(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116509861 A
(43)申请公布日 2023.08.01

(21)申请号 202310675929.3
(22)申请日 2018.08.30
(30)优先权数据
62/554726 2017.09.06 US
(62)分案原申请数据
201880058157.6 2018.08.30
(71)申请人 伊莱利利公司
地址 美国印第安纳州
(72)发明人 S.奥罗拉 K.W.约翰逊 J.H.克雷格
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 郭慧 张华
(51)Int.Cl.
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 25/06(2006.01)

权利要求书3页 说明书19页

(54)发明名称

用于治疗偏头痛的拉司米地坦与CGRP拮抗剂的组合疗法

(57)摘要

本发明涉及用于治疗偏头痛的拉司米地坦与CGRP拮抗剂的组合疗法。本发明涉及拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂的组合,例如拉司米地坦与伽奈珠单抗的组合,并涉及使用该组合治疗偏头痛,特别是通过单独的拉司米地坦或CGRP拮抗剂疗法无法适当控制的偏头痛的方法,更特别涉及治疗耐治疗性偏头痛,所述耐治疗性偏头痛在本文中定义为难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗的偏头痛。

CN 116509861 A

1.拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂同时、单独或依序组合在制备用于治疗患者的偏头痛的药物中的用途。

2.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗患者的偏头痛的药物中的用途。

3.拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂同时、单独或依序组合在制备用于治疗通过单独的拉司米地坦或CGRP拮抗剂疗法无法适当控制的患者的偏头痛的药物中的用途。

4.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗通过单独的拉司米地坦或伽奈珠单抗疗法无法适当控制的患者的偏头痛的药物中的用途。

5.拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂同时、单独或依序组合在制备用于治疗患有耐治疗性偏头痛的患者的偏头痛的药物中的用途,其中所述患者的偏头痛已经难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗。

6.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗患有耐治疗性偏头痛的患者的偏头痛的药物中的用途,其中所述患者的偏头痛已经难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗。

7.权利要求2、4或6任一项的用途,其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药,并且拉司米地坦每天一次或两次以50mg的剂量给药。

8.权利要求2、4或6任一项的用途,其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药,并且拉司米地坦每天一次或两次以100mg的剂量给药。

9.权利要求2、4或6任一项的用途,其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药,并且拉司米地坦每天一次或两次以200mg的剂量给药。

10.权利要求2、4或6任一项的用途,其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药,并且拉司米地坦每天一次或两次以50mg的剂量给药。

11.权利要求2、4或6任一项的用途,其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药,并且拉司米地坦每天一次或两次以100mg的剂量给药。

12.权利要求2、4或6任一项的用途,其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药,并且拉司米地坦每天一次或两次以200mg的剂量给药。

13.权利要求2、4或6任一项的用途,其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药,并且拉司米地坦每天一次以50mg的剂量给药。

14.权利要求2、4或6任一项的用途,其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药,并且拉司米地坦每天一次以100mg的剂量给药。

15.权利要求2、4或6任一项的用途,其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药,并且拉司米地坦每天一次以200mg的剂量给药。

16.拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂同时、单独或依序组合在制备用于治疗患者的头痛的药物中的用途,所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛。

17.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗患者的头痛的药物中的用途,所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛。

18.拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂同时、单独或依序组合在制备用于

治疗通过单独的拉司米地坦或CGRP拮抗剂疗法无法适当控制的患者的头痛的药物中的用途，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛。

19.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗通过单独的拉司米地坦或伽奈珠单抗疗法无法适当控制的患者的头痛的药物中的用途，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛。

20.拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂同时、单独或依序组合在制备用于治疗患有耐治疗性头痛的患者的头痛的药物中的用途，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中所述患者的头痛已经难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗。

21.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗患有耐治疗性头痛的患者的头痛的药物中的用途，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中所述患者的头痛已经难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗。

22.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗患者的头痛的药物中的用途，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以50mg的剂量给药。

23.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗患者的头痛的药物中的用途，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以100mg的剂量给药。

24.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗患者的头痛的药物中的用途，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以200mg的剂量给药。

25.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗患者的头痛的药物中的用途，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以50mg的剂量给药。

26.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗患者的头痛的药物中的用途，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以100mg的剂量给药。

27.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗患者的头痛的药物中的用途，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以200mg的剂量给药。

28.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗患者的头痛的药物中的用途，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，

其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次以50mg的剂量给药。

29.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗患者的头痛的药物中的用途，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次以100mg的剂量给药。

30.拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合在制备用于治疗患者的头痛的药物中的用途，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次以200mg的剂量给药。

用于治疗偏头痛的拉司米地坦与CGRP拮抗剂的组合疗法

[0001] 本申请是申请日为2018年8月30日、申请号为201880058157.6、发明名称为“用于治疗偏头痛的拉司米地坦与CGRP拮抗剂的组合疗法”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及拉司米地坦(lasmiditan)和降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂的组合，例如伽奈珠单抗(galcanezumab)和拉司米地坦的组合，并涉及使用该组合治疗偏头痛、特别是通过单独的拉司米地坦或CGRP拮抗剂疗法无法适当控制的偏头痛的方法，更特别涉及治疗耐治疗性偏头痛(therapy resistant migraine)，所述耐治疗性偏头痛在本文中定义为难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗的偏头痛。

背景技术

[0003] 原发性头痛病症(包括偏头痛)是全世界最常见的疾病和致残的主要原因。偏头痛在全世界影响超过14％的成年人。偏头痛的可用治疗选择的有效率、耐受性和患者依从性并不令人满意。在2013年的全球疾病负担研究(Global Burden of Disease Study)中，偏头痛占了因神经系统病症而失能所致的所有年损失的一半以上(New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders,N.M.Schuster& A.M.Rapoport,Nature Reviews Neurology(2016)12,635-650)。偏头痛通常表现为1-3天的剧烈头痛发作，并伴有恶心、呕吐、畏光和恐声(无先兆偏头痛)，并且在三分之一的患者中表现出神经性先兆症状(先兆偏头痛)(Goadsby,P.J.等人,New England Journal of Medicine 2002;346:257-270)。

[0004] 拉司米地坦，即2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(化合物I)是一种正在开发用于治疗偏头痛的选择性且高效的5-HT-1F受体激动剂(参见例如Lasmiditan for the Treatment of Migraine,Capi,M.等人,Expert Opinion Investigational Drugs,(2017),第26卷,第2期,227-234)。

[0005] 降钙素基因相关肽(CGRP)是一种37个氨基酸的肽，主要存在于来自背根和三叉神经节的C和Ad感觉纤维以及中枢神经系统中。CGRP是一种从三叉神经感觉传入纤维和三叉神经脊束核中释放的疼痛信号传导神经肽和有效的血管扩张药。在本领域中已经确立了CGRP在头痛和偏头痛中的作用，并且大量临床研究目前正在评估抗CGRP抗体用于治疗头痛和偏头痛的用途(参见例如Dodick等人.Lancet Neurolology;13(9):885-892(2014))。

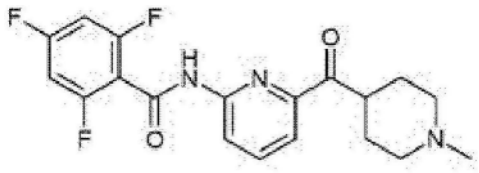
发明内容

[0006] 本发明涉及拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂的组合，例如拉司米地坦与伽奈珠单抗的组合，并涉及使用该组合治疗偏头痛的方法。更特别地，本发明涉及拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂的组合用于治疗通过单独的拉司米地坦或CGRP拮抗剂疗法无法适当控制的偏头痛的用途。更特别地，本发明涉及拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂的组合用于治疗耐治疗性偏头痛的用途，所述耐治疗性偏头痛在本

