89	-2.0	0.54	-3	-2.0	0
		Leuprorelina	69	-2.1	0.48	-3	-2.0	-1
Settimana 20	Placebo	74	-0.4	0.82	-3	0.0	1	
	Composto 1 10 mg	81	-1.1	0.91	-3	-1.0	1	
	Composto 1 20 mg	77	-1.4	0.94	-3	-2.0	1	
	Composto 1 40 mg	87	-2.0	0.56	-3	-2.0	0	
	Leuprorelina	64	-2.1	0.48	-3	-2.0	-1	
Settimana 24	Placebo	68	-0.3	0.64	-2	0.0	1	
	Composto 1 10 mg	79	-1.0	0.87	-3	-1.0	1	
	Composto 1 20 mg	74	-1.5	0.94	-3	-2.0	1	
	Composto 1 40 mg	87	-2.0	0.61	-3	-2.0	0	
	Leuprorelina	61	-2.1	0.49	-3	-2.0	-1	

FIG. 116

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale del punteggio B&B per la dispareunia	Settimana 4	Placebo	36	-0.2	0.71	-3	0.0	1
		Composto 1 10 mg	39	0.1	0.65	-2	0.0	1
		Composto 1 20 mg	38	0.0	0.68	-1	0.0	2
		Composto 1 40 mg	33	0.0	0.53	-1	0.0	1
		Leuprorelina	22	-0.5	0.86	-2	0.0	1
	Settimana 8	Placebo	30	-0.3	0.69	-2	0.0	2
		Composto 1 10 mg	39	-0.1	0.70	-1	0.0	2
		Composto 1 20 mg	41	-0.2	0.77	-2	0.0	2
		Composto 1 40 mg	31	0.0	0.60	-1	0.0	2
		Leuprorelina	17	-0.5	0.87	-2	0.0	1
	Settimana 12	Placebo	31	-0.2	0.72	-3	0.0	1
		Composto 1 10 mg	41	-0.2	0.68	-2	0.0	1
		Composto 1 20 mg	35	-0.2	0.81	-2	0.0	1
		Composto 1 40 mg	33	-0.1	0.60	-1	0.0	1
		Leuprorelina	19	-0.6	0.68	-2	-1.0	0
	Settimana 16	Placebo	23	0.0	0.60	-1	0.0	1
		Composto 1 10 mg	30	-0.2	0.57	-2	0.0	1
		Composto 1 20 mg	29	-0.4	0.68	-2	0.0	1
		Composto 1 40 mg	23	-0.1	0.67	-1	0.0	2
		Leuprorelina	19	-0.5	0.77	-2	0.0	0
Settimana 20	Placebo	25	-0.2	0.72	-3	0.0	1	
	Composto 1 10 mg	27	-0.3	0.66	-2	0.0	1	
	Composto 1 20 mg	26	-0.5	0.58	-1	-0.5	1	
	Composto 1 40 mg	25	-0.2	0.55	-1	0.0	1	
	Leuprorelina	14	-0.6	0.65	-2	-0.5	0	
Settimana 24	Placebo	17	-0.2	0.83	-2	0.0	1	
	Composto 1 10 mg	28	-0.3	0.67	-2	0.0	1	
	Composto 1 20 mg	25	-0.4	0.70	-2	0.0	1	
	Composto 1 40 mg	22	-0.1	0.43	-1	0.0	1	
	Leuprorelina	13	-0.5	0.88	-2	0.0	1	

FIG. 117

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale del punteggio B&B per il dolore pelvico	Settimana 4	Placebo	96	-0.3	0.79	-2	0.0	1
		Composto 1 10 mg	103	-0.5	0.79	-3	0.0	2
		Composto 1 20 mg	99	-0.5	0.84	-3	0.0	2
		Composto 1 40 mg	102	-0.5	0.78	-3	0.0	1
		Leuprorelina	81	-0.7	0.76	-2	-1.0	1
	Settimana 8	Placebo	95	-0.5	0.78	-2	-1.0	1
		Composto 1 10 mg	103	-0.6	0.88	-3	-1.0	2
		Composto 1 20 mg	96	-0.6	0.84	-3	-1.0	1
		Composto 1 40 mg	101	-0.7	0.88	-3	-1.0	2
		Leuprorelina	79	-0.8	0.81	-2	-1.0	1
	Settimana 12	Placebo	93	-0.5	0.75	-2	-1.0	2
		Composto 1 10 mg	101	-0.6	0.76	-3	-1.0	1
		Composto 1 20 mg	92	-0.8	0.94	-3	-1.0	2
		Composto 1 40 mg	101	-0.9	0.84	-3	-1.0	1
		Leuprorelina	76	-1.1	0.73	-3	-1.0	1
	Settimana 16	Placebo	75	-0.6	0.78	-2	-1.0	2
		Composto 1 10 mg	84	-0.7	0.83	-3	-1.0	1
		Composto 1 20 mg	78	-0.9	0.80	-3	-1.0	1
		Composto 1 40 mg	89	-1.0	0.78	-3	-1.0	0
		Leuprorelina	69	-1.2	0.71	-3	-1.0	0
Settimana 20	Placebo	74	-0.6	0.81	-2	-1.0	2	
	Composto 1 10 mg	81	-0.7	0.78	-3	-1.0	1	
	Composto 1 20 mg	77	-0.8	0.83	-3	-1.0	1	
	Composto 1 40 mg	87	-1.0	0.84	-3	-1.0	2	
	Leuprorelina	64	-1.2	0.69	-3	-1.0	0	
Settimana 24	Placebo	68	-0.6	0.85	-2	-1.0	1	
	Composto 1 10 mg	79	-0.8	0.79	-3	-1.0	1	
	Composto 1 20 mg	74	-0.9	0.85	-3	-1.0	1	
	Composto 1 40 mg	87	-1.0	0.86	-3	-1.0	2	
	Leuprorelina	61	-1.2	0.72	-3	-1.0	0	

FIG. 118

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale del punteggio B&B per la dolorabilità pelvica	Settimana 4	Placebo	96	-0.3	0.63	-2	0.0	1
		Composto 1 10 mg	103	-0.3	0.74	-2	0.0	2
		Composto 1 20 mg	99	-0.4	0.77	-3	0.0	2
		Composto 1 40 mg	102	-0.4	0.69	-3	0.0	1
	Settimana 8	Leuprorelina	81	-0.5	0.74	-2	0.0	2
		Placebo	95	-0.4	0.69	-2	0.0	1
		Composto 1 10 mg	103	-0.4	0.75	-2	0.0	1
		Composto 1 20 mg	96	-0.6	0.78	-3	-1.0	1
		Composto 1 40 mg	101	-0.7	0.81	-3	-1.0	1
	Settimana 12	Leuprorelina	79	-0.7	0.67	-2	-1.0	1
		Placebo	93	-0.5	0.80	-3	0.0	2
		Composto 1 10 mg	101	-0.5	0.73	-2	0.0	1
		Composto 1 20 mg	92	-0.7	0.79	-3	-1.0	1
		Composto 1 40 mg	101	-0.9	0.89	-3	-1.0	1
	Settimana 16	Leuprorelina	76	-0.8	0.77	-2	-1.0	1
		Placebo	75	-0.5	0.68	-2	0.0	1
		Composto 1 10 mg	84	-0.6	0.83	-2	-1.0	1
		Composto 1 20 mg	78	-0.7	0.84	-3	-1.0	1
		Composto 1 40 mg	89	-0.8	0.78	-3	-1.0	1
	Settimana 20	Leuprorelina	69	-1.0	0.80	-3	-1.0	1
Placebo		74	-0.6	0.78	-3	-0.5	1	
Composto 1 10 mg		81	-0.6	0.83	-3	-1.0	1	
Composto 1 20 mg		77	-0.8	0.83	-3	-1.0	1	
Composto 1 40 mg		87	-1.0	0.87	-3	-1.0	1	
Settimana 24	Leuprorelina	64	-1.0	0.82	-2	-1.0	1	
	Placebo	68	-0.6	0.74	-2	-1.0	1	
	Composto 1 10 mg	79	-0.7	0.83	-2	-1.0	1	
	Composto 1 20 mg	74	-0.8	0.79	-3	-1.0	1	
	Composto 1 40 mg	87	-1.0	0.92	-3	-1.0	1	
		Leuprorelina	61	-1.1	0.78	-3	-1.0	0

FIG. 119

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale del punteggio B&B per l'indurimento	Settimana 4	Placebo	96	-0.2	0.50	-2	0.0	1
		Composto 1 10 mg	103	-0.2	0.66	-2	0.0	1
		Composto 1 20 mg	99	-0.4	0.72	-3	0.0	1
		Composto 1 40 mg	102	-0.2	0.63	-2	0.0	2
		Leuprorelina	81	-0.2	0.56	-2	0.0	1
	Settimana 8	Placebo	95	-0.3	0.56	-2	0.0	1
		Composto 1 10 mg	103	-0.4	0.64	-2	0.0	1
		Composto 1 20 mg	96	-0.6	0.81	-3	0.0	1
		Composto 1 40 mg	101	-0.6	0.80	-3	-1.0	2
		Leuprorelina	79	-0.5	0.78	-2	0.0	1
	Settimana 12	Placebo	93	-0.4	0.65	-2	0.0	1
		Composto 1 10 mg	101	-0.5	0.69	-2	0.0	1
		Composto 1 20 mg	92	-0.6	0.79	-3	-0.5	1
		Composto 1 40 mg	101	-0.7	0.82	-3	-1.0	2
		Leuprorelina	76	-0.7	0.82	-3	-1.0	1
	Settimana 16	Placebo	75	-0.5	0.60	-2	0.0	1
		Composto 1 10 mg	84	-0.6	0.78	-2	-1.0	1
		Composto 1 20 mg	78	-0.7	0.81	-3	-1.0	1
		Composto 1 40 mg	89	-0.7	0.82	-3	-1.0	2
		Leuprorelina	69	-0.8	0.79	-3	-1.0	0
Settimana 20	Placebo	74	-0.4	0.72	-2	0.0	1	
	Composto 1 10 mg	81	-0.6	0.77	-2	-1.0	1	
	Composto 1 20 mg	77	-0.7	0.86	-3	-1.0	1	
	Composto 1 40 mg	87	-0.8	0.82	-3	-1.0	1	
	Leuprorelina	64	-0.8	0.80	-3	-1.0	0	
Settimana 24	Placebo	68	-0.5	0.72	-2	-1.0	1	
	Composto 1 10 mg	79	-0.6	0.81	-3	-1.0	1	
	Composto 1 20 mg	74	-0.7	0.85	-3	-1.0	2	
	Composto 1 40 mg	87	-0.8	0.81	-3	-1.0	1	
	Leuprorelina	61	-0.8	0.82	-3	-1.0	1	

FIG. 120

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Proporzione di giorni con uso di antidolorifici (%)	Basale	Placebo	97	10.02	11.549	0.0	7.10	57.1
		Composto 1 10 mg	103	12.52	12.323	0.0	8.60	50.0
		Composto 1 20 mg	100	13.25	16.426	0.0	8.00	76.9
		Composto 1 40 mg	103	11.98	14.528	0.0	8.00	67.5
		Leuprorelina	81	11.61	13.836	0.0	8.00	85.7
	Giorni 1 – 28	Placebo	97	8.95	11.842	0.0	7.10	64.3
		Composto 1 10 mg	103	6.03	9.026	0.0	3.60	46.4
		Composto 1 20 mg	100	8.86	14.744	0.0	3.60	75.0
		Composto 1 40 mg	103	7.14	12.612	0.0	3.60	75.0
		Leuprorelina	81	7.72	14.086	0.0	3.60	82.1
	Giorni 29 – 56	Placebo	96	8.59	11.170	0.0	7.10	78.6
		Composto 1 10 mg	103	6.56	9.748	0.0	3.60	60.7
		Composto 1 20 mg	99	5.93	12.661	0.0	0.00	81.8
		Composto 1 40 mg	101	1.94	5.565	0.0	0.00	32.1
		Leuprorelina	79	4.21	14.812	0.0	0.00	89.3
	Giorni 57 – 84	Placebo	95	7.97	9.569	0.0	7.10	50.0
		Composto 1 10 mg	101	5.82	9.143	0.0	3.60	60.7
		Composto 1 20 mg	94	5.90	12.963	0.0	0.00	60.7
		Composto 1 40 mg	101	1.96	7.145	0.0	0.00	53.6
		Leuprorelina	78	3.72	15.744	0.0	0.00	100.0
Giorni 85 – 112	Placebo	77	8.86	12.037	0.0	3.60	53.6	
	Composto 1 10 mg	84	5.82	7.869	0.0	3.60	46.4	
	Composto 1 20 mg	78	5.13	12.149	0.0	0.00	64.3	
	Composto 1 40 mg	89	1.29	3.742	0.0	0.00	17.9	
	Leuprorelina	69	2.23	13.379	0.0	0.00	100.0	
Giorni 113 – 140	Placebo	75	8.79	11.461	0.0	7.10	57.1	
	Composto 1 10 mg	84	6.04	8.033	0.0	3.60	46.4	
	Composto 1 20 mg	77	5.52	13.289	0.0	0.00	82.1	
	Composto 1 40 mg	89	2.17	9.335	0.0	0.00	75.0	
	Leuprorelina	68	2.38	12.641	0.0	0.00	92.9	
Giorni 141 – 168	Placebo	71	9.21	12.620	0.0	7.10	71.4	
	Composto 1 10 mg	80	5.72	8.630	0.0	1.80	46.4	
	Composto 1 20 mg	77	5.11	15.208	0.0	0.00	89.3	
	Composto 1 40 mg	88	1.83	8.001	0.0	0.00	59.3	
	Leuprorelina	63	1.08	5.470	0.0	0.00	39.3	
Fine del periodo di trattamento	Placebo	97	9.42	11.614	0.0	7.10	71.4	
	Composto 1 10 mg	103	6.20	8.786	0.0	3.60	46.4	
	Composto 1 20 mg	100	5.89	14.644	0.0	0.00	89.3	
	Composto 1 40 mg	103	2.03	7.791	0.0	0.00	60.7	
	Leuprorelina	81	1.55	6.539	0.0	0.00	39.3	

FIG. 121

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale della proporzione di giorni con uso di antidolorifici (%)	Giorni 1 – 28	Placebo	97	-1.07	10.313	-41.7	0.00	42.2
		Composto 1 10 mg	103	-6.49	9.041	-32.9	-4.10	14.3
		Composto 1 20 mg	100	-4.40	10.721	-39.1	-3.15	28.2
		Composto 1 40 mg	103	-4.84	11.803	-54.7	-3.60	50.0
		Leuprorelina	81	-3.89	9.637	-33.7	-3.50	32.4
	Giorni 29 – 56	Placebo	96	-1.49	12.865	-39.3	0.00	69.5
		Composto 1 10 mg	103	-5.97	10.516	-46.4	-3.50	17.7
		Composto 1 20 mg	99	-7.46	12.299	-62.6	-3.80	18.6
		Composto 1 40 mg	101	-10.27	12.569	-58.3	-6.90	10.7
		Leuprorelina	79	-7.61	12.404	-52.0	-7.70	39.5
	Giorni 57 – 84	Placebo	95	-2.22	10.670	-50.0	0.00	32.1
		Composto 1 10 mg	101	-6.81	11.102	-46.4	-3.80	21.3
		Composto 1 20 mg	94	-7.16	14.939	-76.9	-3.85	24.5
		Composto 1 40 mg	101	-10.26	13.483	-64.3	-6.90	23.8
		Leuprorelina	78	-8.24	13.636	-52.0	-7.85	53.8
	Giorni 85 – 112	Placebo	77	-1.85	12.678	-35.7	-1.80	45.8
		Composto 1 10 mg	84	-6.69	11.923	-50.0	-3.50	21.4
		Composto 1 20 mg	78	-7.91	13.836	-66.2	-4.20	35.2
		Composto 1 40 mg	89	-11.35	14.427	-67.5	-7.40	6.0
		Leuprorelina	69	-10.20	11.376	-52.0	-8.00	14.3
Giorni 113 – 140	Placebo	75	-1.83	12.356	-46.4	-1.20	32.1	
	Composto 1 10 mg	84	-6.47	11.210	-39.3	-3.50	13.7	
	Composto 1 20 mg	77	-7.39	13.625	-76.9	-3.90	15.6	
	Composto 1 40 mg	89	-10.47	15.980	-67.5	-7.10	60.7	
	Leuprorelina	68	-10.06	12.997	-52.0	-7.70	37.1	
Giorni 141 – 168	Placebo	71	-1.45	10.920	-46.4	0.00	25.0	
	Composto 1 10 mg	80	-6.92	10.391	-42.8	-4.40	12.5	
	Composto 1 20 mg	77	-7.80	15.187	-76.9	-5.40	46.4	
	Composto 1 40 mg	88	-10.82	14.941	-67.5	-7.25	25.0	
	Leuprorelina	63	-11.94	13.331	-67.8	-8.30	7.1	
Fine del periodo di trattamento	Placebo	97	-0.60	10.251	-50.0	0.00	37.3	
	Composto 1 10 mg	103	-6.32	9.817	-42.8	-3.60	13.7	
	Composto 1 20 mg	100	-7.36	14.585	-76.9	-4.00	28.5	
	Composto 1 40 mg	103	-9.95	14.214	-67.5	-6.50	21.4	
	Leuprorelina	81	-10.06	13.063	-67.8	-7.70	28.6	

FIG. 122

Variabile / Visita			Diff	CI 95%	
				Inferiore	Superiore
Cambiamento dal basale della proporzione di giorni con uso di antidolorifici (%)	Giorni 1 – 28	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-2.60	-5.326	0.128
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-0.51	-3.532	2.515
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.96	-4.152	2.238
	Giorni 29 – 56	Composto 1 10 mg - leuprorelina	1.64	-1.713	4.999
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.15	-3.527	3.824
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-2.67	-6.369	1.039
	Giorni 57 – 84	Composto 1 10 mg - leuprorelina	1.43	-2.221	5.079
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	1.08	-3.267	5.419
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-2.02	-6.048	2.013
	Giorni 85 – 112	Composto 1 10 mg - leuprorelina	3.51	-0.235	7.264
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	2.29	-1.868	6.456
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-1.15	-5.323	3.032
	Giorni 113 – 140	Composto 1 10 mg - leuprorelina	3.59	-0.291	7.471
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	2.67	-1.713	7.060
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.40	-5.103	4.293
	Giorni 141 – 168	Composto 1 10 mg - leuprorelina	5.03	1.105	8.947
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	4.15	-0.686	8.977
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	1.12	-3.540	5.782
Fine del periodo di trattamento	Composto 1 10 mg - leuprorelina	3.75	0.419	7.076	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	2.70	-1.403	6.812	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.12	-3.904	4.137	