文中定义为难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗的偏头痛。

[0007] 偏头痛患者的管理常常不能令人满意，因为可用的急性和预防性疗法无效或耐受性不佳。偏头痛发作的急性治疗仅限于使用镇痛药，镇痛药与咖啡因、麦角胺类和曲普坦类的组合(对于此类药剂的描述参见例如New Therapeutic Approaches for the Prevention and Treatment of Migraine，Diener，H.C.等人，(2015)Lancet Neurololgy，14:1010-22)。拉司米地坦代表通过选择性靶向5-HT-1F的急性偏头痛治疗的创新方法。虽然许多患者通过用单独的拉司米地坦或伽奈珠单抗治疗能够成功地控制偏头痛发作，但是还有许多患者不能单独用这些药剂的任一种成功控制他们的偏头痛发作。这些患者每个月有许多天偏头痛，其持续至明显失能。此外，在本文中称为耐治疗性偏头痛患者的一些患者将无法成功地控制他们的偏头痛发作，并将受困于难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗的偏头痛。如本文中所定义，耐治疗性偏头痛患者是尽管采用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案，每个月仍持续遭受3天或更久的偏头痛的那些患者。本文中所用的两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案是指先前不能令人满意的采用单一疗法或双重疗法方案的治疗尝试，如曲普坦类、麦角胺类、非甾体抗炎药(NSAID)、非麻醉性镇痛药和咖啡因，单独或两种此类药剂的组合。耐治疗性患者仍未实质性摆脱复发性偏头痛，因此代表了迫切的未满足的需求。这些耐治疗性偏头痛患者未能从多种先前的治疗方案中获得足够的缓解，表明他们的疾病特别难以治疗，并且在该人群中的疗效代表了令人惊讶和优异的结果。

[0008] 本发明的组合中使用的拉司米地坦(COL 144，LY 573144，CAS注册号439239-90-4)可以在化学上描述为2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺，并在结构上可以表示为化合物I：

[0009] 

(I) 。

[0010] 如本文中所用，化合物I包括其可药用盐，包括但不限于2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺单盐酸盐和2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺半琥珀酸盐。制备拉司米地坦及其盐和某些制剂与剂型的方法是本领域技术人员已知的，并描述在WO 03/084949和WO 2011/123654中。

[0011] 本发明的组合中使用的伽奈珠单抗(LY 2951742，CAS注册号1578199-75-3)可以描述为靶向降钙素基因相关肽(CGRP)的一种单克隆抗体。伽奈珠单抗单一疗法正为偏头痛和丛集性头痛开发(参见例如New players in the preventive treatment of migrame，Mitsikostas，Dimos D.；Rapoport，Alan M.，BMC Medicine(2015)，13，279/1-279/7和Translational pharmacodynamics of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody LY2951742 in a capsaicin-induced dermal blood flow model，Vermeersch，S.等人，Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics(2015)，354(3)，350-357)。制备伽奈珠单抗的方法是本领域技术人员已知的，并描述在WO 2011/156324中。可用于本发明的组合并且是本领域技术人员已知的其它CGRP拮抗剂包括eptinesumab

(ALD403)、fremanezumab(TEV-48125)、厄瑞奴单抗(erenumab)(AMG334)、ubrogepant(MK-1602)、MK-8031、olcegepant或rimegepant(BHV-3000;BMS-927711)(参见例如New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders,N.M.Schuster&A.M.Rapoport,Nature Reviews Neurology(2016)12,635-650)。可用于本发明的组合并且是本领域技术人员已知的CGRP拮抗剂包括靶向CGRP本身或其受体的小分子拮抗剂和单克隆抗体拮抗剂。制备其它CGRP拮抗剂的方法是本领域技术人员已知的。

[0012] 需要更多和不同的证明对偏头痛的治疗有效的疗法,特别是用于治疗通过单独的拉司米地坦或CGRP拮抗剂疗法无法适当控制的偏头痛,仍然迫切地需要耐治疗性偏头痛的治疗,所述耐治疗性偏头痛在本文中定义为难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗的偏头痛。

[0013] 在本文中提供了新的方法,该方法使用拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂的组合,例如拉司米地坦与伽奈珠单抗的组合来治疗偏头痛和耐治疗性偏头痛。据信,通过对CGRP途径的联合作用并结合拉司米地坦降低谷氨酸信号传导的补充作用,用于治疗偏头痛的拉司米地坦与伽奈珠单抗的组合优于单独的单一疗法。据信这些药理性质的组合将为患有耐治疗性偏头痛的患者提供偏头痛治疗的优异疗效。

[0014] 因此,本发明提供了拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂例如伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的偏头痛,特别是用于治疗通过单独的拉司米地坦或CGRP拮抗剂疗法无法适当控制的偏头痛,以及用于治疗耐治疗性偏头痛。更特别地,治疗的偏头痛患者是患有通过单独的拉司米地坦或CGRP拮抗剂疗法无法适当控制的偏头痛的患者。更特别地,治疗的偏头痛患者是患有耐治疗性偏头痛的患者,所述耐治疗性偏头痛在本文中定义为难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗的偏头痛。

具体实施方式

[0015] 拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂的组合,例如拉司米地坦与伽奈珠单抗的组合,以及使用该组合治疗偏头痛,特别是通过单独的拉司米地坦或CGRP拮抗剂疗法无法适当控制的偏头痛,且更特别是治疗耐治疗性偏头痛的方法,采用拉司米地坦与伽奈珠单抗的一定剂量和给药方案,其描述在下文中。

[0016] 本发明涉及包含一定量的拉司米地坦或其可药用盐以及可药用稀释剂或载体的药物组合物的组合用途,其中对于口服给药,所述组合物包含每剂50-400mg的拉司米地坦或其可药用盐,对于经颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌内给药,所述组合物包含每剂最多200mg的拉司米地坦或其可药用盐,此外其中所述组合物每天给药一次、两次或三次。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途,其中所述组合物用于口服给药,并且拉司米地坦或其可药用盐的量为每剂50mg至400mg。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途,其中拉司米地坦的量为每剂50mg。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途,其中拉司米地坦的量为每剂100mg。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途,其中拉司米地坦的量为每剂200mg。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途,其中拉司米地坦的量为每剂400mg。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途,其中所述组合物用于经颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌内给药,并且给药

的拉司米地坦或其可药用盐的量为每剂最多200mg。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途，其中给药的拉司米地坦或其可药用盐的量为每剂20mg至200mg。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途，其中给药的拉司米地坦或其可药用盐的量为每剂20至60mg。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途，其中给药的拉司米地坦或其可药用盐的量为每剂20至30mg。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途，其中给药是静脉内给药，并且给药的拉司米地坦或其可药用盐的量为每剂最多200mg。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途，其中拉司米地坦或其可药用盐的给药为历经大约20分钟的静脉内给药。

[0017] 本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途，其中该组合物包含拉司米地坦的半琥珀酸盐。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途，其中该组合物包含拉司米地坦的半琥珀酸盐，并且给药量为每剂50mg。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途，其中该组合物包含拉司米地坦的半琥珀酸盐，并且给药量为每剂100mg。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途，其中该组合物包含拉司米地坦的半琥珀酸盐，并且给药量为每剂200mg。