FIG. 123

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Media della quantità di sanguinamento	Basale	Placebo	97	2.286	0.5371	1.00	2.330	3.33
		Composto 1 10 mg	103	2.296	0.5265	1.00	2.380	3.60
		Composto 1 20 mg	100	2.310	0.5541	1.00	2.310	4.50
		Composto 1 40 mg	103	2.407	0.5405	1.00	2.400	4.50
		Leuprorelina	81	2.371	0.5723	1.00	2.380	4.00
	Giorni 1 – 28	Placebo	97	2.170	0.5485	0.00	2.170	3.75
		Composto 1 10 mg	103	1.846	0.6232	0.00	2.000	3.67
		Composto 1 20 mg	100	1.781	0.6576	0.00	1.730	3.50
		Composto 1 40 mg	103	1.828	0.6987	0.00	1.710	4.00
		Leuprorelina	81	1.859	0.7876	0.00	1.750	4.11
	Giorni 29 – 56	Placebo	96	2.216	0.6140	0.00	2.250	4.25
		Composto 1 10 mg	103	1.860	1.0702	0.00	2.140	4.00
		Composto 1 20 mg	99	1.012	1.1788	0.00	0.000	3.75
		Composto 1 40 mg	101	0.181	0.5754	0.00	0.000	2.60
		Leuprorelina	79	0.176	0.4935	0.00	0.000	3.33
	Giorni 57 – 84	Placebo	95	2.259	0.6244	0.00	2.330	3.80
		Composto 1 10 mg	101	1.638	1.1519	0.00	2.000	4.00
		Composto 1 20 mg	94	0.904	1.1664	0.00	0.000	3.50
		Composto 1 40 mg	101	0.139	0.5740	0.00	0.000	3.50
		Leuprorelina	78	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00
Giorni 85 – 112	Placebo	77	2.184	0.5654	0.00	2.200	3.17	
	Composto 1 10 mg	84	1.700	1.1043	0.00	2.000	3.57	
	Composto 1 20 mg	78	1.071	1.2284	0.00	0.000	3.33	
	Composto 1 40 mg	89	0.151	0.5872	0.00	0.000	3.18	
	Leuprorelina	69	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	
Giorni 113 – 140	Placebo	75	2.295	0.5662	0.00	2.330	3.50	
	Composto 1 10 mg	84	1.540	1.1674	0.00	2.000	4.50	
	Composto 1 20 mg	77	1.226	1.3331	0.00	0.000	4.00	
	Composto 1 40 mg	89	0.137	0.5491	0.00	0.000	2.88	
	Leuprorelina	68	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	
Giorni 141 – 168	Placebo	71	2.198	0.6388	0.00	2.290	3.50	
	Composto 1 10 mg	80	1.639	1.1442	0.00	2.000	3.50	
	Composto 1 20 mg	77	0.873	1.1896	0.00	0.000	3.50	
	Composto 1 40 mg	88	0.172	0.6565	0.00	0.000	3.50	
	Leuprorelina	63	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	
Fine del periodo di trattamento	Placebo	97	2.230	0.6437	0.00	2.290	4.25	
	Composto 1 10 mg	103	1.767	1.0709	0.00	2.110	3.75	
	Composto 1 20 mg	100	1.046	1.2174	0.00	0.000	3.50	
	Composto 1 40 mg	103	0.200	0.6837	0.00	0.000	3.41	
	Leuprorelina	81	0.051	0.3297	0.00	0.000	2.50	

FIG. 124

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale della media della quantità di sanguinamento	Giorni 1 – 28	Placebo	97	-0.116	0.6741	-2.00	-0.100	1.64
		Composto 1 10 mg	103	-0.450	0.8425	-3.00	-0.450	1.75
		Composto 1 20 mg	100	-0.528	0.8755	-3.17	-0.500	1.57
		Composto 1 40 mg	103	-0.580	0.7151	-2.00	-0.620	1.64
		Leuprorelina	81	-0.512	0.7953	-2.83	-0.580	1.50
	Giorni 29 – 56	Placebo	96	-0.076	0.7273	-1.60	-0.155	2.65
		Composto 1 10 mg	103	-0.436	1.1223	-3.60	-0.190	1.60
		Composto 1 20 mg	99	-1.291	1.2438	-3.40	-1.690	2.00
		Composto 1 40 mg	101	-2.242	0.7077	-4.50	-2.300	-0.07
		Leuprorelina	79	-2.215	0.6799	-4.00	-2.250	0.47
	Giorni 57 – 84	Placebo	95	-0.038	0.7185	-1.83	-0.130	2.42
		Composto 1 10 mg	101	-0.661	1.2117	-3.43	-0.330	1.50
		Composto 1 20 mg	94	-1.405	1.1435	-3.25	-1.800	1.21
		Composto 1 40 mg	101	-2.284	0.6812	-4.50	-2.330	-0.07
		Leuprorelina	78	-2.393	0.5608	-4.00	-2.415	-1.00
	Giorni 85 – 112	Placebo	77	-0.099	0.6799	-2.38	-0.140	1.80
		Composto 1 10 mg	84	-0.551	1.1531	-2.86	-0.310	1.64
		Composto 1 20 mg	78	-1.219	1.2592	-3.00	-1.585	1.58
		Composto 1 40 mg	89	-2.270	0.7254	-4.50	-2.330	0.20
		Leuprorelina	69	-2.392	0.5862	-4.00	-2.430	-1.00
Giorni 113 – 140	Placebo	75	-0.007	0.6710	-1.60	0.000	1.50	
	Composto 1 10 mg	84	-0.710	1.2643	-3.60	-0.465	2.12	
	Composto 1 20 mg	77	-1.055	1.3914	-3.00	-1.500	2.37	
	Composto 1 40 mg	89	-2.284	0.6952	-4.50	-2.330	0.28	
	Leuprorelina	68	-2.388	0.5893	-4.00	-2.415	-1.00	
Giorni 141 – 168	Placebo	71	-0.102	0.7294	-2.50	-0.130	1.37	
	Composto 1 10 mg	80	-0.587	1.2463	-3.20	-0.225	2.00	
	Composto 1 20 mg	77	-1.408	1.2903	-3.50	-1.830	2.10	
	Composto 1 40 mg	88	-2.251	0.7503	-4.50	-2.330	0.33	
	Leuprorelina	63	-2.395	0.6032	-4.00	-2.430	-1.00	
Fine del periodo di trattamento	Placebo	97	-0.056	0.7274	-2.38	-0.110	2.65	
	Composto 1 10 mg	103	-0.529	1.2185	-3.60	-0.210	1.75	
	Composto 1 20 mg	100	-1.264	1.3280	-3.50	-1.680	2.10	
	Composto 1 40 mg	103	-2.207	0.8149	-4.50	-2.330	0.67	
	Leuprorelina	81	-2.320	0.7281	-4.00	-2.380	1.50	

FIG. 125

Variabile / Visita			Diff	CI 95%	
				Inferiore	Superiore
Cambiamento dal basale della media della quantità di sanguinamento	Giorni 1 – 28	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.062	-0.1793	0.3025
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-0.016	-0.2643	0.2316
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.068	-0.2880	0.1523
	Giorni 29 – 56	Composto 1 10 mg - leuprorelina	1.779	1.4966	2.0609
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.924	0.6163	1.2312
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.028	-0.2337	0.1787
	Giorni 57 – 84	Composto 1 10 mg - leuprorelina	1.732	1.4400	2.0249
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.989	0.7086	1.2687
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.109	-0.0785	0.2973
	Giorni 85 – 112	Composto 1 10 mg - leuprorelina	1.842	1.5395	2.1437
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	1.174	0.8464	1.5008
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.123	-0.0891	0.3344
	Giorni 113 – 140	Composto 1 10 mg - leuprorelina	1.677	1.3485	2.0058
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	1.333	0.9740	1.6922
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.104	-0.1036	0.3110
	Giorni 141 – 168	Composto 1 10 mg - leuprorelina	1.808	1.4698	2.1458
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.987	0.6378	1.3361
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.144	-0.0821	0.3698
Fine del periodo di trattamento	Composto 1 10 mg - leuprorelina	1.791	1.4884	2.0932	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	1.056	0.7313	1.3809	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.113	-0.1149	0.3410	

FIG. 126

TAVOLA CXLVII

Variabile / Visita		Trattamento	Sì	No	Totale
Soggetti entrati in amenorrea (%)	Giorni 1 – 28	Placebo	1 (1.0)	96 (99.0)	97
		Composto 1 10 mg	2 (1.9)	101 (98.1)	103
		Composto 1 20 mg	2 (2.0)	98 (98.0)	100
		Composto 1 40 mg	1 (1.0)	102 (99.0)	103
		Leuprorelina	3 (3.7)	78 (96.3)	81
	Giorni 29 – 56	Placebo	1 (1.0)	95 (99.0)	96
		Composto 1 10 mg	20 (19.4)	83 (80.6)	103
		Composto 1 20 mg	54 (54.5)	45 (45.5)	99
		Composto 1 40 mg	91 (90.1)	10 (9.9)	101
		Leuprorelina	67 (84.8)	12 (15.2)	79
	Giorni 57 – 84	Placebo	3 (3.2)	92 (96.8)	95
		Composto 1 10 mg	28 (27.7)	73 (72.3)	101
		Composto 1 20 mg	56 (59.6)	38 (40.4)	94
		Composto 1 40 mg	95 (94.1)	6 (5.9)	101
		Leuprorelina	78 (100)	0 (0.0)	78
Giorni 85 – 112	Placebo	3 (3.9)	74 (96.1)	77	
	Composto 1 10 mg	21 (25.0)	63 (75.0)	84	
	Composto 1 20 mg	43 (55.1)	35 (44.9)	78	
	Composto 1 40 mg	83 (93.3)	6 (6.7)	89	
	Leuprorelina	69 (100)	0 (0.0)	69	

FIG. 127A

TAVOLA CXLVIII

Variabile / Visita	Trattamento	Si	No	Totale
Giorni 113 – 140	Placebo	2 (2.7)	73 (97.3)	75
	Composto 1 10 mg	26 (31.0)	58 (69.0)	84
	Composto 1 20 mg	40 (51.9)	37 (48.1)	77
	Composto 1 40 mg	83 (93.3)	6 (6.7)	89
	Leuprorelina	68 (100)	0 (0.0)	68
Giorni 141 – 168	Placebo	3 (4.2)	68 (95.8)	71
	Composto 1 10 mg	23 (28.8)	57 (71.3)	80
	Composto 1 20 mg	47 (61.0)	30 (39.0)	77
	Composto 1 40 mg	82 (93.2)	6 (6.8)	88
	Leuprorelina	63 (100)	0 (0.0)	63
Fine del periodo di trattamento	Placebo	4 (4.1)	93 (95.9)	97
	Composto 1 10 mg	23 (22.3)	80 (77.7)	103
	Composto 1 20 mg	54 (54.0)	46 (46.0)	100
	Composto 1 40 mg	94 (91.3)	9 (8.7)	103
	Leuprorelina	79 (97.5)	2 (2.5)	81

FIG. 127B

Variabile			Stima	CI 95%	
				Inferiore	Superiore
Proporzione di soggetti entrati in amenorrea (%)	Giorni 1 – 28	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-1.8	-6.663	3.139
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-1.7	-6.648	3.240
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-2.7	-7.261	1.795
	Giorni 29 – 56	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-65.4	-76.393	-54.393
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-30.3	-42.868	-17.661
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	5.3	-4.538	15.116
	Giorni 57 – 84	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-72.3	-81.007	-63.547
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-40.4	-50.346	-30.505
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-5.9	-10.551	-1.331
Giorni 85 – 112	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-75.0	-84.260	-65.740	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	-44.9	-55.909	-33.834	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	-6.7	-11.951	-1.532	
Giorni 113 – 140	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-69.0	-78.934	-59.161	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	-48.1	-59.211	-36.892	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	-6.7	-11.951	-1.532	
Giorni 141 – 168	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-71.3	-81.168	-61.332	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	-39.0	-49.853	-28.069	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	-6.8	-12.084	-1.552	
Fine del periodo di trattamento	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-75.2	-83.925	-66.477	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	-43.5	-53.867	-33.194	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	-6.3	-12.684	0.147	

FIG. 128

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Dolore	Basale	Placebo	97	24.84	20.022	0.0	20.50	97.7
		Composto 1 10 mg	103	28.58	21.806	0.0	22.70	93.2
		Composto 1 20 mg	100	26.73	18.610	0.0	23.85	72.7
		Composto 1 40 mg	103	28.93	20.148	0.0	25.00	75.0
		Leuprorelina	81	26.52	19.592	0.0	22.70	86.4
	Settimana 4	Placebo	96	22.99	19.709	0.0	19.35	97.7
		Composto 1 10 mg	103	17.74	19.520	0.0	11.40	90.9
		Composto 1 20 mg	99	15.11	17.042	0.0	9.10	79.5
		Composto 1 40 mg	102	14.44	17.771	0.0	9.10	81.8
		Leuprorelina	81	16.10	18.740	0.0	9.10	90.9
	Settimana 8	Placebo	95	19.93	18.735	0.0	15.90	97.7
		Composto 1 10 mg	103	13.83	17.348	0.0	9.10	93.2
		Composto 1 20 mg	96	8.24	11.376	0.0	4.50	52.3
		Composto 1 40 mg	101	4.86	10.129	0.0	0.00	47.7
		Leuprorelina	79	6.85	11.940	0.0	0.00	52.3
	Settimana 12	Placebo	93	19.35	21.539	0.0	13.60	88.6
		Composto 1 10 mg	101	10.53	13.845	0.0	4.50	61.4
		Composto 1 20 mg	92	8.99	15.187	0.0	0.00	61.4
		Composto 1 40 mg	101	3.26	9.343	0.0	0.00	47.7
		Leuprorelina	76	3.83	9.401	0.0	0.00	52.3
Settimana 16	Placebo	75	16.79	14.857	0.0	15.90	61.4	
	Composto 1 10 mg	84	9.69	12.436	0.0	4.50	56.8	
	Composto 1 20 mg	78	7.66	13.069	0.0	0.0	70.5	
	Composto 1 40 mg	89	3.12	7.758	0.0	0.0	34.1	
	Leuprorelina	69	3.03	8.204	0.0	0.0	45.5	
Settimana 20	Placebo	74	19.65	18.911	0.0	13.60	75.0	
	Composto 1 10 mg	81	10.38	12.709	0.0	6.80	65.9	
	Composto 1 20 mg	77	6.97	11.889	0.0	0.00	50.0	
	Composto 1 40 mg	87	3.19	10.918	0.0	0.00	77.3	
	Leuprorelina	64	1.70	5.665	0.0	0.00	29.5	
Settimana 24	Placebo	68	18.85	18.389	0.0	13.60	77.3	
	Composto 1 10 mg	79	10.38	15.386	0.0	4.50	75.0	
	Composto 1 20 mg	74	6.42	11.181	0.0	0.00	52.3	
	Composto 1 40 mg	87	2.43	6.292	0.0	0.00	29.5	
	Leuprorelina	61	1.23	4.223	0.0	0.00	27.3	

FIG. 129

Variabile / Visita	Trattamento		Statistiche riepilogative					
			N	Media	DS	Min	Mediana	Max
Controllo e impotenza	Basale	Placebo	97	25.77	20.815	0.0	20.80	91.7
		Composto 1 10 mg	103	27.43	23.010	0.0	20.80	91.7
		Composto 1 20 mg	100	28.63	22.530	0.0	25.00	100.0
		Composto 1 40 mg	103	25.85	21.239	0.0	20.80	91.7
		Leuprorelina	81	27.83	22.904	0.0	20.80	100.0
	Settimana 4	Placebo	96	21.18	19.592	0.0	16.70	95.8
		Composto 1 10 mg	103	18.94	19.949	0.0	12.50	91.7
		Composto 1 20 mg	99	20.75	22.674	0.0	12.50	100.0
		Composto 1 40 mg	102	17.48	18.537	0.0	8.30	87.5
		Leuprorelina	81	18.42	20.687	0.0	12.50	91.7
	Settimana 8	Placebo	95	18.60	17.984	0.0	12.50	66.7
		Composto 1 10 mg	103	16.43	20.952	0.0	8.30	100.0
		Composto 1 20 mg	96	14.46	17.038	0.0	8.30	66.7
		Composto 1 40 mg	101	9.78	14.515	0.0	4.20	70.8
		Leuprorelina	79	12.03	17.227	0.0	4.20	79.2
	Settimana 12	Placebo	93	17.70	18.076	0.0	12.50	79.2
		Composto 1 10 mg	101	13.62	16.733	0.0	8.30	70.8
		Composto 1 20 mg	92	14.54	18.719	0.0	8.30	75.0
		Composto 1 40 mg	101	8.46	14.121	0.0	4.20	75.0
		Leuprorelina	76	9.10	14.793	0.0	4.20	75.0
Settimana 16	Placebo	75	16.06	16.772	0.0	8.30	75.0	
	Composto 1 10 mg	84	11.91	15.241	0.0	4.20	75.0	
	Composto 1 20 mg	78	11.97	15.622	0.0	4.20	79.2	
	Composto 1 40 mg	89	6.32	9.887	0.0	0.00	37.5	
	Leuprorelina	69	9.73	14.618	0.0	4.20	70.8	
Settimana 20	Placebo	74	20.16	20.495	0.0	12.50	91.7	
	Composto 1 10 mg	81	11.94	14.987	0.0	4.20	70.8	
	Composto 1 20 mg	77	8.61	12.564	0.0	4.20	66.7	
	Composto 1 40 mg	87	6.52	13.063	0.0	0.00	66.7	
	Leuprorelina	64	6.64	10.799	0.0	0.00	50.0	
Settimana 24	Placebo	68	18.87	20.457	0.0	12.50	75.0	
	Composto 1 10 mg	79	11.35	15.428	0.0	4.20	66.7	
	Composto 1 20 mg	74	10.53	13.777	0.0	4.20	50.0	
	Composto 1 40 mg	87	5.61	9.672	0.0	0.00	41.7	
	Leuprorelina	61	5.60	10.698	0.0	0.00	50.0	

FIG. 130

Variabile / Visita	Trattamento		Statistiche riepilogative					
			N	Media	DS	Min	Mediana	Max
Benessere emotivo	Basale	Placebo	97	22.98	19.976	0.0	16.70	83.3
		Composto 1 10 mg	103	21.81	20.092	0.0	16.70	87.5
		Composto 1 20 mg	100	23.75	19.336	0.0	20.80	75.0
		Composto 1 40 mg	103	20.39	17.502	0.0	16.70	100.0
		Leuprorelina	81	21.19	19.056	0.0	16.70	95.8
	Settimana 4	Placebo	96	21.06	20.584	0.0	16.70	91.7
		Composto 1 10 mg	103	15.54	17.592	0.0	8.30	75.0
		Composto 1 20 mg	99	20.03	19.487	0.0	16.70	87.5
		Composto 1 40 mg	102	15.28	16.338	0.0	12.50	87.5
		Leuprorelina	81	15.28	17.840	0.0	8.30	91.7
	Settimana 8	Placebo	95	18.42	20.070	0.0	12.50	87.5
		Composto 1 10 mg	103	14.41	17.245	0.0	8.30	66.7
		Composto 1 20 mg	96	15.54	16.770	0.0	12.50	79.2
		Composto 1 40 mg	101	11.10	14.652	0.0	4.20	58.3
		Leuprorelina	79	14.25	19.114	0.0	8.30	91.7
	Settimana 12	Placebo	93	16.40	19.568	0.0	8.30	87.5
		Composto 1 10 mg	101	13.66	16.183	0.0	8.30	62.5
		Composto 1 20 mg	92	15.40	18.695	0.0	8.30	87.5
		Composto 1 40 mg	101	10.23	13.708	0.0	4.20	58.3
		Leuprorelina	76	12.89	18.744	0.0	4.20	83.3
Settimana 16	Placebo	75	16.89	19.884	0.0	8.30	87.5	
	Composto 1 10 mg	84	12.00	15.632	0.0	4.20	66.7	
	Composto 1 20 mg	78	13.14	16.101	0.0	8.30	83.3	
	Composto 1 40 mg	89	8.62	13.218	0.0	0.00	54.2	
	Leuprorelina	69	12.02	17.804	0.0	4.20	91.7	
Settimana 20	Placebo	74	17.46	20.340	0.0	8.30	91.7	
	Composto 1 10 mg	81	12.24	14.438	0.0	8.30	54.2	
	Composto 1 20 mg	77	10.34	12.177	0.0	4.20	50.0	
	Composto 1 40 mg	87	8.14	12.581	0.0	0.00	54.2	
	Leuprorelina	64	9.05	15.117	0.0	0.00	66.7	
Settimana 24	Placebo	68	15.93	18.377	0.0	10.40	62.5	
	Composto 1 10 mg	79	12.56	16.913	0.0	4.20	58.3	
	Composto 1 20 mg	74	10.19	12.900	0.0	4.20	50.0	
	Composto 1 40 mg	87	7.86	13.104	0.0	0.00	58.3	
	Leuprorelina	61	9.43	16.316	0.0	0.00	66.7	