[0018] 本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途，其中拉司米地坦或其可药用盐的剂量每天给药一次。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途，其中拉司米地坦或其可药用盐的剂量每天给药两次。本发明涉及拉司米地坦的药物组合物的组合用途，其中拉司米地坦或其可药用盐的剂量每天给药三次。

[0019] 本发明涉及在需要治疗的患者中治疗偏头痛的方法，包括向患者口服给药每剂50-400mg的拉司米地坦或其可药用盐以及可药用稀释剂或载体。本发明涉及在需要治疗的患者中治疗偏头痛的方法，包括向患者口服给药每剂50-400mg的拉司米地坦或其可药用盐以及可药用稀释剂或载体，其中所述组合物每天给药一次、两次或三次。

[0020] 本发明涉及在需要治疗的患者中治疗偏头痛的方法，包括向患者口服给药每剂50mg的拉司米地坦或其可药用盐以及可药用稀释剂或载体。本发明涉及在需要治疗的患者中治疗偏头痛的方法，包括向患者口服给药每剂50mg的拉司米地坦或其可药用盐以及可药用稀释剂或载体，其中所述组合物每天给药一次或两次。

[0021] 本发明涉及在需要治疗的患者中治疗偏头痛的方法，包括向患者口服给药每剂100mg的拉司米地坦或其可药用盐以及可药用稀释剂或载体。本发明涉及在需要治疗的患者中治疗偏头痛的方法，包括向患者口服给药每剂100mg的拉司米地坦或其可药用盐以及可药用稀释剂或载体，其中所述组合物每天给药一次或两次。

[0022] 本发明涉及在需要治疗的患者中治疗偏头痛的方法，包括向患者口服给药每剂200mg的拉司米地坦或其可药用盐以及可药用稀释剂或载体。本发明涉及在需要治疗的患者中治疗偏头痛的方法，包括向患者口服给药每剂200mg的拉司米地坦或其可药用盐以及可药用稀释剂或载体，其中所述组合物每天给药一次或两次。

[0023] 本发明涉及在需要治疗的患者中治疗偏头痛的方法，包括向患者经颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌内给药每剂50-400mg的拉司米地坦或其可药用盐以及可药用稀释剂或载体。

[0024] 本发明涉及在需要治疗的患者中治疗偏头痛的方法，包括向患者经颊、舌下、鼻/鼻内、透皮、皮下、注射、静脉内或肌内给药每剂50-400mg的拉司米地坦或其可药用盐以及

可药用稀释剂或载体，其中所述组合物每天给药一次、两次或三次。

[0025] 本发明涉及在需要治疗的患者中组合治疗偏头痛的方法，包括向该患者给药120mg剂量的伽奈珠单抗。本发明涉及在需要治疗的患者中组合治疗偏头痛的方法，包括向该患者给药240mg剂量的伽奈珠单抗。本发明涉及在需要治疗的患者中组合治疗偏头痛的方法，包括向该患者给药300mg剂量的伽奈珠单抗。本发明涉及在需要治疗的患者中组合治疗偏头痛的方法，包括向该患者给药360mg剂量的伽奈珠单抗。优选地，所述剂量的伽奈珠单抗以每周、每半月、每月或每季度间隔给药。更优选每月给药伽奈珠单抗。本发明涉及在需要治疗的患者中组合治疗偏头痛的方法，包括向该患者给药240mg的初始负荷剂量的伽奈珠单抗，随后每月120mg的维持剂量的伽奈珠单抗。本发明涉及在患者中治疗发作性偏头痛的组合方法，包括给药120mg的每月皮下剂量的伽奈珠单抗。如本文中所用，给药伽奈珠单抗的组合治疗通过上文中提供的方案进行。

[0026] 本发明的另一方面涉及拉司米地坦与伽奈珠单抗组合作为药物，特别是适用于治疗人类的偏头痛的药物的用途。

[0027] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂同时、单独或依序组合用于治疗患者的偏头痛的方法。

[0028] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的偏头痛的方法。

[0029] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂同时、单独或依序组合用于治疗患者的通过单独的拉司米地坦或CGRP拮抗剂疗法无法适当控制的偏头痛的方法。

[0030] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的通过单独的拉司米地坦或伽奈珠单抗疗法无法适当控制的偏头痛的方法。

[0031] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂同时、单独或依序组合用于治疗患有耐治疗性偏头痛的患者的偏头痛的方法，其中该患者的偏头痛已难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗。

[0032] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患有耐治疗性偏头痛的患者的偏头痛的方法，其中该患者的偏头痛已难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗。

[0033] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的偏头痛的方法，其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以50mg的剂量给药。

[0034] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的偏头痛的方法，其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以100mg的剂量给药。

[0035] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的偏头痛的方法，其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以200mg的剂量给药。

[0036] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组

合用于治疗患者的偏头痛的方法，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以50mg的剂量给药。

[0037] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的偏头痛的方法，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以100mg的剂量给药。

[0038] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的偏头痛的方法，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以200mg的剂量给药。

[0039] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的偏头痛的方法，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次以50mg的剂量给药。

[0040] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的偏头痛的方法，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次以100mg的剂量给药。

[0041] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的偏头痛的方法，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次以200mg的剂量给药。

[0042] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂同时、单独或依序组合用于治疗患者的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛。

[0043] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛。

[0044] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂同时、单独或依序组合用于治疗患者的通过单独的拉司米地坦或CGRP拮抗剂疗法无法适当控制的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛。

[0045] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的通过单独的拉司米地坦或伽奈珠单抗疗法无法适当控制的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛。

[0046] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂同时、单独或依序组合用于治疗患有耐治疗性头痛的患者的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中该患者的头痛已难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗。

[0047] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患有耐治疗性头痛的患者的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中该患者的头痛已难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗。

[0048] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组

合用于治疗患者的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以50mg的剂量给药。

[0049] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以100mg的剂量给药。

[0050] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以200mg的剂量给药。

[0051] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以50mg的剂量给药。

[0052] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以100mg的剂量给药。

[0053] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以200mg的剂量给药。

[0054] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次以50mg的剂量给药。

[0055] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次以100mg的剂量给药。

[0056] 在另一实施方案中，本发明提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗同时、单独或依序组合用于治疗患者的头痛的方法，所述头痛选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次以200mg的剂量给药。

[0057] 在另一实施方案中，本发明提供了治疗患者的偏头痛的方法，包括向需要此类治疗的患者同时、单独或依序给药有效量的拉司米地坦以及有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂。

[0058] 在另一实施方案中，本发明提供治疗患者的偏头痛的方法，包括向需要此类治疗

的患者同时、单独或依序给药有效量的拉司米地坦以及有效量的伽奈珠单抗。

[0059] 在另一实施方案中，本发明提供治疗患者的偏头痛的方法，包括向需要此类治疗的患者同时、单独或依序给药有效量的拉司米地坦以及有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂，其中患者的偏头痛是通过单独的拉司米地坦或CGRP拮抗剂疗法无法适当控制的。

[0060] 在另一实施方案中，本发明提供治疗患者的偏头痛的方法，包括向需要此类治疗的患者同时、单独或依序给药有效量的拉司米地坦以及有效量的伽奈珠单抗，其中患者的偏头痛是通过单独的拉司米地坦或伽奈珠单抗疗法无法适当控制的。

[0061] 在另一实施方案中，本发明提供治疗患者的偏头痛的方法，包括向需要此类治疗的患者同时、单独或依序给药有效量的拉司米地坦以及有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂，其中该患者患有耐治疗性偏头痛，其中该患者的偏头痛已难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗。

[0062] 在另一实施方案中，本发明提供治疗患者的偏头痛的方法，包括向需要此类治疗的患者同时、单独或依序给药有效量的拉司米地坦以及有效量的伽奈珠单抗，其中该患者患有耐治疗性偏头痛，其中该患者的偏头痛已难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗。如下文中所述，前面的治疗方法代表“上述实施方案之一”。

[0063] 在另一实施方案中，本发明提供上述实施方案中的任一种的方法，其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以50mg的剂量给药。

[0064] 在另一实施方案中，本发明提供上述实施方案中的任一种的方法，其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以100mg的剂量给药。

[0065] 在另一实施方案中，本发明提供上述实施方案中的任一种的方法，其中伽奈珠单抗以240mg的初始负荷剂量和随后每月120mg的维持剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以200mg的剂量给药。

[0066] 在另一实施方案中，本发明提供上述实施方案中的任一种的方法，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以50mg的剂量给药。

[0067] 在另一实施方案中，本发明提供上述实施方案中的任一种的方法，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以100mg的剂量给药。

[0068] 在另一实施方案中，本发明提供上述实施方案中的任一种的方法，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次或两次以200mg的剂量给药。

[0069] 在另一实施方案中，本发明提供上述实施方案中的任一种的方法，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次以50mg的剂量给药。

[0070] 在另一实施方案中，本发明提供上述实施方案中的任一种的方法，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次以100mg的剂量给药。

[0071] 在另一实施方案中，本发明提供上述实施方案中的任一种的方法，其中伽奈珠单抗以每月120mg的剂量给药，并且拉司米地坦每天一次以200mg的剂量给药。

[0072] 先前的偏头痛治疗可能会使大量患者得不到适当的治疗。例如，由于疗效不佳或耐受性问题，多达40％的偏头痛发作、～30％的患者不能对特定的曲普坦有反应(参见Dodick DW.Headache.2005;45:156-162和Tepper DE.Headache.2013(53)577-578)。由于

其血管收缩作用,这些药物可能对具有心血管危险因素和疾病的患者具有禁忌、警告和注意事项(参见Alwhaibi M等人,Pain Res Treat.2016;2016:8538101和Gilmore B,Michael M.Am Fam Physician.2011(83)271-280)。此外,先前的疗法常常受到偏头痛过度使用性头痛发病的限制,其中患者可能受他们在特定时间窗内可以采用的治疗数量的限制,以避免偏头痛过度使用性头痛的发病(参见例如Diener,H.C.等人,Chronic Headache Due to Overuse of Ahalgesics and Anti-Migraine Agents.Dtsch Arztebl Int 2018;115:365-70)。由此,对于先前的单一疗法或双重疗法的偏头痛治疗,对于先前的单一疗法或双重疗法的偏头痛治疗,相当一部分患者无法响应治疗实现头痛的缓解和/或免于疼痛。此外,一些患者(在本文中被称为耐治疗性偏头痛患者)将无法成功控制其偏头痛发作,并饱受难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗的偏头痛之苦。如本文中所定义的,耐治疗性偏头痛患者是尽管采用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案,每个月仍持续遭受3天或更久的偏头痛的那些患者。本文中所用的两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案是指先前不能令人满意的采用单一疗法或双重疗法方案的治疗尝试,如曲普坦类、麦角胺类、非甾体抗炎药(NSAID)、非麻醉性镇痛药、降压药、抗惊厥药、抗抑郁药、血清素拮抗剂、肉毒杆菌毒素和咖啡因,单独或两种此类药剂的组合。此外,许多患者单独用伽奈珠单抗或拉司米地坦不能成功控制他们的偏头痛发作。

[0073] 这些未能适当控制的偏头痛患者每个月有许多天偏头痛,其持续至明显失能。一种不令人满意的治疗尝试是患者在整个疗程后得出的结论是他们的症状并未缓解至避免失能的程度。偏头痛的失能量度是技术人员所熟知的,如偏头痛失能评估,其中总得分≥11可能代表中度至重度头痛相关失能。在本发明的实施方案中,10或更低的偏头痛失能评估或通过技术人员已知的量度进行的等效评估表示避免了失能。优选地,本发明的组合方法缓解了偏头痛失能,使得患者报告10或更低的偏头痛失能评估总得分。优选地,在本发明的实施方案中,偏头痛失能评估或通过技术人员已知的量度进行的等效评估将不会显示临床失能。

[0074] 优选地,本发明的组合方法缓解了偏头痛失能,使得在给药拉司米地坦后,偏头痛患者没有明显的临床失能,其中患者未报告完全失能、或需要卧床休息、或显著干扰日常活动。更优选地,本发明的组合方法缓解了偏头痛失能,使得在给药拉司米地坦后,偏头痛患者免受轻微干扰。更优选地,本发明的组合方法缓解了偏头痛失能,使得在给药拉司米地坦后,偏头痛患者完全未失能。优选地,通过本文中提供的组合方法治疗的患者避免了偏头痛过度使用性头痛的发病。

[0075] 症状缓解(如头痛缓解或患者最烦恼的症状的缓解)可以例如定义为本文中提供的临床研究方案的功效。优选地,本发明的组合方法提供了头痛的缓解和/或患者最烦恼的症状的缓解。本文中所用的头痛缓解通过在给药后2小时疼痛严重程度由基线处的中度或重度减轻至轻度或无、或疼痛严重程度由基线处的轻度减轻至无来评估。本文中所用的无头痛是疼痛严重程度由基线处的轻度、中度或重度减轻至所示评估时间处的无。最烦恼的症状(MBS)由参与者在给药前在偏头痛发作起病时从恶心、恐声和畏光的相关症状中识别。本文中所用的无最烦恼症状是指在给药后2小时无偏头痛相关MBS的患者报告结果,MBS定义为在给药前存在并被识别为MBS的相关症状。

[0076] 本文中所用的难治性偏头痛包括但不限于难治性慢性偏头痛和/或难治性发作性

偏头痛。识别难治性偏头痛患者的手段是技术人员已知的。例如，难治性慢性偏头痛为技术人员认可，如European Headache Federation(EHF)提供的针对该病况拟议的标准中所示(参见HeadacheClassification Committee of the International Headache Society (IHS).The International Classification of Headache Disorders，第3版)。EHF建议将难治性慢性偏头痛定义为患者无药物过度使用情况下的ICHD-3β慢性偏头痛，其中该患者对采用适当剂量下的至少三种预防性药物(每种药物试验至少3个月)的治疗无反应。拟议的标准可以简要描述如下：A.ICHD-3β慢性偏头痛，无药物过度使用；B.各自以适当剂量使用至少3个月的预防性偏头痛药物；C.预防性药物禁忌或无效，至少三种药物来自以下类别：β阻滞剂(每天最多240毫克普萘洛尔，每天最多200毫克美托洛尔，每天最多100毫克阿替洛尔，每天最多10毫克比索洛尔)，抗惊厥药(每天最多1.5克丙戊酸，每天最多200毫克托吡酯)，三环类(每天最多150毫克阿米替林)或其它(每天最多10毫克氟桂利嗪，每天最多16毫克坎地沙坦，按照PREEMPT方案的肉毒杆菌毒素A 155-195U)以及D.如果可用的话，多学科综合小组对精神病或其它并存病的适当治疗。