FIG. 131

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Supporto sociale	Basale	Placebo	97	17.67	19.993	0.0	12.50	100.0
		Composto 1 10 mg	103	16.52	17.697	0.0	12.50	62.5
		Composto 1 20 mg	100	19.96	20.622	0.0	12.50	81.3
		Composto 1 40 mg	103	15.73	18.689	0.0	12.50	75.0
		Leuprorelina	81	17.07	20.306	0.0	12.50	81.3
	Settimana 4	Placebo	96	17.59	20.491	0.0	20.50	75.0
		Composto 1 10 mg	103	12.70	16.129	0.0	6.30	62.5
		Composto 1 20 mg	99	15.61	20.416	0.0	6.30	81.3
		Composto 1 40 mg	102	12.89	17.832	0.0	6.30	93.8
		Leuprorelina	81	13.98	19.071	0.0	6.30	81.3
	Settimana 8	Placebo	95	14.75	18.309	0.0	6.30	68.8
		Composto 1 10 mg	103	11.85	17.043	0.0	6.30	81.3
		Composto 1 20 mg	96	13.04	18.654	0.0	0.00	81.3
		Composto 1 40 mg	101	9.91	16.142	0.0	0.00	68.8
		Leuprorelina	79	13.38	21.156	0.0	0.00	100.0
	Settimana 12	Placebo	93	14.33	19.740	0.0	6.30	75.0
		Composto 1 10 mg	101	9.67	14.895	0.0	0.00	56.3
		Composto 1 20 mg	92	11.50	18.360	0.0	6.30	93.8
		Composto 1 40 mg	101	8.92	14.297	0.0	0.00	81.3
		Leuprorelina	76	10.62	17.658	0.0	0.00	68.8
Settimana 16	Placebo	75	13.43	19.381	0.0	6.30	75.0	
	Composto 1 10 mg	84	8.87	14.438	0.0	0.00	75.0	
	Composto 1 20 mg	78	11.79	19.119	0.0	0.00	81.3	
	Composto 1 40 mg	89	6.40	12.823	0.0	0.00	62.5	
	Leuprorelina	69	10.43	19.792	0.0	0.00	93.8	
Settimana 20	Placebo	74	13.19	19.348	0.0	6.30	81.3	
	Composto 1 10 mg	81	8.58	14.448	0.0	0.00	68.8	
	Composto 1 20 mg	77	9.51	16.344	0.0	0.00	75.0	
	Composto 1 40 mg	87	6.12	11.952	0.0	0.00	62.5	
	Leuprorelina	64	8.02	14.507	0.0	0.00	56.3	
Settimana 24	Placebo	68	15.00	21.532	0.0	6.30	81.3	
	Composto 1 10 mg	79	8.79	14.252	0.0	0.00	62.5	
	Composto 1 20 mg	74	8.71	14.960	0.0	0.00	68.8	
	Composto 1 40 mg	87	5.69	11.472	0.0	0.00	68.8	
	Leuprorelina	61	7.80	15.134	0.0	0.00	56.3	

FIG. 132

TAVOLA CLIV

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Immagine di sé	Basale	Placebo	97	19.41	22.203	0.0	8.30	100.0
		Composto 1 10 mg	103	15.86	16.690	0.0	16.70	75.0
		Composto 1 20 mg	100	15.66	18.133	0.0	8.30	83.3
		Composto 1 40 mg	103	14.97	18.686	0.0	8.30	75.0
		Leuprorelina	81	16.25	21.886	0.0	8.30	100.0
Settimana 4		Placebo	96	18.75	21.864	0.0	8.30	83.3
		Composto 1 10 mg	103	12.62	15.650	0.0	8.30	66.7
		Composto 1 20 mg	99	11.86	16.838	0.0	8.30	83.3
		Composto 1 40 mg	102	11.76	15.968	0.0	8.30	75.0
		Leuprorelina	81	13.06	20.324	0.0	8.30	100.0
Settimana 8		Placebo	95	15.43	20.306	0.0	8.30	91.7
		Composto 1 10 mg	103	10.60	14.300	0.0	0.00	83.3
		Composto 1 20 mg	96	9.03	15.040	0.0	0.00	91.7
		Composto 1 40 mg	101	8.25	15.609	0.0	0.00	83.3
		Leuprorelina	79	11.49	19.124	0.0	0.00	100.0
Settimana 12		Placebo	93	15.59	20.897	0.0	8.30	91.7
		Composto 1 10 mg	101	10.40	14.502	0.0	0.00	58.3
		Composto 1 20 mg	92	9.87	15.720	0.0	0.00	75.0
		Composto 1 40 mg	101	6.76	13.626	0.0	0.00	83.3
		Leuprorelina	76	10.74	18.554	0.0	0.00	100.0
Settimana 16		Placebo	75	15.22	20.061	0.0	8.30	83.3
		Composto 1 10 mg	84	8.93	12.990	0.0	0.00	50.0
		Composto 1 20 mg	78	9.08	15.329	0.0	0.00	75.0
		Composto 1 40 mg	89	4.68	10.432	0.0	0.00	58.3
		Leuprorelina	69	9.90	18.813	0.0	0.00	83.3
Settimana 20		Placebo	74	15.20	20.243	0.0	8.30	75.0
		Composto 1 10 mg	81	9.26	14.196	0.0	0.00	66.7
		Composto 1 20 mg	77	7.14	12.662	0.0	0.00	50.0
		Composto 1 40 mg	87	5.26	10.639	0.0	0.00	58.3
		Leuprorelina	64	9.11	19.287	0.0	0.00	100.0
Settimana 24		Placebo	68	14.95	19.074	0.0	8.30	75.0
		Composto 1 10 mg	79	9.81	14.045	0.0	0.00	58.3
		Composto 1 20 mg	74	7.21	12.288	0.0	0.00	50.0
		Composto 1 40 mg	87	5.17	11.094	0.0	0.00	58.3
		Leuprorelina	61	7.92	17.576	0.0	0.00	100.0

FIG. 133

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale del dolore	Settimana 4	Placebo	96	-1.85	17.661	-63.6	-2.30	47.7
		Composto 1 10 mg	103	-10.83	16.514	-72.8	-9.10	45.4
		Composto 1 20 mg	99	-11.75	17.853	-70.5	-11.40	43.2
		Composto 1 40 mg	102	-14.60	17.987	-68.2	-11.40	31.8
		Leuprorelina	81	-10.41	16.720	-84.1	-9.10	27.2
	Settimana 8	Placebo	95	-4.86	16.816	-68.2	-4.50	43.2
		Composto 1 10 mg	103	-14.74	19.705	-75.0	-13.60	27.2
		Composto 1 20 mg	96	-18.18	18.264	-72.7	-15.90	15.9
		Composto 1 40 mg	101	-23.74	20.122	-72.7	-22.70	22.7
		Leuprorelina	79	-19.91	19.952	-84.1	-15.90	22.8
	Settimana 12	Placebo	93	-5.58	18.988	-54.5	-6.80	88.6
		Composto 1 10 mg	101	-18.32	19.758	-90.9	-13.70	22.8
		Composto 1 20 mg	92	-17.76	20.355	-72.7	-15.90	45.4
		Composto 1 40 mg	101	-25.34	20.865	-75.0	-22.70	40.9
		Leuprorelina	76	-23.15	20.410	-86.4	-18.20	9.1
	Settimana 16	Placebo	75	-7.39	14.857	-36.4	-6.80	34.1
		Composto 1 10 mg	84	-17.64	20.071	-81.8	-14.75	36.4
		Composto 1 20 mg	78	-19.64	18.587	-72.7	-15.90	4.6
		Composto 1 40 mg	89	-25.89	20.561	-72.7	-22.70	18.2
		Leuprorelina	69	-23.95	20.089	-86.4	-18.20	6.8
Settimana 20	Placebo	74	-4.58	21.259	-61.3	-4.60	63.6	
	Composto 1 10 mg	81	-16.67	19.786	-75.0	-15.90	25.0	
	Composto 1 20 mg	77	-19.77	18.717	-72.7	-18.20	18.2	
	Composto 1 40 mg	87	-25.58	22.338	-75.0	-22.70	65.9	
	Leuprorelina	64	-25.32	20.816	-86.4	-19.35	4.5	
Settimana 24	Placebo	68	-5.41	18.421	-65.9	-6.80	61.4	
	Composto 1 10 mg	79	-16.98	20.286	-81.8	-15.90	38.6	
	Composto 1 20 mg	74	-20.58	19.650	-72.7	-17.00	25.0	
	Composto 1 40 mg	87	-25.94	19.902	-75.0	-22.70	2.3	
	Leuprorelina	61	-26.38	20.341	-86.4	-20.50	0.0	

FIG. 134

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale di controllo e impotenza	Settimana 4	Placebo	96	-4.60	17.712	-75.0	-4.20	45.9
		Composto 1 10 mg	103	-8.49	14.523	-58.3	-8.30	25.0
		Composto 1 20 mg	99	-8.08	18.647	-70.8	-8.30	50.0
		Composto 1 40 mg	102	-8.54	14.986	-58.3	-4.20	20.8
		Leuprorelina	81	-9.41	16.384	-95.8	-8.30	25.0
	Settimana 8	Placebo	95	-7.14	16.600	-54.1	-4.20	54.1
		Composto 1 10 mg	103	-11.00	19.477	-70.8	-8.30	41.7
		Composto 1 20 mg	96	-14.41	21.804	-91.7	-12.50	37.5
		Composto 1 40 mg	101	-15.92	21.883	-83.4	-12.50	29.2
		Leuprorelina	79	-16.30	24.343	-95.8	-16.70	54.2
	Settimana 12	Placebo	93	-8.20	18.740	-75.0	-8.30	66.7
		Composto 1 10 mg	101	-13.70	18.709	-87.5	-8.30	20.8
		Composto 1 20 mg	92	-14.58	23.593	-95.8	-10.45	33.3
		Composto 1 40 mg	101	-17.24	22.478	-83.4	-12.50	41.7
		Leuprorelina	76	-19.58	23.265	-95.8	-16.70	45.9
	Settimana 16	Placebo	75	-9.28	17.040	-83.4	-8.30	33.4
		Composto 1 10 mg	84	-13.09	17.510	-66.7	-8.40	45.8
		Composto 1 20 mg	78	-18.42	22.581	-91.7	-12.50	33.3
		Composto 1 40 mg	89	-20.27	21.542	-91.7	-12.50	12.5
		Leuprorelina	69	-19.20	23.100	-95.8	-16.70	41.6
Settimana 20	Placebo	74	-5.29	17.976	-50.0	-4.20	41.7	
	Composto 1 10 mg	81	-12.96	16.668	-66.7	-8.30	16.6	
	Composto 1 20 mg	77	-21.31	21.081	-91.7	-16.70	8.4	
	Composto 1 40 mg	87	-20.35	23.908	-83.4	-16.70	66.7	
	Leuprorelina	64	-22.99	21.734	-91.7	-16.70	8.3	
Settimana 24	Placebo	68	-6.92	15.848	-54.2	-8.30	37.5	
	Composto 1 10 mg	79	-13.97	17.502	-66.7	-8.30	29.1	
	Composto 1 20 mg	74	-20.04	21.880	-91.7	-14.55	16.7	
	Composto 1 40 mg	87	-20.88	21.676	-83.4	-12.50	12.5	
	Leuprorelina	61	-24.80	23.839	-95.8	-16.70	8.3	

FIG. 135

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale del benessere emotivo	Settimana 4	Placebo	96	-1.99	15.074	-37.5	-4.10	75.0
		Composto 1 10 mg	103	-6.27	11.503	-54.2	-4.20	16.7
		Composto 1 20 mg	99	-3.79	14.697	-58.3	-4.10	29.2
		Composto 1 40 mg	102	-5.14	13.415	-62.5	-4.15	29.2
		Leuprorelina	81	-5.91	14.628	-87.5	-4.20	25.0
	Settimana 8	Placebo	95	-4.65	13.617	-54.1	-4.10	29.2
		Composto 1 10 mg	103	-7.40	15.725	-54.2	-4.20	50.0
		Composto 1 20 mg	96	-8.55	15.224	-54.1	-8.30	25.0
		Composto 1 40 mg	101	-9.48	17.230	-100.0	-4.20	25.0
		Leuprorelina	79	-7.33	16.324	-70.8	-4.20	41.7
	Settimana 12	Placebo	93	-6.27	14.482	-75.0	-4.20	20.9
		Composto 1 10 mg	101	-8.29	16.442	-58.3	-4.20	33.3
		Composto 1 20 mg	92	-8.88	18.620	-58.3	-4.20	41.7
		Composto 1 40 mg	101	-10.35	17.767	-95.8	-8.30	33.3
		Leuprorelina	76	-8.77	17.253	-83.3	-8.30	45.8
	Settimana 16	Placebo	75	-5.33	16.004	-54.1	-4.20	45.8
		Composto 1 10 mg	84	-8.68	15.495	-58.3	-4.20	37.5
		Composto 1 20 mg	78	-12.13	18.008	-66.7	-8.30	16.7
		Composto 1 40 mg	89	-12.35	16.716	-83.3	-8.30	12.5
		Leuprorelina	69	-9.36	15.774	-79.2	-8.30	29.2
	Settimana 20	Placebo	74	-4.84	16.949	-54.1	-4.20	45.8
		Composto 1 10 mg	81	-8.29	14.396	-50.0	-4.20	29.1
		Composto 1 20 mg	77	-14.34	15.825	-58.3	-8.40	20.8
		Composto 1 40 mg	87	-13.17	16.899	-75.0	-8.30	33.3
Leuprorelina		64	-12.18	16.646	-70.8	-8.30	33.3	
Settimana 24	Placebo	68	-6.74	17.669	-58.4	-4.20	45.8	
	Composto 1 10 mg	79	-8.38	15.918	-58.3	-4.20	41.6	
	Composto 1 20 mg	74	-15.37	17.858	-66.6	-12.50	20.8	
	Composto 1 40 mg	87	-13.26	16.316	-62.5	-8.30	16.7	
	Leuprorelina	61	-12.37	18.332	-87.5	-8.30	29.2	

FIG. 136

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative							
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max		
Cambiamento dal basale del sostegno sociale	Settimana 4	Placebo	96	-0.26	15.253	-50.0	0.00	75.0	
		Composto 1 10 mg	103	-3.82	12.010	-37.5	0.00	37.5	
		Composto 1 20 mg	99	-4.11	16.006	-62.5	0.00	56.2	
		Composto 1 40 mg	102	-2.76	12.273	-37.5	0.00	37.5	
		Leuprorelina	81	-3.09	12.346	-62.5	0.00	31.3	
		Settimana 8	Placebo	95	-3.09	13.426	-56.2	0.00	37.5
			Composto 1 10 mg	103	-4.68	11.640	-37.5	0.00	31.3
			Composto 1 20 mg	96	-6.77	15.255	-43.8	-6.25	43.8
			Composto 1 40 mg	101	-5.82	13.621	-56.3	0.00	18.7
			Leuprorelina	79	-3.96	17.624	-62.5	0.00	62.5
		Settimana 12	Placebo	93	-3.23	14.591	-50.0	0.00	43.8
			Composto 1 10 mg	101	-6.57	10.290	-43.7	-6.30	18.8
			Composto 1 20 mg	92	-8.43	16.950	-43.8	-6.30	31.3
			Composto 1 40 mg	101	-6.81	15.189	-56.3	0.00	18.8
			Leuprorelina	76	-6.75	16.355	-62.5	0.00	25.0
		Settimana 16	Placebo	75	-3.92	13.587	-50.0	0.00	37.5
			Composto 1 10 mg	84	-7.23	10.829	-37.5	-6.30	25.0
			Composto 1 20 mg	78	-10.02	16.746	-50.0	-6.30	31.3
			Composto 1 40 mg	89	-9.35	17.433	-62.5	-6.20	31.3
			Leuprorelina	69	-6.44	16.778	-62.5	0.00	25.0
	Settimana 20	Placebo	74	-4.14	15.603	-62.5	0.00	43.8	
		Composto 1 10 mg	81	-7.34	11.304	-37.5	-6.30	18.8	
		Composto 1 20 mg	77	-11.94	16.479	-56.3	-6.30	18.7	
		Composto 1 40 mg	87	-9.92	15.826	-62.5	-6.20	18.8	
		Leuprorelina	64	-9.38	16.709	-62.5	0.00	6.3	
	Settimana 24	Placebo	68	-3.21	16.612	-62.5	0.00	43.8	
		Composto 1 10 mg	79	-7.52	10.840	-43.7	-6.30	12.5	
		Composto 1 20 mg	74	-13.44	17.055	-62.5	-6.30	25.0	
		Composto 1 40 mg	87	-10.28	17.109	-75.0	-6.20	25.0	
		Leuprorelina	61	-10.46	17.923	-62.5	-6.30	25.0	

FIG. 137

Variabile / Visita	Trattamento	Statistiche riepilogative						
		N	Media	DS	Min	Mediana	Max	
Cambiamento dal basale dell'immagine di sé	Settimana 4	Placebo	96	-0.78	14.099	-58.3	0.00	50.0
		Composto 1 10 mg	103	-3.24	11.509	-33.4	0.00	41.7
		Composto 1 20 mg	99	-3.54	11.550	-41.7	0.00	33.3
		Composto 1 40 mg	102	-3.27	12.750	-58.3	0.00	25.0
		Leuprorelina	81	-3.19	12.940	-50.0	0.00	25.0
	Settimana 8	Placebo	95	-4.12	14.837	-75.0	0.00	33.4
		Composto 1 10 mg	103	-5.26	10.881	-33.4	0.00	16.7
		Composto 1 20 mg	96	-6.77	13.911	-75.0	0.00	16.7
		Composto 1 40 mg	101	-6.94	17.082	-66.7	0.00	33.3
		Leuprorelina	79	-5.17	15.113	-58.3	0.00	25.0
	Settimana 12	Placebo	93	-3.94	16.421	-75.0	0.00	41.7
		Composto 1 10 mg	101	-5.53	11.562	-33.4	0.00	25.0
		Composto 1 20 mg	92	-6.34	14.895	-58.3	-4.15	41.7
		Composto 1 40 mg	101	-8.42	16.184	-66.7	0.00	33.3
		Leuprorelina	76	-6.14	16.350	-58.3	0.00	50.0
	Settimana 16	Placebo	75	-4.22	14.519	-75.0	0.00	33.3
		Composto 1 10 mg	84	-6.55	11.059	-33.4	0.00	25.0
		Composto 1 20 mg	78	-8.87	16.080	-75.0	-8.30	25.0
		Composto 1 40 mg	89	-10.12	18.098	-66.7	0.00	25.0
		Leuprorelina	69	-6.40	15.997	-66.7	0.00	33.4
Settimana 20	Placebo	74	-4.39	15.674	-83.3	0.00	33.3	
	Composto 1 10 mg	81	-6.07	11.933	-33.4	0.00	50.0	
	Composto 1 20 mg	77	-10.07	16.017	-75.0	-8.30	16.7	
	Composto 1 40 mg	87	-9.87	17.679	-75.0	-8.30	25.0	
	Leuprorelina	64	-7.81	16.659	-75.0	0.00	25.0	
Settimana 24	Placebo	68	-5.39	15.421	-83.3	0.00	33.3	
	Composto 1 10 mg	79	-5.91	12.811	-41.7	0.00	41.6	
	Composto 1 20 mg	74	-10.59	15.256	-75.0	-8.30	16.7	
	Composto 1 40 mg	87	-9.68	17.744	-75.0	0.00	25.0	
	Leuprorelina	61	-9.42	15.553	-58.3	0.00	25.0	

FIG. 138

Variabile / Visita			Diff	CI 95%	
				Inferiore	Superiore
Cambiamento dal basale del dolore	Settimana 4	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-0.42	-5.286	4.445
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-1.34	-6.467	3.794
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-4.18	-9.303	0.939
	Settimana 8	Composto 1 10 mg - leuprorelina	5.17	-0.679	11.015
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	1.73	-3.980	7.439
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-3.83	-9.774	2.110
	Settimana 12	Composto 1 10 mg - leuprorelina	4.83	-1.173	10.838
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	5.39	-0.847	11.627
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-2.19	-8.383	4.007
	Settimana 16	Composto 1 10 mg - leuprorelina	6.31	-0.139	12.752
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	4.31	-1.993	1.620
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-1.94	-8.393	4.506
Settimana 20	Composto 1 10 mg - leuprorelina	8.66	1.962	15.349	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	5.55	-1.0.7	12.138	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.25	-7.317	6.810	
Settimana 24	Composto 1 10 mg - leuprorelina	9.40	2.557	16.247	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	5.80	-1.024	12.634	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.44	-6.190	7.067	

FIG. 139

Variabile / Visita			Diff	CI 95%	
				Inferiore	Superiore
Cambiamento dal basale di controllo e impotenza	Settimana 4	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.93	-3.578	5.429
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	1.33	-3.890	6.556
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.88	-3.709	5.464
	Settimana 8	Composto 1 10 mg - leuprorelina	5.30	-1.114	11.706
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	1.89	-5.001	8.781
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.38	-6.438	7.192
	Settimana 12	Composto 1 10 mg - leuprorelina	5.88	-0.346	12.112
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	5.00	-2.177	12.174
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	2.34	-4.496	9.181
	Settimana 16	Composto 1 10 mg - leuprorelina	6.11	-0.382	12.599
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	0.78	-6.678	8.234
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-1.07	-8.116	5.973
	Settimana 20	Composto 1 10 mg - leuprorelina	10.03	3.723	16.329
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	1.67	-5.477	8.823
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	2.64	-4.852	10.126
Settimana 24	Composto 1 10 mg - leuprorelina	10.83	3.918	17.735	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	4.76	-3.037	12.551	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	3.92	-3.531	11.380	

FIG. 140

Variabile / Visita			Diff	CI 95%	
				Inferiore	Superiore
Cambiamento dal basale del benessere emotivo	Settimana 4	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-0.36	-4.158	3.443
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	2.12	-2.212	6.460
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.77	-3.329	4.872
	Settimana 8	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-0.08	-4.793	4.643
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-1.22	-5.937	3.495
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-2.16	-7.147	2.835
	Settimana 12	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.48	-4.556	5.510
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-0.11	-5.620	5.407
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-1.58	-6.843	3.675
	Settimana 16	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.67	-4.341	5.688
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-2.77	-8.320	2.784
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-3.00	-8.164	2.172
	Settimana 20	Composto 1 10 mg - leuprorelina	3.89	-1.212	8.989
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-2.16	-7.581	3.256
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.99	-6.457	4.472
	Settimana 24	Composto 1 10 mg - leuprorelina	3.98	-1.752	9.713
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-3.00	-9.187	3.178
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.90	-6.567	4.769

FIG. 141

Variabile / Visita			Diff	CI 95%	
				Inferiore	Superiore
Cambiamento dal basale del sostegno sociale	Settimana 4	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-0.74	-4.298	2.827
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-1.02	-5.298	3.262
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.33	-3.282	3.945
	Settimana 8	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-0.72	-5.006	3.575
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-2.81	-7.720	2.094
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-1.86	-6.456	2.734
	Settimana 12	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.18	-3.786	4.147
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-1.68	-6.786	3.426
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.06	-4.769	4.641
	Settimana 16	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-0.79	-5.228	3.650
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-3.59	-9.062	1.888
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-2.91	-8.345	2.523
	Settimana 20	Composto 1 10 mg - leuprorelina	2.04	-2.568	6.653
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-2.56	-8.108	2.984
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.54	-5.813	4.733
Settimana 24	Composto 1 10 mg - leuprorelina	2.93	-1.905	7.772	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	-2.98	-8.950	2.989	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	0.18	-5.581	5.937	

FIG. 142

Variabile / Visita			Diff	CI 95%	
				Inferiore	Superiore
Cambiamento dal basale dell'immagine di sé	Settimana 4	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-0.05	-3.612	3.513
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-0.35	-3.953	3.258
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.08	-3.851	3.688
	Settimana 8	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-0.09	-3.896	3.711
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-1.60	-5.938	2.736
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-1.77	-6.582	3.050
	Settimana 12	Composto 1 10 mg - leuprorelina	0.61	-3.532	4.751
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-0.20	-4.969	4.561
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-2.28	-7.154	2.589
	Settimana 16	Composto 1 10 mg - leuprorelina	-0.15	-4.482	4.190
		Composto 1 20 mg - leuprorelina	-2.47	-7.705	2.775
		Composto 1 40 mg - leuprorelina	-3.71	-9.167	1.74 1
Settimana 20	Composto 1 10 mg - leuprorelina	1.74	-2.957	6.438	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	-2.26	-7.712	3.198	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	-2.06	-7.674	3.556	
Settimana 24	Composto 1 10 mg - leuprorelina	3.52	-1.226	8.257	
	Composto 1 20 mg - leuprorelina	-1.16	-6.425	4.104	
	Composto 1 40 mg - leuprorelina	-0.25	-5.825	5.316	

FIG. 143

Questionario sul dolore da endometriosi

Classificare il dolore cercando il numero che descrive al meglio il dolore da endometriosi in **media** nell'ultimo mese.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Nessun dolore Dolore più forte immaginabile

FIG. 144

Scala di classificazione di Biberoglu e Behrman modificata

Per ciascuno dei seguenti tre sintomi, spuntare il cerchio che descrive al meglio la tua esperienza nelle ultime 24 ore.

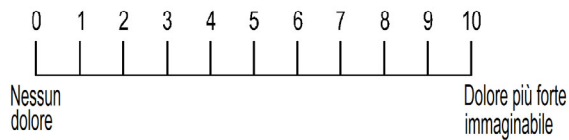
	Grado	Descrizione
1. Dismenorrea	<input type="radio"/> ₃ Severo	A letto tutto il giorno, inabilitazione
	<input type="radio"/> ₂ Moderato	A letto per parte del giorno, perdita parziale dell'efficienza lavorativa
	<input type="radio"/> ₁ Blando	Perdita parziale dell'efficienza lavorativa
	<input type="radio"/> ₀ Nessun dolore	Nessun dolore associato alle mestruazioni durante le ultime 24 ore
	<input type="radio"/> ₉ Mestruazioni assenti	Mestruazioni assenti durante le ultime 4 ore
	Grado	Descrizione
2. Dolore pelvico	<input type="radio"/> ₃ Severo	Necessità di forti analgesici
	<input type="radio"/> ₂ Moderato	Dolore pelvico percettibile
	<input type="radio"/> ₁ Blando	Dolore pelvico occasionale
	<input type="radio"/> ₀ Nessun dolore	Nessun dolore pelvico durante le ultime 24 ore
	Grado	Descrizione
3. Dispareunia profonda	<input type="radio"/> ₃ Severo	Rapporti sessuali evitati a causa del dolore
	<input type="radio"/> ₂ Moderato	Rapporti sessuali talmente dolorosi da causarne l'interruzione
	<input type="radio"/> ₁ Blando	Dolore tollerato
	<input type="radio"/> ₀ Nessun dolore	Nessun dolore durante i rapporti sessuali
	<input type="radio"/> ₉ Nessun rapporto sessuale	Nessun rapporto sessuale per altri motivi sessuali

FIG. 145

Scala dei sintomi per l'endometriosi

Per la seguente domanda, cerchiare un numero per classificare il dolore pelvico (non correlato al periodo mestruale) nelle ultime 24 ore.

1. Quanto valuteresti il tuo dolore pelvico nelle ultime 24 ore? Il dolore pelvico è definito come un dolore localizzato nel basso addome che non è correlato al ciclo mestruale.



2. Nelle ultime 24 ore, hai avuto le mestruazioni?

Sì No

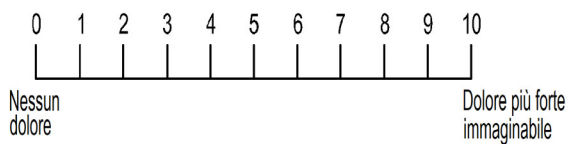
Se la risposta alla domanda 2 è "NO", saltare alla domanda 5.

3. Come descriveresti il grado di sanguinamento nelle ultime 24 ore rispetto ad un periodo mestruale normale?

Spotting Leggero Moderato Abbondante

Per la seguente domanda, cerchiare un numero per classificare il dolore pelvico correlato alle mestruazioni nelle ultime 24 ore.

4. Quanto valuteresti il tuo dolore pelvico dovuto alle mestruazioni nelle ultime 24 ore?



5. Nelle ultime 24 ore, hai avuto o hai cercato di avere un rapporto sessuale vaginale?

Sì No

Se la risposta alla domanda 5 è "NO", saltare alla domanda 7.

FIG. 146A

Per la seguente domanda, cerchiare un numero per classificare il dolore pelvico durante il rapporto sessuale vaginale.

6. Come valuteresti il tuo dolore pelvico durante il rapporto sessuale vaginale? Limitare la valutazione degli incontri sessuali alle ultime 24 ore.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----											
Nessun dolore											Dolore più forte immaginabile

Saltare alla domanda 8.

7. Nelle ultime 24 ore, hai evitato un rapporto sessuale vaginale perché temevi che fosse doloroso?

Sì No

8. Hai assunto medicazioni per attenuare il dolore da endometriosi nelle ultime 24 ore?

Sì No

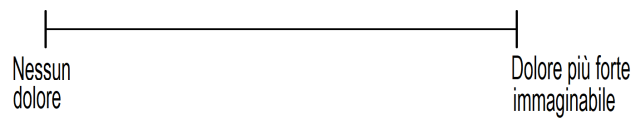
Se la risposta alla domanda 8 è "NO", saltare alla domanda 10.

9. Segnalare le medicazioni assunte per attenuare il dolore da endometriosi nelle ultime 24 ore. Le medicazioni potranno comprendere medicazioni da banco, rimedi erboristici, vitamine o integratori.

FIG. 146B

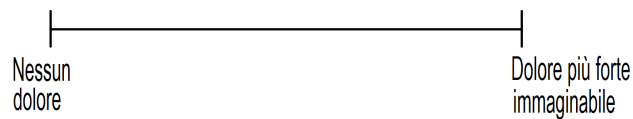
Per la seguente domanda, mettere un trattino verticale sulla riga per indicare come valuteresti il tuo dolore pelvico (non correlato al periodo mestruale) nelle ultime 24 ore.

10. Quanto valuteresti il tuo dolore pelvico nelle ultime 24 ore? Il dolore pelvico è definito come un dolore localizzato nel basso addome che non è correlato al ciclo mestruale.



Per la seguente domanda, mettere un trattino verticale sulla riga per indicare come valuteresti il tuo dolore pelvico correlato alle mestruazioni nelle ultime 24 ore.

11. Quanto valuteresti il tuo dolore pelvico dovuto alle mestruazioni nelle ultime 24 ore?



Per la seguente domanda, mettere un trattino verticale sulla riga per indicare come valuteresti il tuo dolore pelvico durante i rapporti sessuali, se applicabile.

12. Come valuteresti il tuo dolore pelvico durante il rapporto sessuale vaginale? Limitare la valutazione degli incontri sessuali alle ultime 24 ore.



FIG. 146C

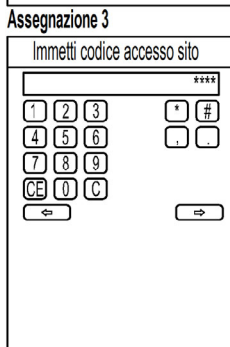
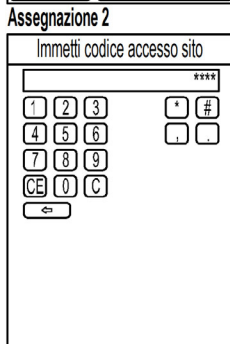
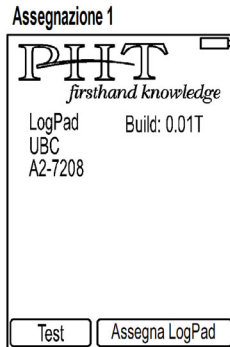


FIG. 147A

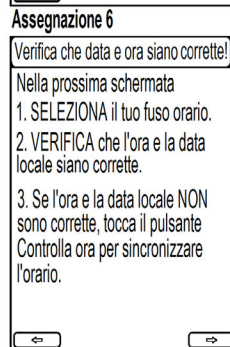
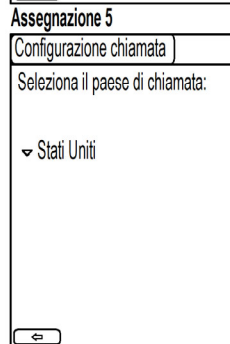
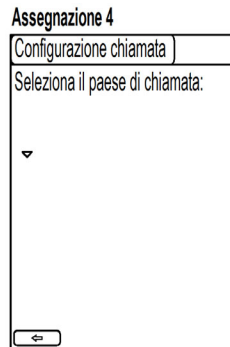


FIG. 147B

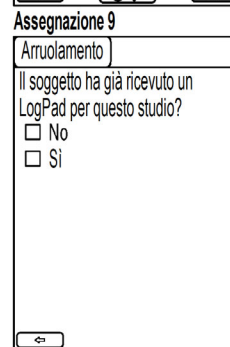


FIG. 147C

Assegnazione 10

Arruolamento

Il soggetto ha già ricevuto un LogPad per questo studio?

No
 Sì

Assegnazione 11

Assegnazione del LogPad al soggetto

Numero sito: ▾
 ID soggetto: _____
 Iniziali soggetto: ▾ ▾ ▾

Assegnazione 12

Assegnazione del LogPad al soggetto

Numero sito: ▾ 001
 ID soggetto: _____
 Iniziali soggetto: ▾ ▾ ▾

FIG. 147D

Assegnazione 13

Immetti ID soggetto

1 2 3 * #
 4 5 6 , .
 7 8 9
 CE 0 C
 ←

Assegnazione 14

Immetti ID soggetto

1

1 2 3 * #
 4 5 6 , .
 7 8 9
 CE 0 C
 ← →

Assegnazione 15

Assegnazione del LogPad al soggetto

Numero sito: ▾ 001
 ID soggetto: 0001_____
 Iniziali soggetto: ▾ ▾ ▾

FIG. 147E

Assegnazione 16

Assegnazione del LogPad al soggetto

Numero sito: ▾ 001
 ID soggetto: 0001_____
 Iniziali soggetto: ▾ ▾ ▾ R ▾ r

Assegnazione 17

Selezione del personale per il sito

Seleziona il tuo nome dall'elenco sottostante come persona responsabile dell'inserimento corrente dei dati. Se il tuo nome non compare, seleziona NUOVO NOME e immetti con attenzione il tuo nome completo (nome e cognome).

← NUOVO NOME

Assegnazione 18

Tastierino

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0
 q w e r t y u i o p
 a s d f g h j k l
 z x c v b n m . ,
 Maiusc Spazio Shift

FIG. 147F

Assegnazione 19

Tastierino

abc

1	2	3	4	5	6	7	8	9	0
q	w	e	r	t	y	u	i	o	p
a	s	d	f	g	h	j	k	l	.
z	x	c	v	b	n	m	,		

Malusc Spazio Shift

Assegnazione 20

Selezione del personale per il sito

Seleziona il tuo nome dall'elenco sottostante come persona responsabile dell'inserimento corrente dei dati. Se il tuo nome non compare, seleziona NUOVO NOME e immetti con attenzione il tuo nome completo (nome e cognome).

abc

NUOVO NOME

Assegnazione 21

Conferma sito

Numero sito: 001
 Numero soggetto: 5001-0001 (ABC)
 Ho immesso e sottoposto a controllo incrociato i dati di sopra, e li confermo.

Firma di: abc

Cancella campo

FIG. 147G

Assegnazione 22

Conferma sito

Numero sito: 001
 Numero soggetto: 5001-0001 (ABC)
 Ho immesso e sottoposto a controllo incrociato i dati di sopra, e li confermo.

Firma di: abc

ABC

Cancella campo

Assegnazione 23

Invio informazioni

Telefono N° 1877657147

Componi il prefisso

9

Collega il LogPad al pacchetto wireless di TeleCradle o ad altro modem, e tocca Invia ora quando pronto.

Invia ora

Assegnazione 24

Invio...

LogPad assegnato

Grazie! Hai assegnato correttamente questo LogPad

OK

FIG. 147H

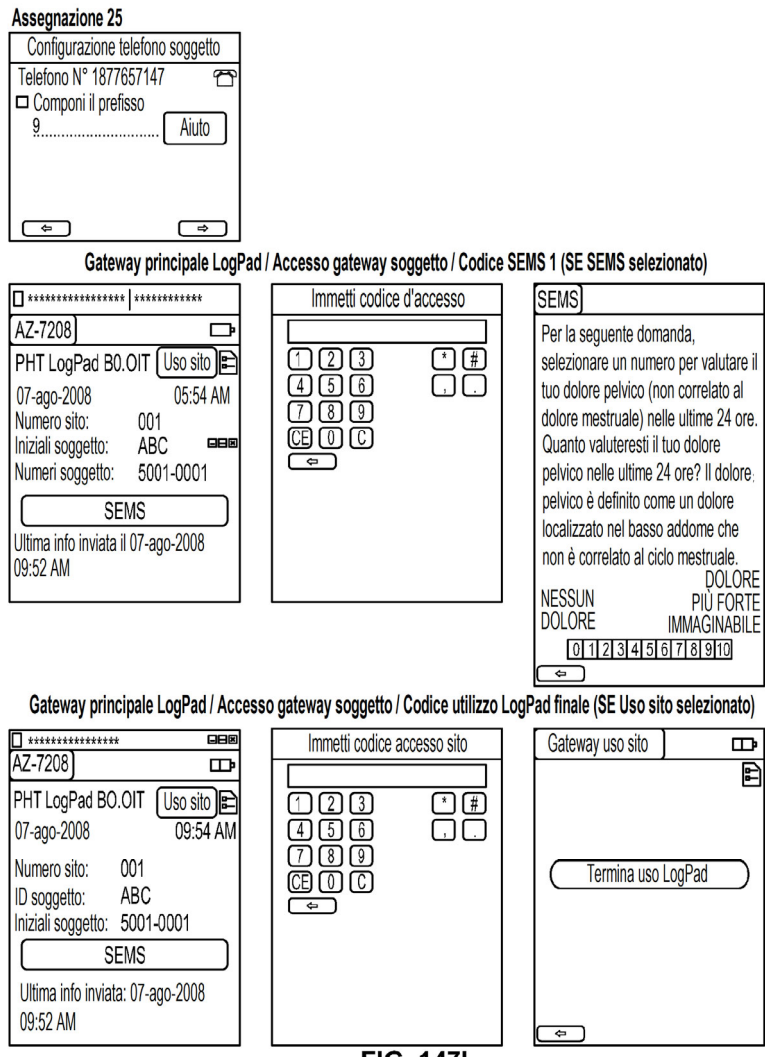


FIG. 1471

Gateway soggetto 1

Immetti codice d'accesso

1 2 3 * #
 4 5 6 , .
 7 8 9
 CE 0 C
 ←

SEMS 1

SEMS

Per la seguente domanda, selezionare un numero per valutare il tuo dolore pelvico (non correlato al dolore mestruale) nelle ultime 24 ore. Quanto valuteresti il tuo dolore pelvico nelle ultime 24 ore? Il dolore pelvico è definito come un dolore localizzato nel basso addome che non è correlato al ciclo mestruale.

NESSUN DOLORE DOLORE PIU' FORTE IMMAGINABILE

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

←

SEMS 2

SEMS

Per la seguente domanda, mettere un trattino verticale sulla riga per indicare come valuteresti il tuo dolore pelvico (non correlato al periodo mestruale) nelle ultime 24 ore.

Nessun dolore Dolore più forte immaginabile

←

SEMS 3

SEMS

Nelle ultime 24 ore, hai avuto le mestruazioni?