[0077] 本发明的组合治疗方法据信提供了改善的偏头痛治疗，包括在通过单独的拉司米地坦或伽奈珠单抗疗法无法适当控制的患者和/或患有耐治疗性偏头痛的患者(其中该患者的偏头痛已经难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗)中，并进一步提供了药理学益处的特别有利的组合，包括快速(特别是在给药拉司米地坦后两小时内、优选一小时内、更优选30分钟内)、安全和有效减轻和/或消除头痛，并同时提供临床可耐受水平的副作用如眩晕、感觉异常和嗜眠。本发明的组合治疗方法可以通过使偏头痛患者用较低剂量的拉司米地坦(例如100mg或50mg)适当地治疗他们的偏头痛发作，更优选用每天单一剂量治疗他们的偏头痛发作由此无需每天的第二剂量，来部分提供这些益处。在这方面，本发明的组合治疗方法使偏头痛患者具有显著减轻和/或更优选不具有明显的偏头痛症状和失能。在另一方面，本发明的组合治疗方法使偏头痛患者具有显著减轻和更优选不具有明显的偏头痛症状和失能一段持续的时间，例如在给药拉司米地坦后24小时，或优选在给药拉司米地坦后48小时。

[0078] 本文中所用的“组合疗法”或“组合”包括给药拉司米地坦和CGRP拮抗剂作为意在提供来自这些治疗剂的共同作用的有益效果的特定治疗方案的一部分。该组合的有益效果包括但不限于来自治疗剂的组合的药代动力学和/或药效动力学共同作用。给药这些组合的治疗剂通常在限定的时间段内进行(根据所选组合，通常为几分钟、几小时、几天或几周)。组合疗法意在涵盖以依序方式给药所述治疗剂(也就是说，其中各治疗剂在不同的时间给药)，以及以基本同时的方式给药这些治疗剂。给药例如可以通过向对象给药含有固定比率的各治疗剂的单一口服剂型或多个各治疗剂的单一口服剂型，或通过给药拉司米地坦的口服剂型和伽奈珠单抗的注射剂型来实现。依序或基本同时给药各治疗剂可以通过任何适当的途径来实现，包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌内途径和通过粘膜组织的直接吸收。治疗剂可以通过相同途径或通过不同途径给药。例如，所选组合的第一治疗剂可以通过肌内或静脉内注射给药，而该组合的另一治疗剂可以口服给药。或者，例如在适用的情况下，所有治疗剂可口服给药，或所有治疗剂可通过静脉内注射给药。给药治疗剂的顺序并不是非常严格的。

[0079] 本文中所用的“每天一次”是指拉司米地坦在24小时内给药一次，或在一个日历日

内给药一次。本文中所用的“每天一次”是指拉司米地坦在24小时内给药一次，或在一个日历日内给药一次，以便预防或治疗偏头痛发作。本文中所用的“每天一次”是指拉司米地坦在24小时内给药一次，或在一个日历日内给药一次，以便治疗偏头痛发作，并且此类治疗可以连续进行两天或更多天。

[0080] 本文中所用的“每月”是指伽奈珠单抗在30天内给药一次，或在一个日历月内给药一次。本文中所用的“每月”是指伽奈珠单抗在30天内给药一次，或在一个日历月内给药一次，并且在该时段内的给药时间安排可以改变。优选地，本文中所用的“每月”是指伽奈珠单抗在30天内给药一次，或在一个日历月内给药一次，并且每个月在相同的日历日或其附近给药以便提供规则的给药间隔。

[0081] 如本文中所述，拉司米地坦与CGRP拮抗剂如伽奈珠单抗组合给药以中止偏头痛。在一个实施方案中，为了缓解急性偏头痛而给药拉司米地坦与CGRP拮抗剂二者。在另一实施方案中，为了预防而给药CGRP拮抗剂如伽奈珠单抗，并且为了缓解急性偏头痛的爆发性疼痛而给药拉司米地坦。本发明还提供了治疗与提高的CGRP水平相关的病况，优选头痛和/或偏头痛的方法，包括向需要治疗的患者给药治疗有效量的本发明的拉司米地坦与CGRP拮抗剂如伽奈珠单抗的组合。本发明的一些实施方案提供了治疗偏头痛、发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛和/或发作性丛集性头痛的方法，包括向需要治疗的患者给药治疗有效量的拉司米地坦与CGRP拮抗剂如伽奈珠单抗的组合。

[0082] 在可以通过本发明的组合治疗的病症由已建立和接受的分类已知的那些情况下，如偏头痛、发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛和/或发作性丛集性头痛，它们的分类可以在各种来源中找到。例如，目前，Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders的第四版(DSM-IV™)(1994，American Psychiatric Association，Washington，D.C.)提供了识别多种本文中所述病症的诊断工具。此外，International Classification of Diseases第10修订版(ICD-10)提供了许多本文中描述的病症的分类。技术人员将认识到，对本文中描述的病症存在可替代的命名法、疾病分类和分类体系，包括在DSM-IV和ICD-10中描述的那些，并且术语和分类体系随医学科技的进步而演化。偏头痛患者可以进一步诊断为有先兆或无先兆的偏头痛(1.1和1.2)，如由International Headache Society(IHS)International Classification of Headache Disorders，第3版(ICHD-3)β版(The InternationalClassification of Headache Disorders，第3版(β版)，Cephalalgia 2013;33:629-808)中所定义的。

[0083] 术语“药物”或“可药用”在本文中用作形容词时是指对接受者基本无毒和基本无害。“药物组合物”进一步是指载体、溶剂、赋形剂和盐必须与该组合物的活性成分(例如本发明的化合物)相容。本领域普通技术人员要理解的是，术语“药物制剂”和“药物组合物”通常是可互换的，并且它们如此用于本申请。

[0084] 此外，本发明的化合物，例如，化合物的盐，可以以水合或未水合(无水)形式存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。当本发明的化合物是胺时，它们是碱性的，并因此与多种无机酸或有机酸的任一种反应以形成可药用酸加成盐。术语“酸加成盐”是指通过化合物与无机酸或有机酸的反应制备的该化合物的盐。本发明的化合物与各种各样的有机酸和无机酸形成可药用的酸加成盐，并包括通常用于医药化学的生理学可接受的盐。此类盐也是本发明的实施方案。如本领域中公知的，“可药用(酸)加成盐”由可药用酸形

成。此类盐包括Berge,S.M,Bighley,L.D.和Monkhouse,D.C.,J.Pharm.Sci.,66:1,(1977)中例举的可药用盐,其是本领域技术人员公知的。

[0085] 术语“有效量”是指能激活5-HT-1F受体的拉司米地坦的量或能够抑制CGRP作用的CGRP拮抗剂的量。在一个优选实施方案中,“有效量”是指能够在用拉司米地坦治疗头痛后2小时使患者无疼痛的拉司米地坦的量和CGRP拮抗剂的量。

[0086] 本文中所用的术语“治疗”是指治愈患者或对象的业已存在的疾病状态或病况,例如偏头痛或头痛。治疗还可以包括抑制,即遏制疾病状态或病况的进一步发展,以及缓解或减轻,即,使疾病状态或病况(例如偏头痛)消退。本文中所用的术语“预防”是指完全或几乎完全终止在患者或对象中出现疾病状态或病况,尤其是在患者或对象易患此类疾病状态或病况(例如偏头痛)或处于感染疾病状态或病况(例如偏头痛)的风险时。