Si
 No

←

FIG. 147J

SEMS 4

SEMS
<p>Come descriveresti il grado di sanguinamento nelle ultime 24 ore rispetto ad un periodo mestruale normale?</p> <p><input type="checkbox"/> Spotting</p> <p><input type="checkbox"/> Leggero</p> <p><input type="checkbox"/> Moderato</p> <p><input type="checkbox"/> Abbondante</p>
←

SEMS 6

SEMS				
<p>Per la seguente domanda, mettere un trattino verticale sulla riga per indicare come potresti valutare il tuo dolore pelvico correlato alle mestruazioni nelle ultime 24 ore.</p>				
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; border-top: 1px solid black;"> </td> <td style="width: 50%; border-top: 1px solid black;"> </td> </tr> <tr> <td>Nessun dolore</td> <td>Dolore più forte immaginabile</td> </tr> </table>			Nessun dolore	Dolore più forte immaginabile
Nessun dolore	Dolore più forte immaginabile			
←				

SEMS 5

SEMS											
<p>Per la seguente domanda, selezionare un numero per classificare il dolore pelvico correlato alle mestruazioni nelle ultime 24 ore.</p> <p>Quanto valuteresti il tuo dolore pelvico dovuto alle mestruazioni nelle ultime 24 ore?</p>											
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">Nessun dolore</td> <td style="width: 50%;">Dolore più forte immaginabile</td> </tr> </table>	Nessun dolore	Dolore più forte immaginabile									
Nessun dolore	Dolore più forte immaginabile										
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
←											

SEMS 7

SEMS
<p>Nelle ultime 24 ore, hai avuto o hai cercato di avere un rapporto sessuale vaginale?</p> <p><input type="checkbox"/> Sì</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
←

FIG. 147K

SEMS 8

SEMS	
Per la seguente domanda, selezionare un numero per classificare il dolore pelvico durante il rapporto sessuale vaginale. Come valuteresti il tuo dolore durante il rapporto sessuale vaginale? Limitare la valutazione degli incontri sessuali alle ultime 24 ore.	
Nessun dolore	Dolore più forte immaginabile
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10	
←	

SEMS 9

SEMS	
Per la seguente domanda, mettere un trattino verticale sulla riga per indicare come valuteresti il tuo dolore pelvico durante i rapporti sessuali.	
<hr style="border: 1px solid black;"/>	
Nessun dolore	Dolore più forte immaginabile
←	

SEMS 10

SEMS
Nelle ultime 24 ore, hai evitato un rapporto sessuale vaginale perché temevi che fosse doloroso?
<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
←

SEMS 11

SEMS
Hai assunto medicazioni per attenuare il dolore da endometriosi nelle ultime 24 ore?
<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
←

FIG. 147L

SEMS 12

SEMS
Segnalare le medicazioni assunte per attenuare il dolore da endometriosi nelle ultime 24 ore. Le medicazioni potranno comprendere medicazioni da banco, rimedi erboristici, vitamine o integratori.
<div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%; position: relative;"><div style="position: absolute; top: 5px; left: 5px;">-----</div><div style="position: absolute; top: 15px; left: 5px;">-----</div><div style="position: absolute; top: 25px; left: 5px;">-----</div><div style="position: absolute; top: 35px; left: 5px;">-----</div><div style="position: absolute; top: 45px; left: 5px;">-----</div><div style="position: absolute; top: 55px; left: 5px;">-----</div><div style="position: absolute; top: 65px; left: 5px;">-----</div><div style="position: absolute; top: 75px; left: 5px;">-----</div><div style="position: absolute; top: 85px; left: 5px;">-----</div><div style="position: absolute; top: 95px; left: 5px;">-----</div><div style="position: absolute; top: 50px; right: 5px;">▲</div><div style="position: absolute; top: 55px; right: 5px;">▼</div></div>
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;">←Cancella testo→</div>

FIG. 147M

Forma breve del profilo degli stati d'umore (POMS)TM

Quello fornito sotto è un elenco di parole che descrivono sentimenti provati dalle persone. Leggere ciascuna parola con attenzione. Segnare poi con una X la parola che descrive al meglio come ti sei sentita durante l'**ULTIMA SETTIMANA. INCLUSO OGGI.**

	Per nulla	Un po'	Moderatamente	Parecchio	Estremamente
1. Tesa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Arrabbiata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Esaurita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vivace	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Contusa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Scossa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Attiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Irascibile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Energica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Inutile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. A disagio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Spossata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FIG. 148A

Forma breve del profilo degli stati d'umore (POMS)TM

Quello fornito sotto è un elenco di parole che descrivono sentimenti provati dalle persone. Leggere ciascuna parola con attenzione. Segnare poi con una X la parola che descrive al meglio come ti sei sentita durante l'**ULTIMA SETTIMANA, INCLUSO OGGI**.

	Per nulla	Un po'	Moderatamente	Parecchio	Estremamente
14. Infastidita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Scoraggiata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Nervosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Sola	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Confusa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Esausta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ansiosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Malinconica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Pigra	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Sfinita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Frastornata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Furiosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Efficiente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FIG. 148B

Forma breve del profilo degli stati d'umore (POMS)TM

Quello fornito sotto è un elenco di parole che descrivono sentimenti provati dalle persone. Leggere ciascuna parola con attenzione. Segnare poi con una X la parola che descrive al meglio come ti sei sentita durante l'**ULTIMA SETTIMANA. INCLUSO OGGI.**

	Per nulla	Un po'	Moderatamente	Parecchio	Estremamente
27. In gran forma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Di cattivo umore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Smemorata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Vigorosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FIG. 148C

Questionario clinico basale

Rispondere alle seguenti domande in base alle cartelle delle pazienti e ad un accertamento clinico del loro stato patologico.

Generale		
1. Altezza (in pollici):	<input type="text"/>	pollici
2. Peso (in libbre):	<input type="text"/>	libbre (lb)
3. Parità (n° di parti del soggetto):	<input type="text"/>	volte
Endometriosi		
4. Data della diagnosi di endometriosi	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
	mm	gg aaaa
5. Stadio dell'endometriosi [basato sulla classificazione dell'endometriosi rivisitata della American Fertility Society] (segnare con una X la casella corrispondente per lo stadio applicabile a questa paziente):		
<input type="checkbox"/>	Stadio I	
<input type="checkbox"/>	Stadio II	
<input type="checkbox"/>	Stadio III	
<input type="checkbox"/>	Stadio IV	
<input type="checkbox"/>	Stadio ignoto	
6. Data di stadiazione dell'endometriosi	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
	mm	gg aaaa
7. Precedente riduzione chirurgica dell'endometriosi	<input type="checkbox"/>	Si
	<input type="checkbox"/>	No
	<input type="checkbox"/>	Ignota

FIG. 149A

Questionario clinico basale

Comorbidità					
8. Segnare con una X la casella corrispondente per qualsiasi comorbidità applicabile a questa paziente.					
<input type="checkbox"/> Niente	<input type="checkbox"/> Scompenso cardiaco congestizio	<input type="checkbox"/> Infarto acuto del miocardio	<input type="checkbox"/> Ictus	<input type="checkbox"/> Epilessia	<input type="checkbox"/> Morbo di Parkinson
	<input type="checkbox"/> Ipertensione	<input type="checkbox"/> Artrite	<input type="checkbox"/> Disturbo d'ansia	<input type="checkbox"/> Asma	<input type="checkbox"/> Emicranie
<input type="checkbox"/>	Altra comorbidità. _____				
<input type="checkbox"/>	Altra comorbidità. _____				

Medicazioni analgesiche usate per trattare il dolore da endometriosi			
9. Segnare con una X qualsiasi medicazione analgesica che la paziente ha assunto negli ultimi 3 mesi			
<input type="checkbox"/> Niente	<input type="checkbox"/> Analgesici blandi ¹	<input type="checkbox"/> Analgesici moderati ²	<input type="checkbox"/> Analgesici forti ³
<input type="checkbox"/>	Altro (specificare): _____		
<input type="checkbox"/>	Altro (specificare): _____		

¹Analgesici blandi = uso da nullo ad occasionale di analgesici non narcotici o farmaci antiprostaglandinici

²Analgesici moderati = uso regolare di analgesici non narcotici o farmaci antiprostaglandinici

³Analgesici forti = necessità di analgesici narcotici

FIG. 149B

Questionario clinico basale

Ciclo mestruale	
10. Indicare la data in cui la paziente ha iniziato ad avere le mestruazioni nei tempi più recenti:	<input type="text"/> <input type="text"/> mm <input type="text"/> <input type="text"/> gg <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> aaaa 210
Visite ambulatoriali	
11. Indicare il numero di visite ambulatoriali per endometriosi negli ultimi 6 mesi:	<input type="text"/> <input type="text"/> visite
Attività sessuale	
12. La paziente è sessualmente attiva (ha attualmente rapporti sessuali vaginali)?	<input type="checkbox"/> Sì (interrompere qui la domanda 12) <input type="checkbox"/> No (procedere con la domanda 12a)
12a. Segnare con una X tutti i motivi per cui la partecipante <u>non è sessualmente attiva</u> (attualmente)	<input type="checkbox"/> Al momento non ha un partner. <input type="checkbox"/> Si astiene per motivi personali. <input type="checkbox"/> Il dolore correlato all'endometriosi rende disagiati le relazioni sessuali. <input type="checkbox"/> Ha un problema fisico - non correlato all'endometriosi - che rende disagiati le relazioni sessuali. <input type="checkbox"/> Altro (specificare): _____

FIG. 149C

Questionario clinico finale

Istruzioni: Rispondere alle seguenti domande in base alle cartelle delle pazienti e ad un accertamento clinico del loro stato patologico.

Medicazioni analgesiche usate per trattare il dolore da endometriosi	
1. Segnare con una X qualsiasi medicazione analgesica che la paziente ha assunto negli ultimi 3 mesi	
<input type="checkbox"/> Niente	<input type="checkbox"/> Analgesici blandi ¹ <input type="checkbox"/> Analgesici moderati ² <input type="checkbox"/> Analgesici forti ³
<input type="checkbox"/> Altro (specificare): _____	
<input type="checkbox"/> Altro (specificare): _____	

¹Analgesici blandi = uso da nullo ad occasionale di analgesici non narcotici o farmaci antiprostaglandinici

²Analgesici moderati = uso regolare di analgesici non narcotici o farmaci antiprostaglandinici

³Analgesici forti = necessità di analgesici narcotici

Visite ambulatoriali	
2. Indicare il numero di visite ambulatoriali per endometriosi negli ultimi 6 mesi:	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> visite

FIG. 150A
Questionario clinico finale

Attività sessuale	
3. La paziente è sessualmente attiva (ha attualmente rapporti sessuali vaginali)?	<input type="checkbox"/> Sì (interrompere qui la domanda 3) <input type="checkbox"/> No (procedere con la domanda 3a)
3a. Segnare con una X tutti i motivi per cui la partecipante non è sessualmente attiva (attualmente)	<input type="checkbox"/> Al momento non ha un partner. <input type="checkbox"/> Si astiene per motivi personali. <input type="checkbox"/> Il dolore correlato all'endometriosi rende disagioli le relazioni sessuali. <input type="checkbox"/> Ha un problema fisico - non correlato all'endometriosi - che rende disagioli le relazioni sessuali. <input type="checkbox"/> Altro (specificare): _____

FIG. 150B



University of Oxford



National Endometriosis Society

Questionario sul profilo di salute per l'endometriosi (EHP 30)

©Nuffield Department of Obstetrics & Gynaecology
& Health Services Research Unit
University of Oxford

In collaborazione con The National Endometriosis Society

-
- Questo questionario è stato sviluppato per misurare l'effetto esercitato dall'endometriosi sulla qualità della vita di una donna.
 - Sei pregata di rispondere a tutte le domande.
 - Siamo consapevoli del fatto che tu puoi aver avuto l'endometriosi per molto tempo. Comprendiamo inoltre che i tuoi sentimenti correnti possano essere differenti da quelli provati in passato. Tuttavia, ti preghiamo di rispondere alle domande facendo esclusivamente riferimento all'effetto che l'endometriosi ha esercitato sulla tua vita **nelle ultime 4 settimane**.
 - Non esistono domande giuste o sbagliate, e dunque ti preghiamo di segnare le risposte che rappresentano al meglio i tuoi sentimenti e le tue esperienze.
 - A causa della natura personale di alcune delle domande, ti preghiamo di comprendere che non sei tenuta a rispondere ad una qualunque domanda se preferisci non farlo.
 - Le informazioni e le risposte fornite verranno trattate con la massima riservatezza.
 - Se hai problemi o desideri aiuto o assistenza nella compilazione di questo questionario, ti preghiamo di contattare xxxxxx, che sarà lieto di aiutarti.
 - Una volta compilato il questionario, ti preghiamo di restituirlo nella busta prepagata fornita.
 - Desideriamo ringraziarti di cuore in anticipo per aver trovato il tempo di aiutarci con questa ricerca importante, e non vediamo l'ora di ricevere le tue risposte.
 - Questa ricerca è finanziata da una sovvenzione educativa di Pharmacia, USA.

FIG. 151A

PARTE 1: QUESTIONARIO BASE

NELLE ULTIME 4 SETTIMANE, CON QUALE
FREQUENZA A CAUSA DELLA TUA ENDOMETRIOSI

	Mai	Raramente	Talvolta	Spesso	Sempre
1. Non hai potuto partecipare ad eventi sociali a causa del dolore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Non hai potuto svolgere lavori in casa a causa del dolore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Hai avuto difficoltà a stare in piedi a causa del dolore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Hai avuto difficoltà a stare seduta a causa del dolore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Hai avuto difficoltà a camminare a causa del dolore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Hai avuto difficoltà a praticare sport o attività ricreative che avresti desiderato fare a causa del dolore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Hai perso appetito e/o non hai potuto mangiare a causa del dolore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Controllare di aver segnato **una sola casella per ogni domanda** prima di passare alla pagina successiva

FIG. 151B

NELLE ULTIME 4 SETTIMANE, CON QUALE
FREQUENZA A CAUSA DELLA TUA ENDOMETRIOSI

	Mai	Raramente	Talvolta	Spesso	Sempre
8. Non hai potuto dormire adeguatamente a causa del dolore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Sei dovuta andare a letto/rimanere sdraiata a causa del dolore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Non hai potuto fare le cose che volevi fare a causa del dolore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Ti sei sentita non in grado di sopportare il dolore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ti sei sentita genericamente male?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Hai provato frustrazione perché i sintomi non miglioravano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Hai provato frustrazione perché non riuscivi a controllare i sintomi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Controllare di aver segnato **una sola casella per ogni domanda** prima di passare alla pagina successiva

FIG. 151C

NELLE ULTIME 4 SETTIMANE, CON QUALE
FREQUENZA A CAUSA DELLA TUA ENDOMETRIOSI

	Mai	Raramente	Talvolta	Spesso	Sempre
15. Ti sei sentita incapace di dimenticare i sintomi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Hai avuto l'impressione che i sintomi dominassero la tua vita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Hai avuto la sensazione che i sintomi ti portassero via la vita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Ti sei sentita depressa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Ti sei sentita malinconica/ incline al pianto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ti sei sentita infelice?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Hai avuto sbalzi d'umore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Ti sei sentita di cattivo umore o irascibile?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Controllare di aver segnato **una sola casella per ogni domanda** prima di
passare alla pagina successiva

FIG. 151D

NELLE ULTIME 4 SETTIMANE, CON QUALE
FREQUENZA A CAUSA DELLA TUA ENDOMETRIOSI

	Mai	Raramente	Talvolta	Spesso	Sempre
23. Ti sei sentita violenta o aggressiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Ti sei sentita incapace di riferire i tuoi sentimenti alla gente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Hai avuto la sensazione che gli altri non capissero cosa stavi passando?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Hai avuto la sensazione che gli altri pensassero che si stavi lamentando?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Ti sei sentita sola?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Hai provato frustrazione perché non potevi sempre indossare gli abiti che sceglievi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Hai avuto la sensazione che il tuo aspetto fosse compromesso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Ti sei sentita sfiduciata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Controllare di aver segnato **una sola casella per ogni domanda**

FIG. 151E

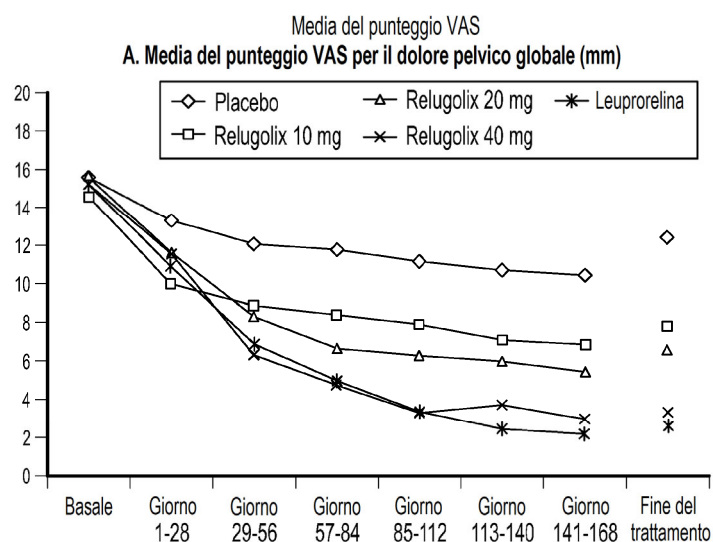


FIG. 152A

Media (DS) del punteggio VAS (mm): Dolore pelvico globale				
	N	Basale	N	Settimana 24
Placebo	97	15.6 (14.3)	71	10.4 (12.4)
Relugolix 10 mg	103	14.6 (12.0)	80	6.9 (9.2)
Relugolix 20 mg	100	15.6 (15.1)	77	5.5 (9.2)
Relugolix 40 mg	103	15.3 (12.0)	88	3.0 (6.2)
Leuprorelina	81	15.2 (15.1)	63	2.2 (5.2)

FIG. 152B

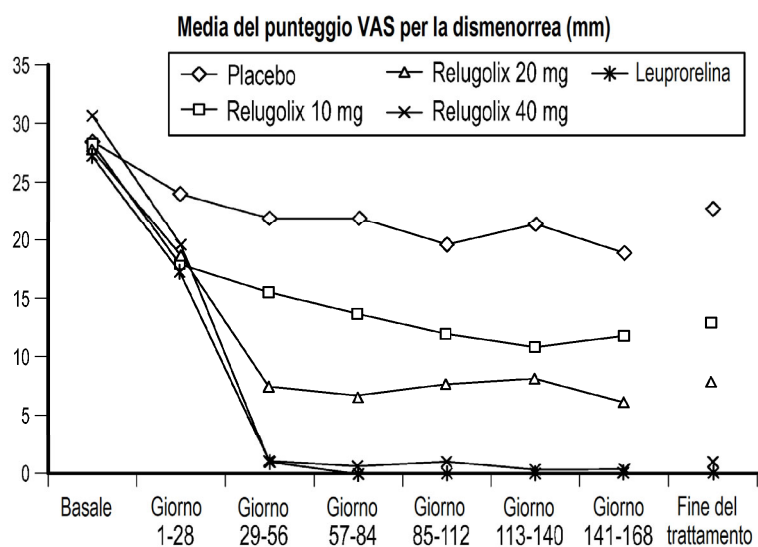


FIG. 153A

Media (DS) del punteggio VAS (mm): Dismenorrea				
	N	Basale	N	Settimana 24
Placebo	97	28.4 (16.6)	71	18.8 (14.9)
Relugolix 10 mg	103	28.2 (17.6)	80	11.8 (15.4)
Relugolix 20 mg	100	27.7 (18.9)	77	6.1 (13.2)
Relugolix 40 mg	103	30.4 (17.0)	88	0.4 (2.3)
Leuprorelina	81	27.1 (19.8)	63	0.0 (0.0)

FIG. 153B

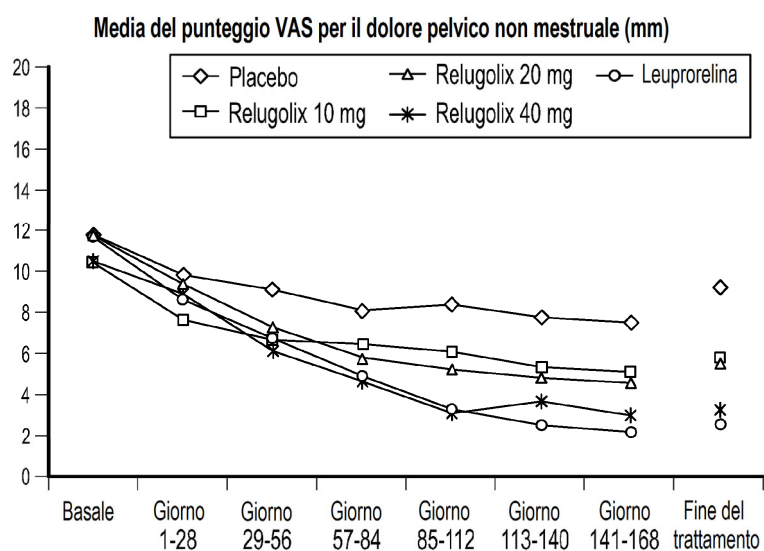


FIG. 154A

Media (DS) del punteggio VAS (mm): Dolore pelvico non mestruale				
	N	Basale	N	Settimana 24
Placebo	97	11.9 (14.7)	71	7.6 (12.5)
Relugolix 10 mg	103	10.5 (11.9)	80	5.2 (8.6)
Relugolix 20 mg	100	11.8 (14.7)	77	4.6 (8.2)
Relugolix 40 mg	103	10.6 (11.8)	88	3.0 (6.3)
Leuprorelina	81	11.8 (15.6)	63	2.2 (5.2)

FIG. 154B

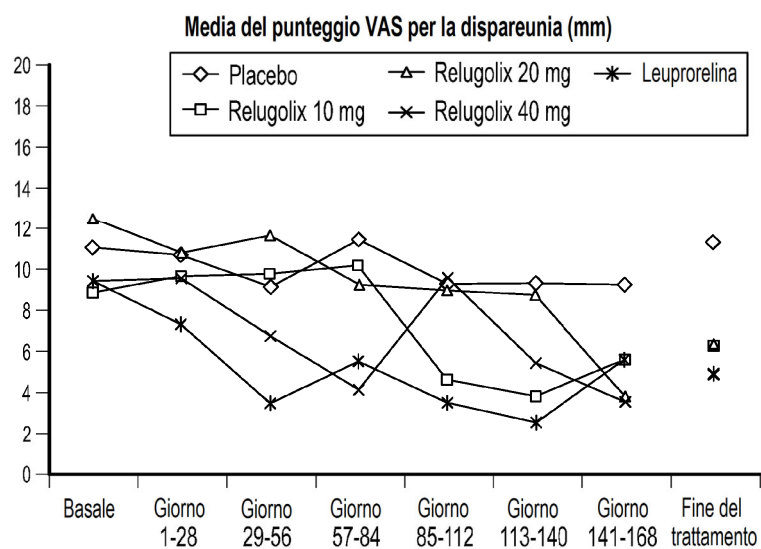


FIG. 155A

Media (DS) del punteggio VAS (mm): Dispareunia				
	N	Basale	N	Settimana 24
Placebo	41	11.0 (14.2)	20	9.2 (12.7)
Relugolix 10 mg	46	8.8 (14.2)	36	5.6 (11.1)
Relugolix 20 mg	47	12.5 (16.5)	29	3.8 (9.0)
Relugolix 40 mg	44	9.4 (15.4)	31	3.5 (9.6)
Leuprorelina	26	9.5 (10.7)	18	5.6 (12.6)

FIG. 155B

A. Cambiamento dal basale della media del punteggio VAS alla fine del periodo di trattamento

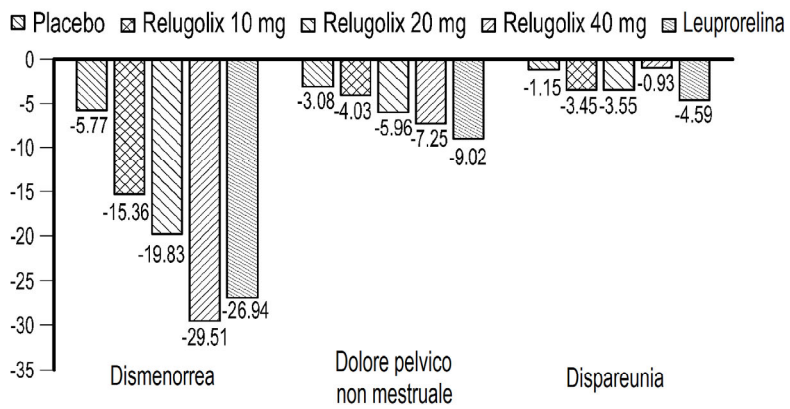


FIG. 156A

B. Cambiamento dal basale della media del punteggio B&B (paziente) modificato alla fine del periodo di trattamento

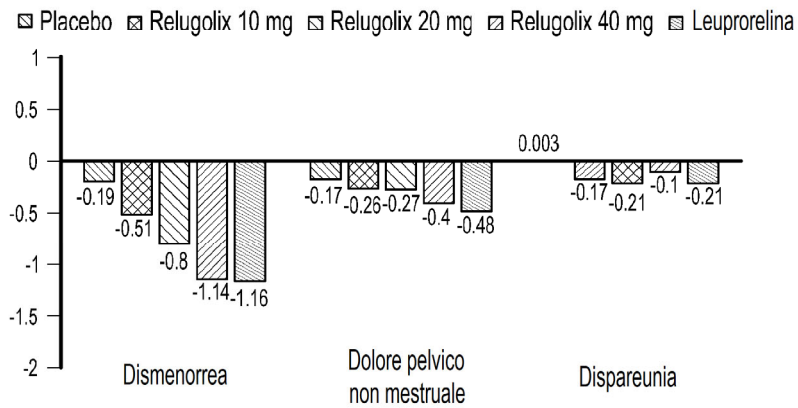
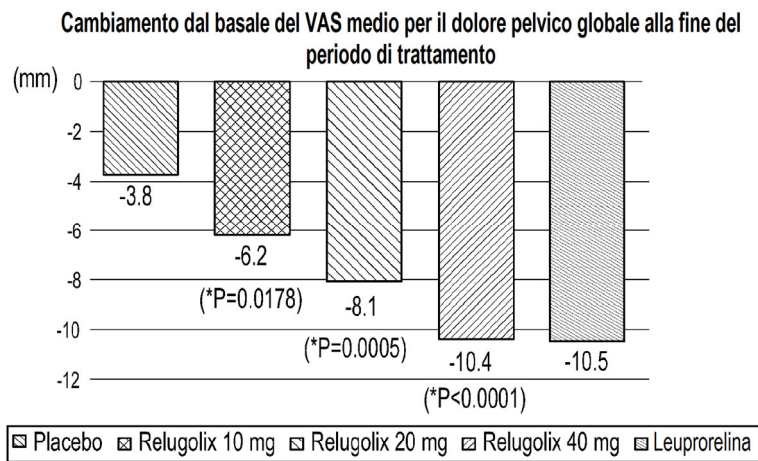


FIG. 156B



*Per ogni confronto relugolix contro placebo, è stata condotta una ANCOVA secondo la procedura dei test chiusi. Valore p non fornito per leuprorelina contro placebo.

FIG. 157

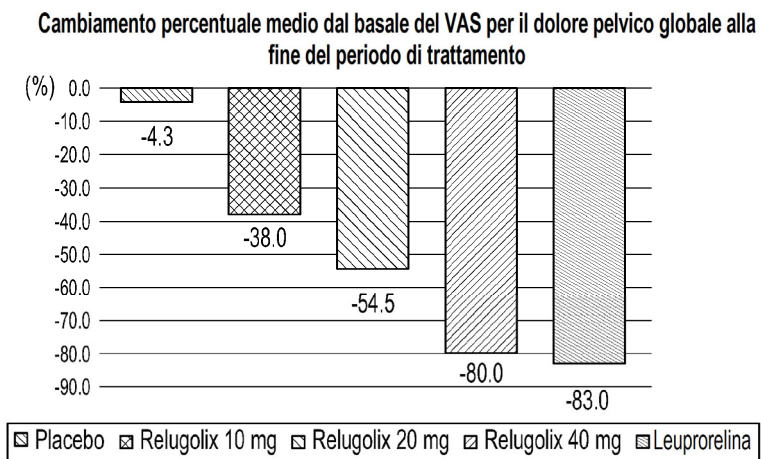


FIG. 158

Cambiamento percentuale medio dal basale del VAS per dolore pelvico globale e dismenorrea alla fine del periodo di trattamento

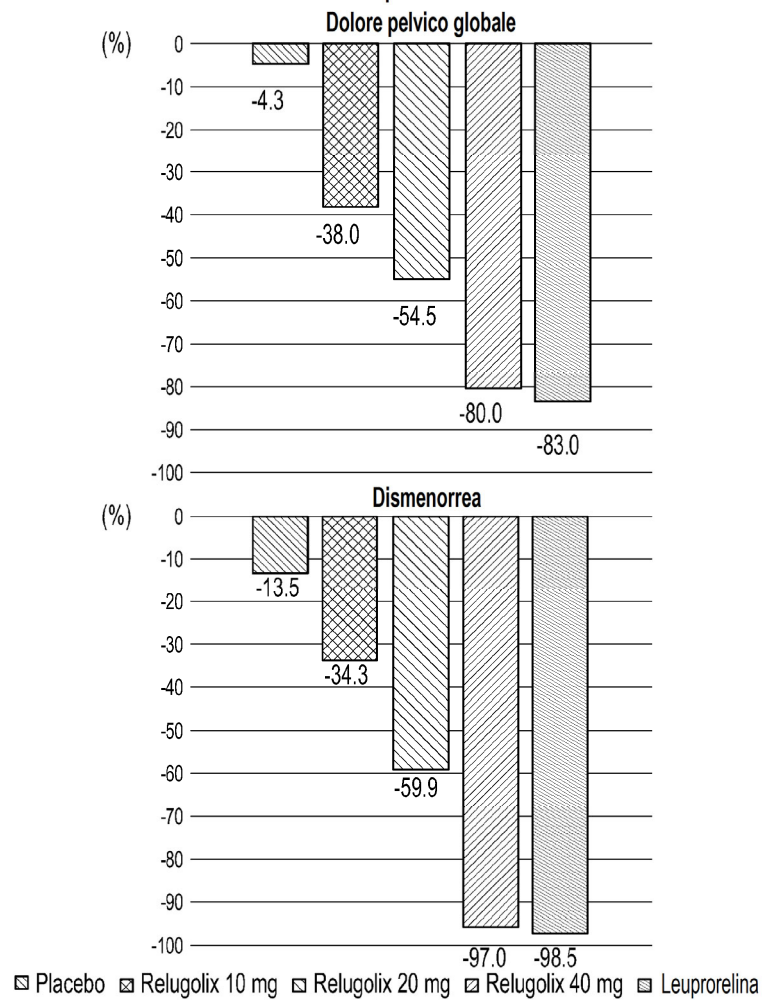


FIG. 159

Cambiamento dal basale del punteggio VAS medio per dolore pelvico globale, dolore pelvico non mestruale, dismenorrea e dispareunia per visita

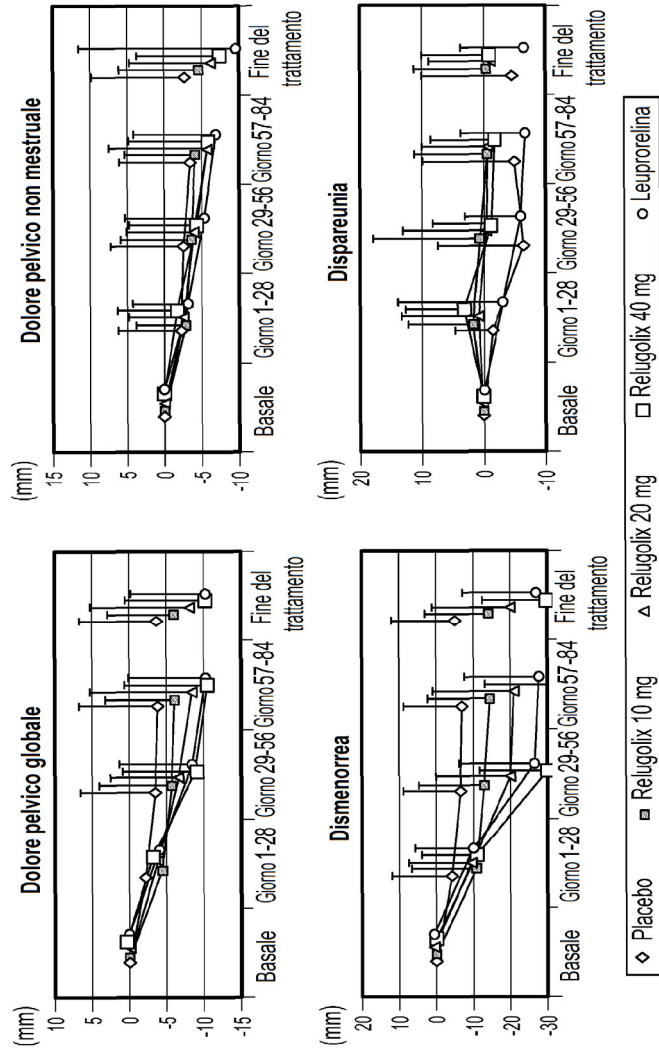


FIG. 160

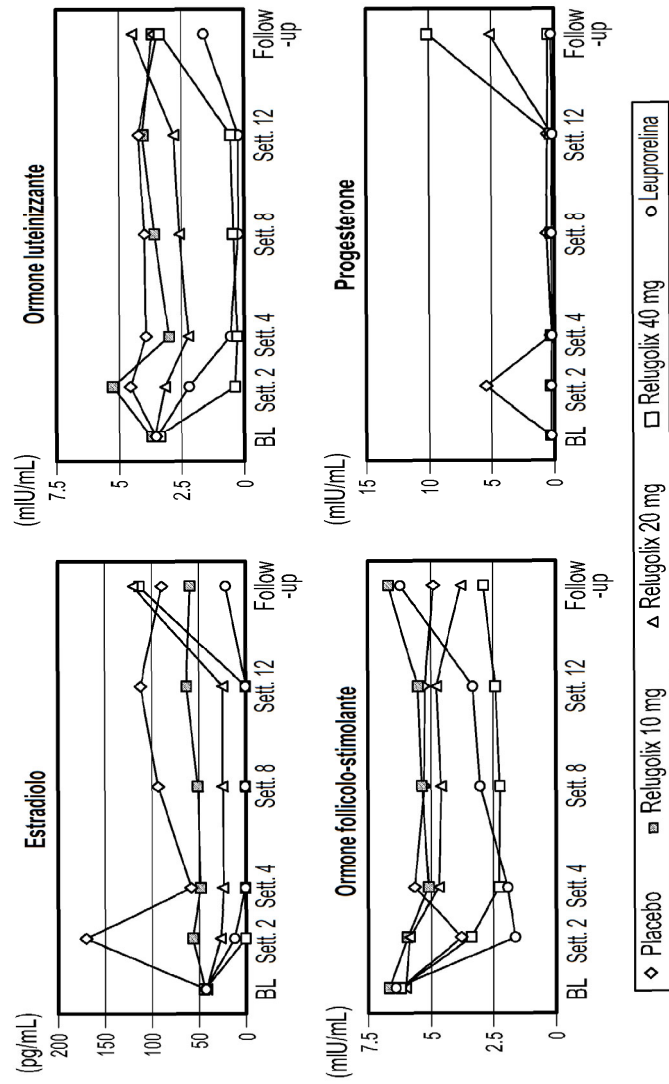


FIG. 161

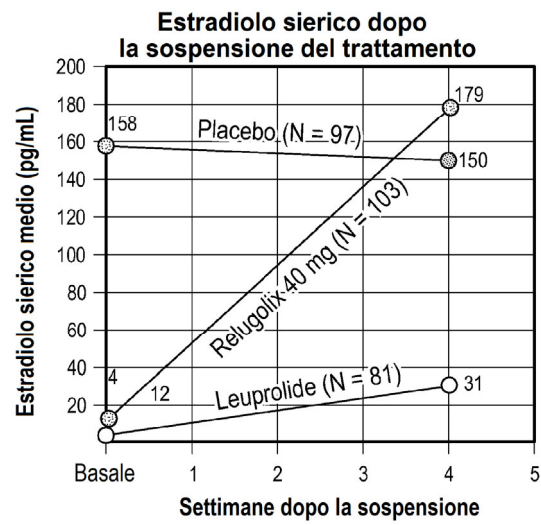
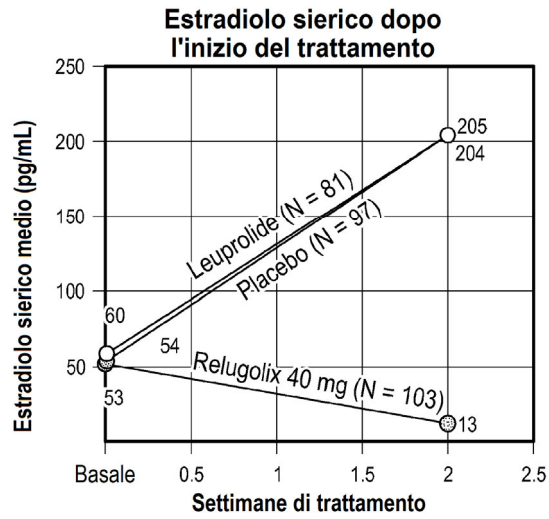


FIG. 162

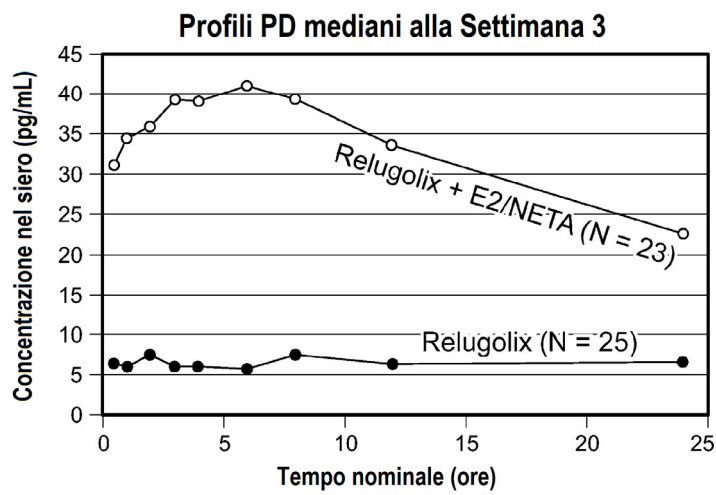
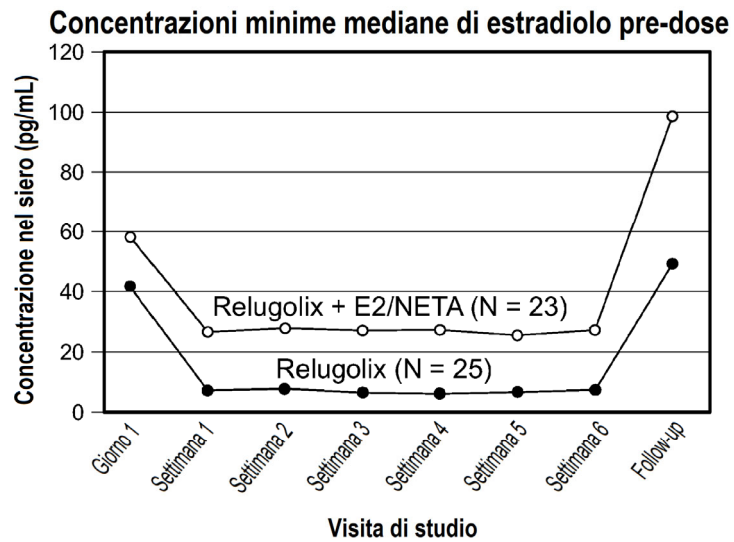


FIG. 163

Estradiolo sierico medio (DS) all'ultimo giorno di trattamento (Settimana 6) - riga in alto, Composto 1 più add-back, e riga in basso, Composto 1 senza add-back

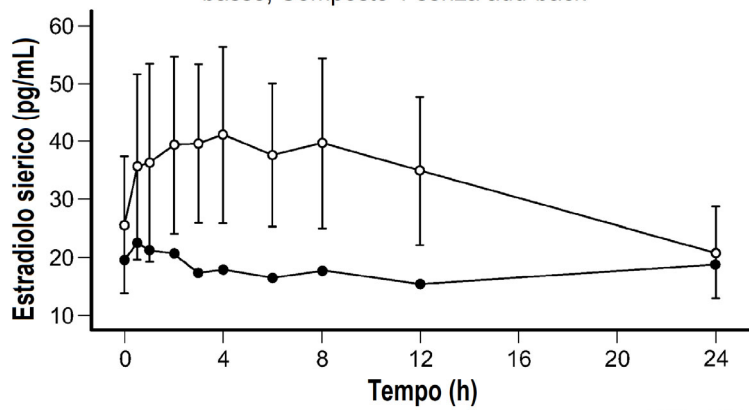


FIG. 164

C-Telopeptide ed N-telopeptide medi (DS) (Composto 1 (relugolix) al lato sinistro; Composto 1 più add-back al lato destro) per ciascun risultato settimanale