[0087] 在本说明书通篇中,当组合物被描述为具有、包括或包含特定组分时,预期该组合物也基本上由所述组分组成或由所述组分组成。类似地,当方法或工艺被描述为具有、包括或包含特定工艺步骤时,该工艺也基本上由所述工艺步骤组成或由所述工艺步骤组成。此外,应当理解的是,步骤的次序或进行某些动作的次序并不重要,只要本发明保持可操作即可。此外,可以同时进行两个或更多个步骤或动作。

[0088] 制剂制备领域的技术人员可以根据所选化合物的特定特性、要治疗的病症或病况、病症或病况的阶段以及其它相关情况来容易地选择适当的给药形式和模式(参见例如Remington:The Science and Practiceof Pharmacy,L.V.Allen,Editor,第22版,Pharmaceutical Press,2012)。特别地,本发明的组合的组分在适当情况下可以在相同制剂中组合,或者它们可以单独配制。

[0089] 在单独制剂中,拉司米地坦通常与赋形剂混合、被赋形剂稀释或封装在可以为胶囊、囊剂、纸张或其它容器形式的此类载体中。CGRP拮抗剂合适地单独配制。当赋形剂充当稀释剂时,其可以是固体、半固体或液体材料,其充当活性成分的媒介物、载体或介质。由此,该制剂可以为片剂、丸剂、粉剂、锭剂、药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、含有例如至多10重量%的活性化合物的软膏剂、软质和硬质明胶胶囊、凝胶、栓剂、无菌注射液和无菌包装粉剂的形式。合适的赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。该制剂可以另外包括:润滑剂如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化和悬浮剂;防腐剂如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;和调味剂。可以通过采用本领域中已知的程序配制本发明的化合物,以便在向患者给药后提供活性成分的快速、持久或延迟释放。

[0090] 实施例

[0091] 实施例临床研究

[0092] 以下临床研究设计进一步说明本发明,但不应解释为以任何方式限制本发明的范围。下面提供了拉司米地坦与伽奈珠单抗组合在偏头痛治疗中的研究实例。技术人员要理解的是,可以对单独使用拉司米地坦或伽奈珠单抗不能成功控制他们的偏头痛发作的患者进行类似研究。技术人员要理解的是,可以对本文中称为耐治疗性偏头痛患者的患者进行类似研究,所述耐治疗性偏头痛患者具有难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗的偏头痛发作。技术人员可以对患有选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛

集性头痛或发作性丛集性头痛的头痛的患者进行类似研究，包括患有耐治疗性头痛的患者。使用本文中描述的方法和本领域中已知的方法，技术人员可以容易地识别单独使用拉司米地坦或伽奈珠单抗不能成功控制他们的偏头痛发作的患者，和/或具有难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗的偏头痛发作的耐治疗性偏头痛患者，其中由此识别的所述患者可以是临床研究(如本文中所述那些)的受试者。

[0093] 进行此类临床试验的方法是技术人员已知的，并且例如由本文中提供的已发表的拉司米地坦和伽奈珠单抗临床研究的引文来说明。评估偏头痛治疗的方法包括患者报告结局(PRO)如生活质量(QOL)量度，包括例如：偏头痛特异性生活质量2.1版(MSQ v2.1)、头痛影响测试-6(HIT-6)、偏头痛失能程度评估量表(MIDAS)、偏头痛特异性生活质量问卷(MSQoL)。此外，ePRO每日日记可用于记录头痛和其它偏头痛症状。基于日记数据，使用自动化算法，该日可分类为偏头痛日(MHD)(包括可能的MHD)。可能的偏头痛定义为具有或不具有先兆并且持续≥30分钟但缺少ICHD-3β标准中的偏头痛特征之一的头痛。使用急性偏头痛药物的每月MHD数量可以通过ePRO日记获得，并且对PGI-S和MSQ在每月随访时在研究点和对MIDAS在使用平板设备(slate device)的情况下在第3和6月进行PGI-S、MSQ和MIDAS评估。基于ePRO或其它相关临床数据，针对治疗期间每月偏头痛天数(MHD)相对基线的总体平均变化，研究设计可以配置为比较各种组合给药方案与安慰剂、或单独的伽奈珠单抗治疗、或单独的拉司米地坦治疗相比的功效。其它可能的结局量度可以是在双盲治疗期间每月MHD距基线减少的患者的平均比例、偏头痛特异性生活质量问卷2.1版(MSQ v2.1)的角色功能限制(R-FR)域评分中距基线的平均变化、患者对严重程度的总体印象(PGI-S)评级中距基线的平均变化(所选月份的平均值)和/或偏头痛失能程度评估(MIDAS)总得分的结局量度。这些和其它偏头痛治疗评估是技术人员公知的。

[0094] 通过静脉内给药用伴有和不伴有CGRP拮抗剂如伽奈珠单抗的拉司米地坦急性治疗偏头痛

[0095] 为了证明拉司米地坦与伽奈珠单抗的组合的功效，进行如下研究，一次如下文中所写，一次其中已经向评估的患者给药240mg的初始负荷剂量的伽奈珠单抗和随后每月120mg的维持剂量的伽奈珠单抗。该研究的治疗组可以包括用于口服给药的50mg、100mg或200mg拉司米地坦的单位剂量。

[0096] 在多中心、安慰剂对照、双盲、成组序贯、适应性治疗分配、概念验证和剂量结果研究中，在偏头痛发作过程中在医院治疗130名患者。以小群组将患者分配为静脉内剂量水平的拉司米地坦或安慰剂。起始剂量为2.5mg。根据先前群组中所见的安全性和功效，向上或向下调节后续剂量。主要结局量度是定义为给药后2小时由基线处的中度或重度头痛改善为轻度或无头痛的头痛响应。设计该研究以探究整体剂量响应关系，但没有统计功效(power)来区分单个剂量与安慰剂，也没有检测对其它偏头痛症状的效果差异。

[0097] 42名患者接受安慰剂，88名患者接受2.5至45mg剂量的拉司米地坦。在治疗后临床观察患者4小时并用日记卡记录症状和不良事件最长24小时。当剂量满足预定功效终止规则时，结束研究。对在10、20、30和45mg拉司米地坦剂量组中治疗的患者进行2小时头痛响应评估，并与安慰剂组进行比较。还对2小时的患者总体印象以及无需急救药物评估与剂量的统计学显著线性相关性。在2.5至45mg的静脉内拉司米地坦剂量下，对偏头痛的急性治疗，评估了与并行的伽奈珠单抗治疗组合的拉司米地坦的效力。

[0098] 立法

[0099] 研究可以在多个地方并根据Declaration of Helsinki和GoodClinical Practice的国际上接受的标准来进行。在开始前，需要由相关监管部门和独立伦理委员会批准。所有受试者限于提供书面知情同意书的那些。