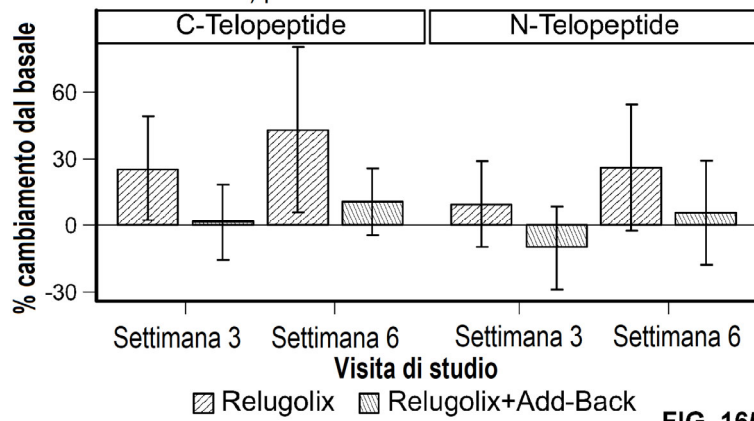
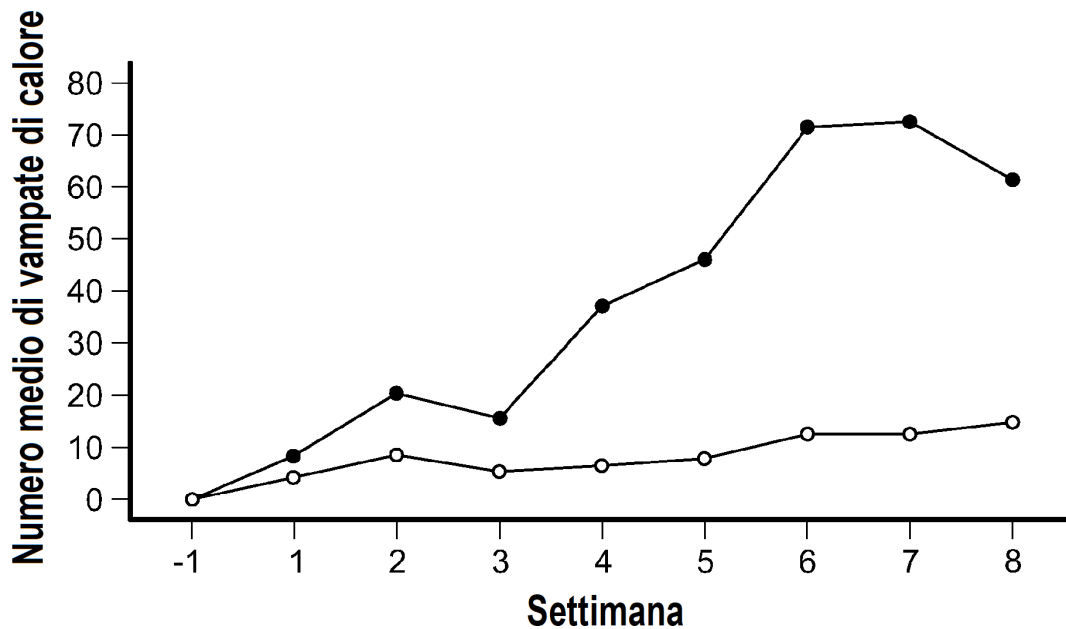


FIG. 165

Numero medio di vampate di calore (qualsiasi severità) - riga in alto
con il Composto 1; riga in basso con il Composto 1 più add-back



*Prima dose del trattamento di studio alla settimana 1; ultima dose
del trattamento di studio alla settimana 6.*

FIG. 166

	Relugolix ¹	Elagolix ²
Emivita osservata	37 – 42 ore	2 – 6 ore
Potenza osservata ³	IC ₅₀ = 0.12 nM	IC ₅₀ = 1.5 nM
Frequenza di dosaggio per la Fase 3	Fibromi uterini ⁴ : Una volta al giorno (da programma) Endometriosi ⁵ : Una volta al giorno (da programma)	Fibromi uterini ⁴ : Due volte al giorno Endometriosi ⁵ : Una o due volte al giorno
Dose della Fase 3 per indicazione	Fibromi uterini ⁴ : 40 mg una volta al giorno (da programma) Endometriosi ⁵ : 40 mg una volta al giorno (da programma)	Fibromi uterini ⁴ : 300 mg due volte al giorno Endometriosi ⁵ : 150 mg una volta al giorno o 200 mg due volte al giorno
Dose a cui viene osservata la massima soppressione degli estrogeni	40 mg una volta al giorno	200 mg – 300 mg due volte al giorno
Uso della terapia add-back nella Fase 3	Fibromi uterini ⁴ : Trial clinici di Fase 3 con inizio programmato nel primo trimestre del 2017 con terapia add-back Endometriosi ⁵ : Trial clinici di Fase 3 con inizio programmato nella prima metà del 2017 con terapia add-back	Fibromi uterini ⁴ : Trial clinici di Fase 3 iniziati nel 2016 con e senza terapia add-back Endometriosi ⁵ : Non nei trial di Fase 3 iniziali; Fase 3b con terapia add-back con inizio previsto nel 2016
Effetto del cibo	Si: Dosato a stomaco vuoto una volta al giorno	Si: Dosato a stomaco vuoto fino a due volte al giorno
Trial clinici in corso per il cancro della prostata	Si: Trial clinici di Fase 2 in corso; trial clinico di Fase 3 con inizio programmato nel primo trimestre del 2017	No

¹ In base ai risultati dei trial clinici ad oggi e al nostro programma di sviluppo della Fase 3 per relugolix

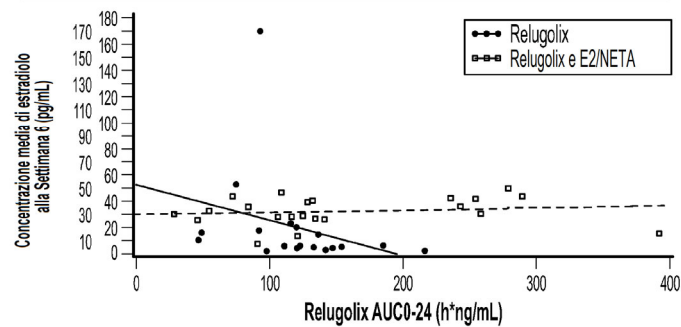
² In base ai dati clinici e non clinici di dominio pubblico ad oggi e al programma di sviluppo della Fase 3 per elagolix

³ La IC₅₀ è una misura quantitativa della concentrazione di farmaco necessaria per inibire di metà un dato processo biologico; una IC₅₀ più bassa indica un farmaco più potente

⁴ Indicazione bersaglio di sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini

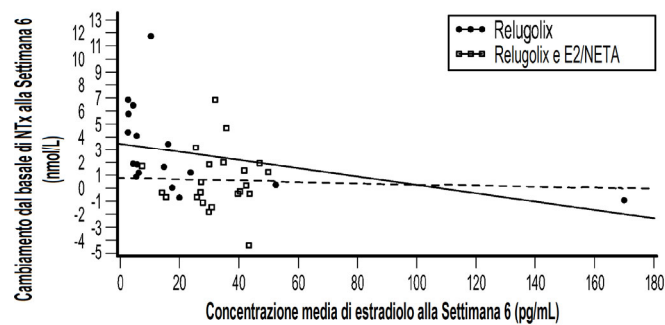
⁵ Indicazione bersaglio di dolore associato a endometriosi

FIG. 167

Figura 14.2.3.17. Grafico a dispersione della AUC₀₋₂₄ di relugolix contro la C_{media} di E2 alla Settimana 8 (serie di analisi PK/PD)

Equazione di regressione per relugolix = $53.010 - 0.271831 \times \text{AUC0-24 (h*ng/mL)}$; n = 19; r = 0.298; valore p = 0.215
 Equazione di regressione per relugolix ed E2/NETA = $29.978 + 0.017025 \times \text{AUC0-24 (h*ng/mL)}$; n = 22; r = 0.148; valore p = 0.512

FIG. 168

Figura 14.2.3.17. Grafico a dispersione della C_{media} di E2 contro il cambiamento dal basale di NTx alla Settimana 6 (serie di analisi PK/PD)

NTX: N-telopeptide
 Equazione di regressione per relugolix = $3.469 - 0.032345 \times C_{\text{media}} \text{ (pg/mL)}$; n = 25; r = 0.39; valore p = 0.098
 Equazione di regressione per relugolix ed E2/NETA = $0.757 - 0.004697 \times C_{\text{media}} \text{ (pg/mL)}$; n = 22; r = 0.022; valore p = 0.923

FIG. 169

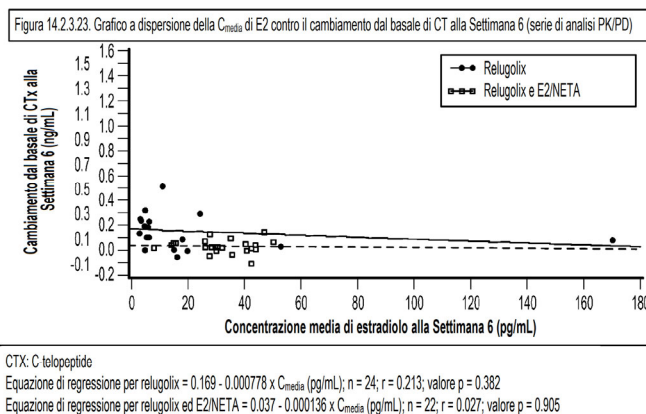


FIG. 170

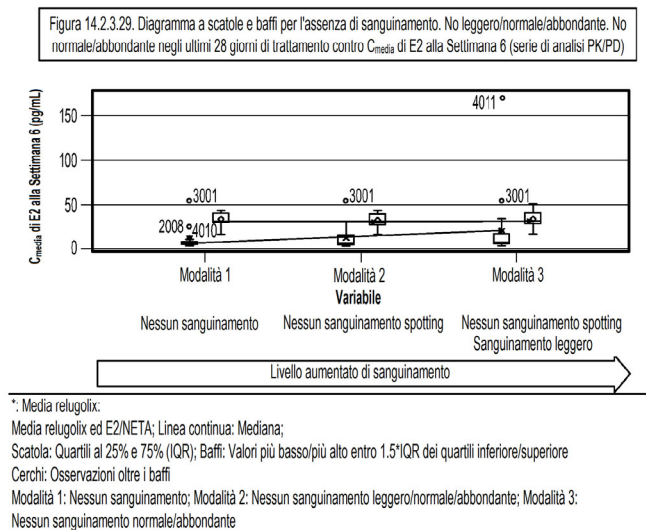


FIG. 171

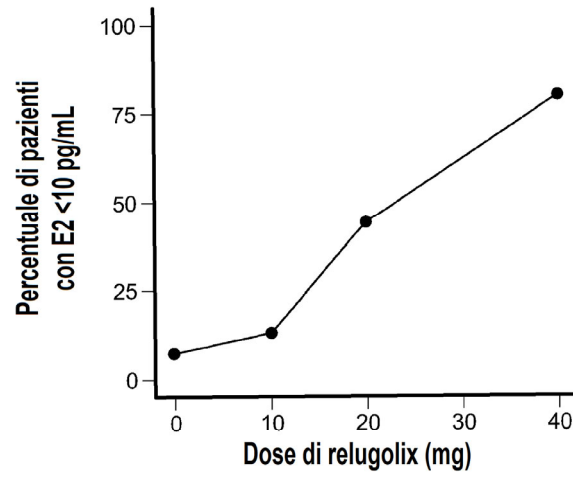


FIG. 172

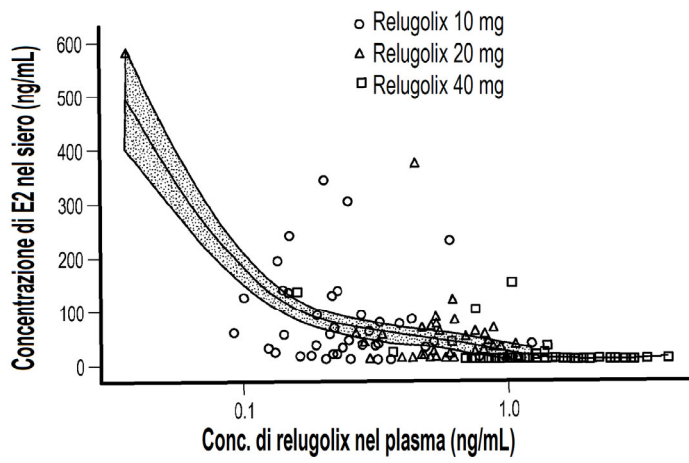


FIG. 173

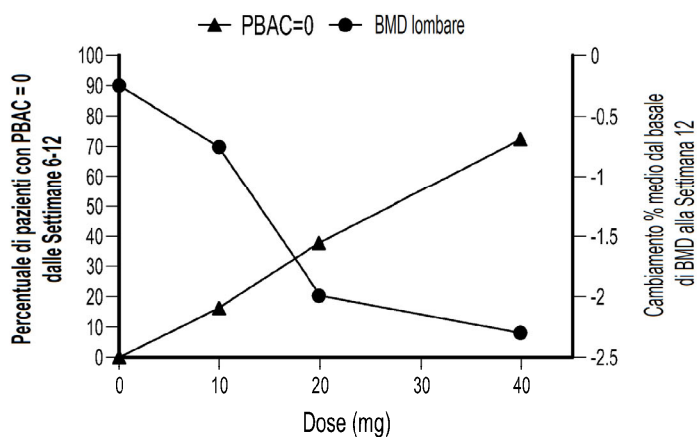
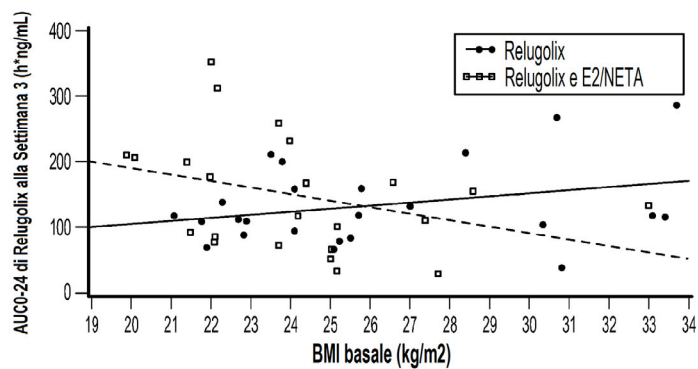


FIG. 174



Equazione di regressione per il Composto 1 (relugolix) = $12.178 + 4.63203 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}$; n = 25; r = 0.294; valore p = 0.154
 Equazione di regressione per il Composto 1 ed E₂/NETA = $388.202 - 9.919759 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}$; n = 23; r = 0.346; valore p = 0.106

FIG. 175

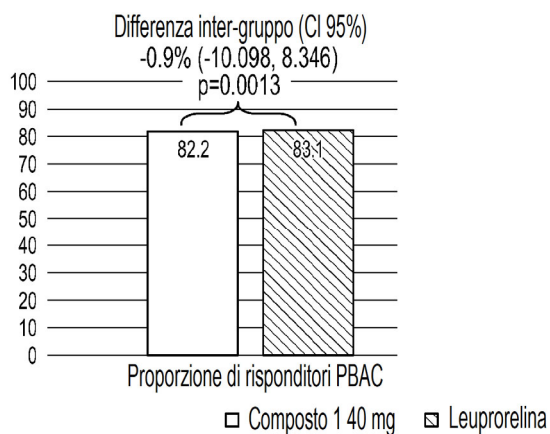


FIG. 176

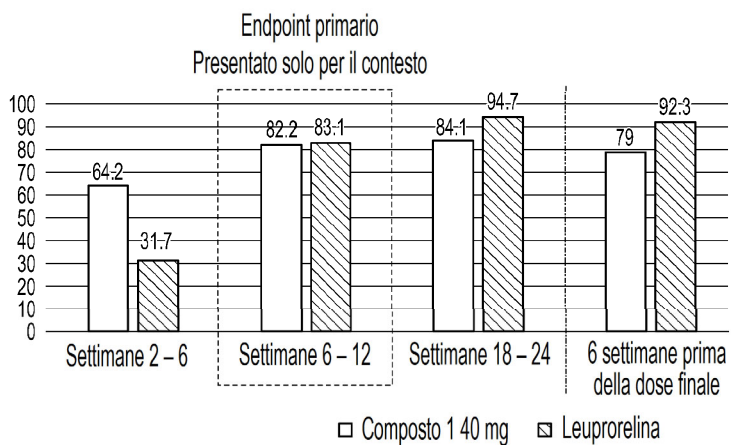


FIG. 177

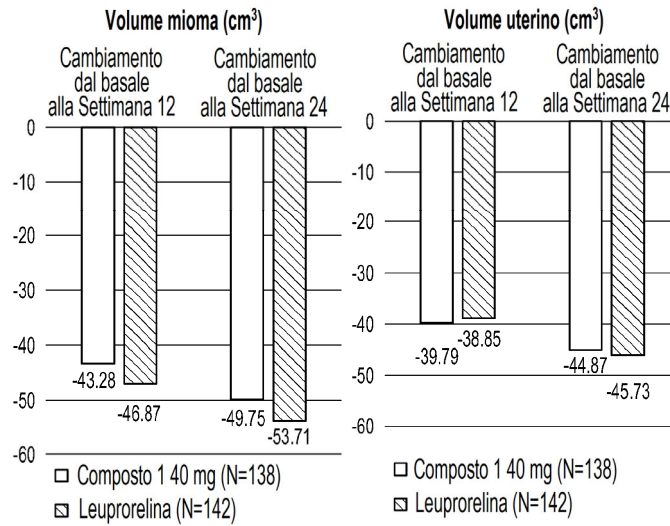


FIG. 178A

FIG. 178B

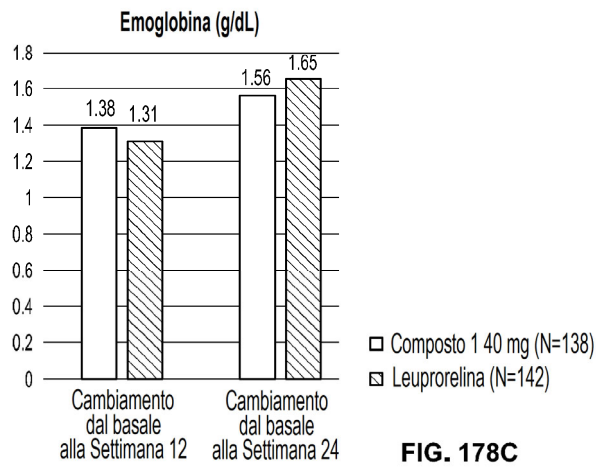


FIG. 178C

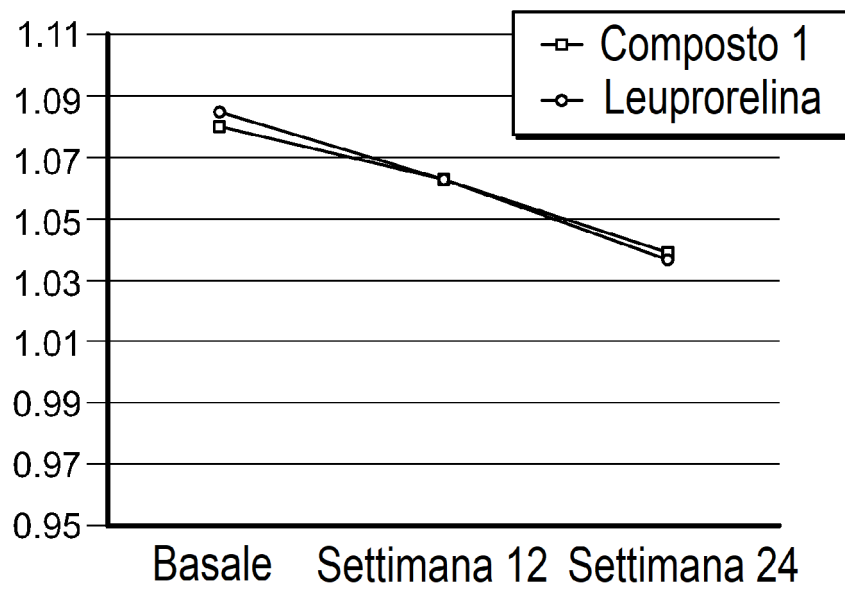


FIG. 179

<p>Medicazione di studio clinico 11:59 AM</p>	<p>Hai assunto la tua dose di trattamento di studio oggi? (compressa e capsula)</p> <p style="text-align: center;">Si No</p>	<p>Indietro Avanti</p>												
<p>Medicazione di studio clinico 13:57 AM</p>	<p>Se si, fornire:</p> <p><u>Orario:</u></p> <p style="text-align: center;"> <table border="1"> <tr> <td>+</td> <td>+</td> <td>AM</td> </tr> <tr> <td>--</td> <td>--</td> <td>PM</td> </tr> <tr> <td>:</td> <td>:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </table> </p>	+	+	AM	--	--	PM	:	:		-	-		<p>Indietro Avanti</p>
+	+	AM												
--	--	PM												
:	:													
-	-													
<p>Medicazione di studio clinico 11:59 AM</p>	<p>Hai assunto la tua dose di trattamento di studio a stomaco vuoto? (ovvero almeno 1 ora prima di un pasto)</p> <p style="text-align: center;">Si No</p>	<p>Indietro Avanti</p>												

FIG. 180A


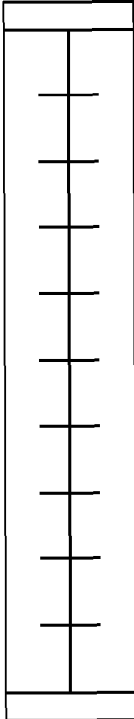
<p>Dolore dei fibromi uterini </p> <p>13:57 AM</p>	
<p>Valutare il dolore causato dai fibromi uterini indicando il numero che descrive al meglio il dolore più forte avvertito nelle ultime 24 ore:</p>	
<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> 	<p>Nessun dolore</p> <p>Dolore più forte immaginabile</p>
<p>◀</p> <p>Indietro</p>	<p>Avanti ▶</p>

FIG. 180A (segue)




<p>Sanguinamento mestruale 13:57 AM </p>	<p>Hai sperimentato un qualunque sanguinamento mestruale <u>oggi</u>?</p>	<p>Si (inclusi spotting e sanguinamento)</p> <p>No</p>	<p>Indietro</p> <p>Avanti</p>
<p>Sanguinamento mestruale 13:57 AM </p>	<p>Hai utilizzato un prodotto mestruale <u>oggi per il sanguinamento?</u> (ovvero assorbenti, tamponi, salvasilip)?</p>	<p>Si</p> <p>No</p>	<p>Indietro</p> <p>Avanti</p>
<p>Uso di medicazioni per il dolore 13:57 AM </p>	<p>Hai assunto una qualunque medicazione <u>oggi</u> per trattare il dolore causato dai fibromi uterini?</p>	<p>Si</p> <p>No</p>	<p>Indietro</p> <p>Avanti</p>

FIG. 180B

<p>Segnalazione delle medicazioni per il dolore</p> <p>Toccare sotto per segnalare qualsiasi medicazione assunta oggi per trattare il dolore causato dai fibromi uterini.</p> <p>+ Segnala medicazione</p> <p>Le tue medicazioni segnalate di recente:</p>	<div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>	<p>Chiudi</p>
<p>Segnalazione delle medicazioni per il dolore</p> <p>Nella pagina successiva, selezionare la medicazione assunta dall'elenco, e toccare il pulsante verde 'Avanti'.</p> <p>Se la medicazione assunta non è presente nell'elenco, toccare il pulsante 'Ho assunto una medicazione non elencata'</p>	<div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>	<p>◀ Indietro</p> <p>Avanti ▶</p>
<p>Segnalazione delle medicazioni per il dolore</p> <p>Selezionare la medicazione assunta dall'elenco, e toccare il pulsante verde 'Avanti'</p>	<div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>	<p>Ho assunto una medicazione non elencata</p> <p>◀ Indietro</p> <p>Avanti ▶</p>

FIG. 180B (segue)

<p>Segnalazione delle medicazioni per il dolore</p> <p>Selezionare l'orario di assunzione [potenza o unità ignota]: oggi (14-ott-2016)</p> <p> <input type="text" value="++"/> : <input type="text" value="--"/> <input type="button" value="+"/> <input type="button" value="-"/> </p> <p>Ore Minuti</p> <p> <input type="button" value="AM"/> <input type="button" value="PM"/> </p> <p> <input type="button" value="Indietro"/> <input type="button" value="Avanti"/> </p>	<p>Segnalazione delle medicazioni per il dolore</p> <p>Selezionare il numero di "[potenza o unità ignota]" assunte oggi (10-ott-2016) alle.</p> <p> <input type="button" value="+"/> <input type="text" value="0"/> <input type="button" value="-"/> </p> <p> <input type="button" value="Indietro"/> <input type="button" value="Avanti"/> </p>	<p>Segnalazione delle medicazioni per il dolore</p> <p>Confermare i dettagli di segnalazione della medicazione toccando 'Salva'.</p> <p>Medicazione: TYLENOL 0.5 mg, orale</p> <p>Data e ora Oggi 14-ott-2016 12:00 AM</p> <p>Assunte: 1</p> <p> <input type="button" value="Indietro"/> <input type="button" value="Salva"/> </p>
--	--	---

FIG. 180C

<p>Aggiunta di una nuova medicazione per il dolore</p> <p>Nelle poche pagine seguenti, ti verrà chiesto di inserire i dettagli di una nuova medicazione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nome o descrizione 2. Potenza e unità 3. Via <p>Toccare 'Avanti' per continuare</p>	<p>Aggiunta di una nuova medicazione per il dolore</p> <p>Conosci il nome della medicazione?</p> <p>Se non sei certa del nome della medicazione che hai assunto, è possibile selezionare 'Nome ignoto'.</p> <p><input type="radio"/> Nome noto</p> <p><input type="radio"/> Nome ignoto</p>	<p>Aggiunta di una nuova medicazione per il dolore</p> <p>Selezionare la medicazione e toccare 'Avanti' per continuare.</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div> <p><input type="text" value="Ricerca medicazioni elencate"/></p> <p><input type="checkbox"/> Medicazione non elencata</p>
<p>Indietro</p> <p>Avanti</p>	<p>Indietro</p> <p>Avanti</p>	<p>Indietro</p> <p>Avanti</p>

FIG. 180C (segue)

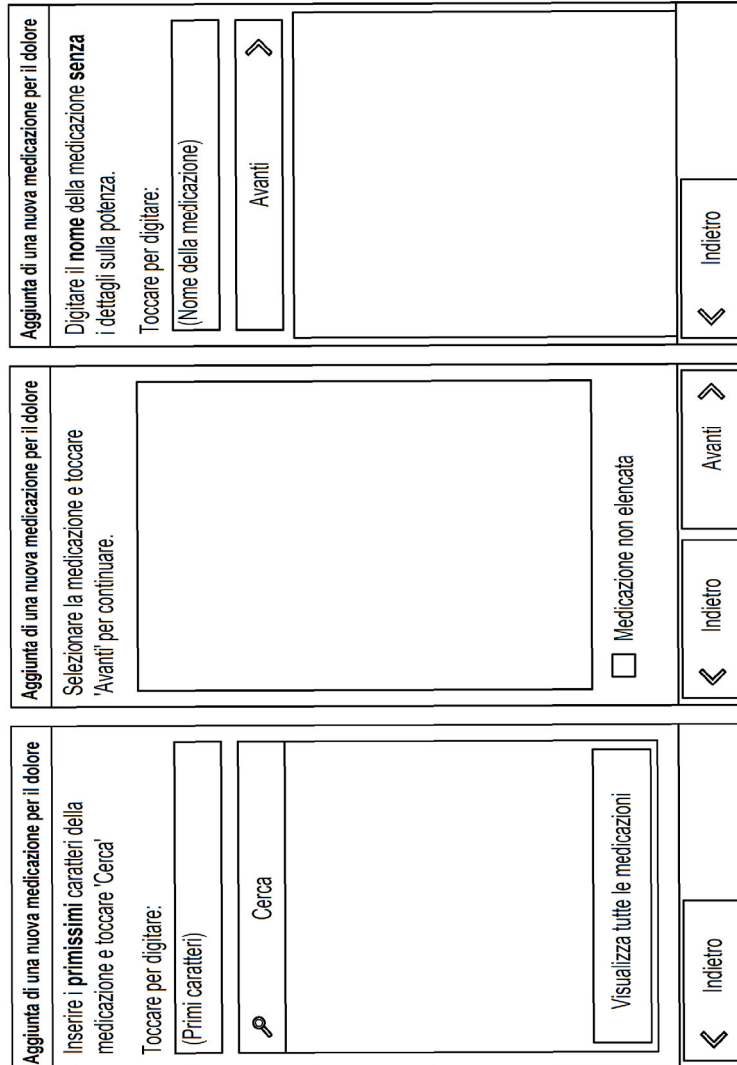


FIG. 180D

<p>Aggiunta di una nuova medicazione per il dolore</p>	<p>Aggiunta di una nuova medicazione per il dolore</p>
<p>Immettere una descrizione della medicazione per come la conosci.</p> <p>Toccare per digitare:</p> <div data-bbox="480 1160 544 1597" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">(Descrizione della medicazione)</div> <p>Ad esempio, la descrizione potrà essere 'pillola di prima mattina per il dolore', 'grande compressa rosa a forma di cuore', o qualsiasi altro testo utilizzabile per identificare le tue medicazioni.</p>	<p>Digitare la potenza della medicazione e selezionare la sua unità di misura</p> <div data-bbox="475 837 544 1093" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">0 00</div> <p>Toccare per selezionare:</p> <div data-bbox="679 654 746 1093" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">▼</div> <p>Se la potenza o l'unità è ignota, spuntare la casella sottostante.</p> <p><input type="checkbox"/> Potenza o unità ignota</p>
<div data-bbox="1198 1384 1278 1608" style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between;"> ◀ Indietro </div> <div data-bbox="1198 1149 1278 1373" style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between;"> Avanti ▶ </div>	<div data-bbox="1198 878 1278 1102" style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between;"> ◀ Indietro </div> <div data-bbox="1198 642 1278 866" style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between;"> Avanti ▶ </div>

FIG. 180D (segue)

<p>Aggiunta di una nuova medicazione per il dolore</p> <p>Hai assunto la medicazione per bocca, ad esempio ingoiando compresse, capsule o gocce?</p> <p><input type="radio"/> Sì</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>Aggiunta di una nuova medicazione per il dolore</p> <p>Selezionare la via per la medicazione:</p>	<p>Aggiunta di una nuova medicazione per il dolore</p> <p>Se desiderato, immettere una descrizione della medicazione per come la conosci.</p> <p>Toccare per digitare:</p> <p>(Descrizione della medicazione)</p> <p>Ad esempio, la descrizione potrà essere 'pillola di prima mattina per il dolore', 'grande compressa rosa a forma di cuore', o qualsiasi altro testo utilizzabile per distinguere le tue medicazioni.</p> <p>In caso contrario, toccare solo 'Avanti'.</p>
<p>Indietro</p> <p>Avanti</p>	<p>Indietro</p> <p>Avanti</p>	<p>Indietro</p> <p>Avanti</p>

FIG. 180E



Aggiunta di una nuova medicazione per il dolore	Medicazione salvata
<p>Confermare i dettagli della medicazione toccando 'Salva'.</p> <div data-bbox="427 1167 1174 1608" style="border: 1px solid black; height: 197px; width: 468px;"></div>	<p>La nuova medicazione è stata aggiunta al tuo elenco di medicazioni.</p> <p>Se hai assunto la medicazione aggiunta medicina per il dolore [potenza o unità ignota], orale, segnalare l'orario di assunzione e la quantità assunta toccando 'Continua'.</p> <p>Se non hai assunto la medicazione aggiunta, toccare 'Esci' per tornare alle medicazioni segnalate.</p> <div data-bbox="1067 674 1153 1086" style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">Continua</div>
<div data-bbox="1198 1391 1283 1624" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">  Indietro </div> <div data-bbox="1198 1144 1283 1384" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Salva  </div>	<div data-bbox="1198 638 1283 1122" style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Esci</div>

FIG. 180E (segue)

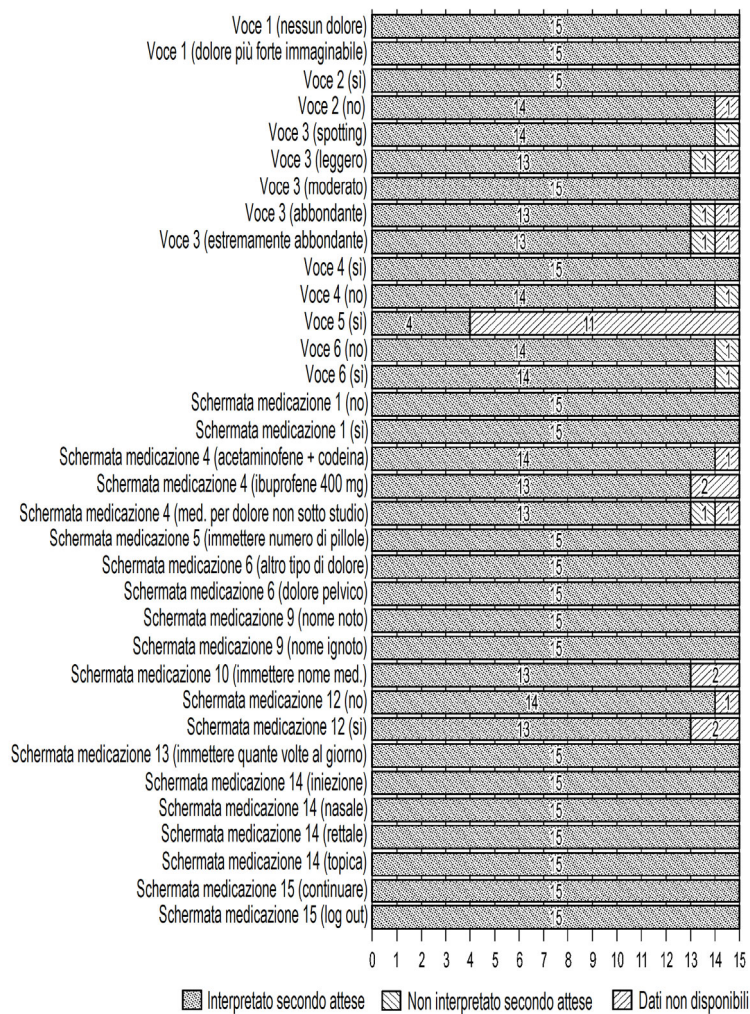


FIG. 181

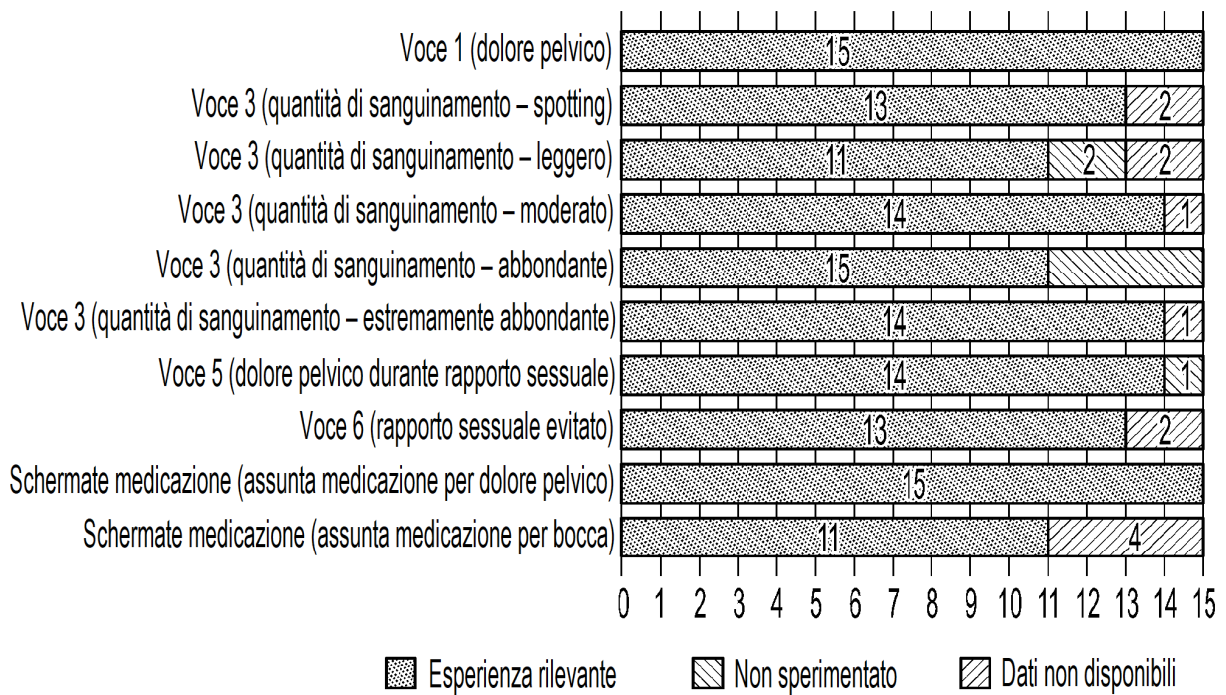


FIG. 182

Concetti	Accertamento	Voce	Sintomi riportati dal soggetto e impatti (N=15)*
<i>Endpoint co-primari</i>			
Dismenorrea ed NMPP	Scala di classificazione numerica per la voce Dolore pelvico della Scala dei sintomi per l'endometriosi [Schermata 4]	Quanto valuteresti il tuo dolore pelvico più forte nelle ultime 24 ore? (0 = nessun dolore, 10 = dolore più forte immaginabile)	Dolore pelvico 15 (100,0%) S=15 (100,0%), P=0 (0,0%)
<i>Endpoint secondari</i>			
Dismenorrea	Impressione globale del cambiamento della paziente (dismenorrea)	Rispetto a quando hai iniziato il trattamento in questo studio, i periodi dolorosi sono: Molto meglio Meglio Un po' meglio Nessun cambiamento Un po' peggio Peggio Molto peggio Il dolore pelvico è definito come un dolore localizzato al basso ventre, sotto l'ombelico.	Dolore pelvico 15 (100,0%) S=15 (100,0%), P=0 (0,0%)
NMPP	Impressione globale del cambiamento della paziente (NMPP)	Rispetto a quando hai iniziato il trattamento in questo studio, il dolore pelvico quando non hai le mestruazioni (ovvero non durante le mestruazioni) è nel complesso: Molto migliorato	

FIG. 183A

Concetto/i	Accertamento	Voce	Sintomi riportati dal soggetto e impatti (N=15)*
		<p>Meglio Un po' meglio Nessun cambiamento Un po' peggio Peggio Molto peggio</p> <p>Il dolore pelvico è definito come un dolore localizzato al basso ventre, sotto l'ombelico.</p> <p>Dolore pelvico Severo. Necessità di forti analgesici. Moderato. Dolore pelvico percettibile. Blando. Dolore pelvico occasionale. Nessun dolore. Nessun dolore pelvico durante le ultime 24 ore.</p>	
	Scala di classificazione del dolore di Biberoglu e Behman per soggetto (SB8B), Schermita 14		
	Scala di classificazione numerica per la voce Dispareunia della Scala dei sintomi per l'endometriosi (SEMS, voce 3)	<p>Quanto valteresti il tuo dolore pelvico più forte durante un rapporto sessuale vaginale nelle ultime 24 ore? (0 = nessun dolore, 10 = dolore più forte immaginabile)</p> <p>Il dolore pelvico è definito come un dolore localizzato al basso ventre, sotto l'ombelico.</p>	
Dispareunia	Rapporto sessuale evitato a causa di un dolore riportato come voce della Scala dei sintomi per l'endometriosi (SEMS, voce 6)	Nelle ultime 24 ore, hai evitato un rapporto sessuale vaginale perché temevi che fosse doloroso?	Dolore durante il sesso 9 (60,0%) S=8 (53,3%), P=1 (6,7%)
	Impressione globale del cambiamento della paziente (dispareunia)	Rispetto a quando hai iniziato il trattamento in questo studio, il tuo dolore pelvico durante i rapporti sessuali vaginali è: Molto meglio	

FIG. 183B

Concetti/	Accertamento	Voce	Sintomi riportati dal soggetto e impatti (N=15)*
		<p>Miglior Un po' meglio Nessun cambiamento Un po' peggio Peggio Molto peggio</p> <p>Non applicabile: Non ho avuto rapporti sessuali vaginali dall'inizio del trattamento di studio Per questo studio, abbiamo definito il rapporto sessuale vaginale come una penetrazione di qualsiasi durata.</p>	
	Scala di classificazione del dolore di Biberoglu e Behrman per soggetto (sB&B), Schemata 15	<p>Dispareunia profonda (dolore durante il rapporto) Severo. Rapporti sessuali evitati a causa del dolore Moderato. Rapporti sessuali talmente dolorosi da causare l'interruzione Blando. Dolore tollerato Nessun dolore. Nessun dolore durante i rapporti sessuali Nessun rapporto sessuale. Nessun rapporto sessuale per altri motivi</p>	
Impressione globale della severità dei sintomi (dolore)	Valutazione globale della paziente (per il dolore)	<p>Come valuteresti il tuo dolore pelvico proprio ora?</p> <p>Assente Blando Moderato Severo Molto severo</p> <p>Il dolore pelvico è definito come un dolore localizzato al basso ventre, sotto l'ombelico.</p>	<p>Dolore pelvico 15 (100.0%) S=15 (100.0%) P=0 (0.0%)</p>

FIG. 183C