[0100] 研究设计

[0101] 该研究使用具有成组序贯适应性治疗分配的前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照设计(Olesen J等人,N Engl J Med 2004:350:1104-10;HallDB等人,Contemporary Clinical Trials 2005二26:349-63)。以小群组将患者分配为拉司米地坦的剂量水平，其中前20个群组由6名患者组成(4名接受拉司米地坦，2名接受安慰剂)，随后的群组由5名患者组成(4名接受拉司米地坦，1名接受安慰剂)。将第一群组分配为2.5mg剂量水平。后续群组中使用的剂量取决于先前群组的头痛响应(在2小时处，中度或重度头痛减轻至轻度或无)：如果4名活性成分治疗的患者中的2名或更少发生响应，则增加剂量，如果4名活性成分治疗的患者中的3名或更多发生响应，则降低剂量。选择剂量调节规则以确定功效类似于或优于口服曲普坦的拉司米地坦的剂量。如果任何群组中2名或更多名活性成分治疗的患者发生重度非严重不良事件，则修改该剂量增加或降低顺序，在这种情况下无论响应率如何，对下一群组将降低剂量。发生药物相关的严重不良事件将导致在安全审查之前自动暂停随机化。拉司米地坦的最低可容许剂量为1mg，最高为60mg。

[0102] 在已经满足以下标准时，该剂量上下调整过程终止于选择有效剂量：已经在该剂量下治疗至少5个区组的患者，并且对至少4个区组，决定规则要求降低剂量。或者，如果以最多剂量治疗连续5个区组的患者，其中增加规则每次均要求剂量增加，则剂量选择过程可以终止而不选择有效剂量。

[0103] 患者筛选和选择

[0104] 初始在偏头痛发作之外的门诊访问时就合格性对患者进行筛选，并在发病4小时内要求返回诊所以便用研究药物治疗新的中度或重度偏头痛发作。在返回诊所时，重新确认对该研究的合格性，并将患者随机化。如果患者在18至65岁之间，且具有至少1年的满足IHS诊断标准1.1和1.2.1(2004)的有先兆或无先兆的偏头痛史，其偏头痛发病在50岁之前，则他们适于该研究(Headache Classification Subcommitteeof the International Headache Society.The International Classification of Headache Disorders(第二版).Cephalalgia 2004:24;Suppl1:1-160)。患者每个月必须经历1至8次偏头痛发作，并且不使用偏头痛预防性药物。患者处于良好的一般健康状况，并且没有血管疾病或高血压的迹象。排除先前对曲普坦不耐受的患者。排除怀孕或哺乳期妇女，也排除不使用高度可靠的避孕形式的有生育能力的妇女。

[0105] 研究程序

[0106] 在患者返回诊所后，独立于研究者，由药剂师或其他研究人员从在线随机化系统获得用于稀释研究药物的说明书，并制备用于输注的研究药物。研究者和药剂师对活性成分或安慰剂均不知情，并且仅有药剂师知晓稀释度。所有患者经20分钟接受60毫升静脉输注。给药研究药物之前和之后的功效与安全性数据立即进入电子数据采集系统，使得可以用头痛响应来驱动后续群组的剂量分配。

[0107] 在基线评估完成后，经20分钟静脉输注拉司米地坦或安慰剂，并为安全性和功效

对患者进行至少4小时的监控。数据同时进入在线电子数据采集系统。患者在4小时后从诊所出院，并用日记卡继续记录偏头痛症状和不良事件直到24小时。

[0108] 症状评估

[0109] 评估了许多不同的症状。头痛严重程度以四点量表来测量:0＝无疼痛,1＝轻度疼痛,2＝中度疼痛,3＝重度疼痛。相关症状(恶心、呕吐、畏光、恐声)记录为存在或不存在。以四点量表记录失能:0＝无失能,1＝轻度失能,2＝中度失能,3＝重度失能。以七点量表收集患者总体印象数据:1＝好得非常多,2＝好得多,3＝好一点,4＝无变化,5＝差一点,6＝差得多,7＝差得非常多。

[0110] 主要功效量度是头痛响应,定义为在开始输注研究药物后2小时,头痛严重程度自基线处的中度或重度减轻到轻度或无头痛(HIS Clinical Trials Subcommittee.Guidelines for Controlled Trials in Migraine:第二版,Cephalalgia 2000:20:765-786)。次要功效量度是:在开始输注研究药物后在10分钟、20分钟、40分钟、60分钟、90分钟、180分钟和240分钟的头痛响应率;在开始研究药物后在10分钟、20分钟、40分钟、60分钟、90分钟、120分钟、180分钟和240分钟的无头痛率(由基线处的中度或重度头痛减轻至无头痛);持续响应率,定义为在开始研究药物后2小时变为轻度或无头痛且在开始研究药物的24小时内未复发(变为中度或重度)的在基线处的中度或重度头痛;持续无痛率,定义为在开始研究药物后2小时变为无头痛且在开始研究药物的24小时内未复发(变为轻度、中度或重度)的在基线处的中度或重度头痛;恶心、呕吐、畏光和恐声的存在,以及在整个研究过程中临床失能的程度;在开始研究药物后2至24小时使用急救药物的患者比例,以及开始研究药物后2小时的患者总体印象。

[0111] 统计方法

[0112] 选择最多160名患者的目标样本量,其中至少20名用有效剂量水平治疗的患者和至少10名用安慰剂治疗的患者,以提供适当的初步数据,对该数据选择用于进一步评估的剂量范围。在使用成组序贯适应性治疗分配设计分配剂量时,用于比较一种或多种剂量水平与安慰剂的假设检验的统计特性尚不清楚。因此,不使用正式统计检验来宣布该研究是“阳性”或“阴性”,并且该研究无统计学意义。此外,样本量不支持统计考虑。

[0113] 在研究结束时,通过剂量水平来总结头痛响应率。Mantel-Haenszel检验用于检验剂量响应关系。费希尔精确检验用于比较所选剂量vs安慰剂的头痛响应率。在所有分析中,对使用该剂量的所有区组合并各剂量水平(包括安慰剂)的结果。在分析人群中包括所有接受任何研究药物的患者。根据患者实际接受的治疗和剂量水平对他们进行分析。

[0114] 功效

[0115] 使用Mantel-Haenszel趋势检验统计评估响应率与剂量水平之间的线性相关性。将10分钟至4小时的时间点处实现头痛响应的每个组中的患者比例制表。将每个组的主要次要功效参数制表,包括2小时处的患者总体印象和直至24小时的急救药物使用。次要功效参数是:在2小时处无疼痛,持续的疼痛响应,持续无疼痛,在2小时处恶心,在2小时处畏光,在2小时处恐声,在2小时处无/轻度失能,使用急救药物,2-24小时,印象:在2小时处好得非常多/好得多。

[0116] 测试了伴有或不伴有并行的伽奈珠单抗治疗的拉司米地坦的急性抗偏头痛功效。上下剂量适应性研究设计用于尽量减少患者暴露于研究药物或安慰剂,同时仍快速和可靠

地在宽剂量范围内筛选功效和耐受性。头痛发病的缓解可以在20分钟静脉输注开始后在20至40分钟处变得明显。

[0117] 临床医师可以评估研究功效结局以确定静脉内给药拉司米地坦后报道失能的百分比、报道的中度或重度失能的百分比、患者总体印象以及在给药后2小时报告“好得非常多”或“好得多”的患者的百分比。临床医师还可以评估次要终点(畏光、恐声和恶心)。

[0118] 伴有和不伴有伽奈珠单抗的口服拉司米地坦在偏头痛急性治疗中的双盲随机化安慰剂对照平行组剂量范围研究

[0119] 为了证明拉司米地坦与伽奈珠单抗的组合的功效,进行如下研究,一次如下文中所写,一次其中已经向评估的患者给药240mg的初始负荷剂量的伽奈珠单抗和随后每月120mg的维持剂量的伽奈珠单抗。

[0120] 进行研究以评估一系列拉司米地坦口服剂量的功效(2小时处的头痛响应)。次要目的是探究一系列拉司米地坦剂量水平对偏头痛特征的时间过程与效果,包括:头痛响应、患者无疼痛的比例、头痛复发、恶心、畏光、恐声、呕吐、失能、使用急救药物和患者总体印象。该研究在不良事件、体格检查、生命体征、实验室评估和ECG方面对一系列拉司米地坦剂量的安全性和耐受性进行了探究。该研究方案概括如下。

[0121] 这是一项在患有偏头痛的受试者中的前瞻性随机化、双盲、安慰剂对照剂量范围研究。要求患者在家中用研究药物治疗一次偏头痛发作。每个受试者的研究参与由以下组成:在5天内用电话联系进行筛选访问以证实合格性,治疗期长达8周,在此过程中要求受试者用单一剂量的四种剂量水平之一的口服拉司米地坦或安慰剂治疗一次偏头痛发作,并在治疗发作的14天内进行随访。

[0122] 在筛选后,随机指派受试者接受口服拉司米地坦(50、100、200或400mg)或匹配安慰剂以便用作新的偏头痛发作的首次治疗。一旦完成所有筛选评估,指示受试者不治疗发作,直到电话证实他们的合格性。一旦证实合格性,要求受试者在下一次偏头痛发病的4小时内治疗他们的下一次偏头痛发作,条件是头痛严重程度在该时间至少为中度并且未改善。受试者用日记卡在接下来的48小时记录他们的响应。要求受试者不使用急救药物,直到服用研究药物后至少2小时。一旦发作得到治疗,受试者联系诊所以安排尽可能快并在治疗的14天内的随访。根据预先确定的随机名单,将患者以1:1:1:1:1的比率分配给四种拉司米地坦剂量水平之一或匹配安慰剂。至少340名患者用研究药物治疗一次发作。

[0123] 包括/排除的标准:

[0124] 包括:只有满足以下所有标准,受试者才被包括在该研究中:

[0125] 患者患有满足IHS诊断标准1.1和1.2.1(2004)的有先兆或无先兆的偏头痛;偏头痛史至少1年;偏头痛发病在50岁之前;每月1-8次偏头痛发作的历史;年龄在18至65岁的男性或女性患者;有生育能力的女性患者必须使用高度有效的避孕形式(例如复方口服避孕药、IUD、节欲、伴侣切除输精管);能够且愿意提供书面知情同意书;能够且愿意完成偏头痛日记卡以记录用研究药物治疗的发作的细节。

[0126] 排除:如果满足任何以下标准,受试者被排除出该研究:

[0127] 对任何曲普坦的危及生命或无法忍受的不良反应的历史;在筛选访问前30天内和在研究参与期间使用处方偏头痛预防性药物(按设计,除伽奈珠单抗外);怀孕或哺乳期妇女;不使用高效避孕措施的有生育能力的妇女;冠状动脉疾病、缺血性或出血性中风、癫痫

病或任何其它使患者处于提高的癫痫发作风险的病况的病史或证据;高血压病史(控制或不控制);起立性低血压病史;在筛选时对2次重复测量,设定BP>160mmHg收缩压或>90mmHg舒张压;目前使用血液动力学活性心血管药物;滥用任何药物(处方药或违禁药物)或酒精的先前3年中的病史或当前证据;严重的肾脏或肝脏损害;先前参与过该临床试验;在先前的30天内参与过实验药物或设备的任何临床试验;根据研究者判断该患者不适于该研究的任何医疗状况或实验室测试;已知的乙型或丙型肝炎或HIV感染;受试者是赞助商的雇员;研究者的亲戚或直接向研究者报告的员工;已知对化合物I、其它5-$HT1_F$受体激动剂或对化合物药物产品的任何赋形剂超敏的患者;在先前的拉司米地坦研究中用研究药物治疗的患者(不排除筛选但未在该方案下治疗的患者)。

[0128] 评估标准包括:

[0129] 功效/药效动力学:头痛严重程度(4点量表:无、轻度、中度、重度);48小时内头痛复发;存在或不存在恶心;恐声、畏光、呕吐;失能(4点量表:无、轻度、中度、重度);在2至48小时内要求急救药物(是或否);患者总体印象(7点量表);头痛缓解的时间和无疼痛时间。

[0130] 安全性:

[0131] 体格检查;不良事件(自发报告);生命体征;12导联心电图;临床实验室参数;统计分析。

[0132] 功效:

[0133] 设计该多中心、随机、双盲、平行组、安慰剂对照临床研究以评估伴有和不伴有并行的伽奈珠单抗的口服拉司米地坦在偏头痛急性治疗中的功效和安全性。在给药后2小时头痛缓解的受试者的比例是主要的功效参数。主要功效分析使用Cochran-Armitage趋势检验检验虚无假设,即在给药后2小时头痛缓解的受试者比例在五个研究组中相同,与此相比,择一假设是响应率的正线性趋势。在改进的意向性治疗人群(定义为用研究药物治疗发作的所有受试者)中进行主要分析,使用5%显著水平下的单侧检验。在2小时处未记录头痛严重程度或在该时间点之前使用急救药物的患者被排除在分析集之外。

[0134] 使用包括来自所有五个治疗组的数据的逻辑回归模型,附加功效分析将每个活性成分剂量组与安慰剂组进行了比较。附加分析还基于受试者的符合方案集。

[0135] 假定安慰剂组中响应率为40%,最高活性成分剂量组中响应率为65%,估算样本量。假定治疗组是等间隔的,并且相邻剂量组的对之间的响应优势比相等,则使用Nam(1987)的方法来估算所需的样本量。基于1:1:1:1:1随机化,基于5%显著水平下的单侧检验,对90%的统计功效(power)需要330名患者(每组66名)的总样本量。

[0136] 安全性:可以概括不良事件,并且可以通过治疗组呈现事件率。在从基线状态变化方面,通过治疗组概括实验室数据。安全性人群可以由接受至少一种剂量的研究药物或安慰剂的所有随机患者组成。不良事件可以通过Medical Dictionary for Regulatory Activities(版本19.1)来编码。安全性参数可以计算为治疗期间出现的不良事件(TEAE)、严重不良事件(SAE)、死亡、不良事件造成的停药、停药率、生命体征、体重和免疫原性。

[0137] 基于ePRO或其它相关临床数据,针对治疗期间每月偏头痛天数(MHD)相对基线的总体平均变化,主要分析可以评估与安慰剂、或单独的伽奈珠单抗、或单独的拉司米地坦相比每种组合给药方案的功效。其它结局量度可以是在双盲治疗期间每月MHD由基线减少≥50%、≥75%和100%的患者的平均比例。作为该研究的所选月份的平均值,可以计算偏头

痛特异性生活质量问卷2.1版(MSQ v2.1)的角色功能限制(R-FR)域评分中距基线的平均变化。可以计算双盲治疗期间MHD数量距基线的总体平均变化。可以计算患者对严重程度的总体印象(PGI-S)评级距基线的平均变化(所选月份的平均值)。可以在所选时间点(如该研究结束时)计算偏头痛失能程度评估(MIDAS)总分的结局量度。

[0138] 已经进行并公开了单独使用的拉司米地坦和伽奈珠单抗的单一疗法III期研究。例如对拉司米地坦参见Phase 3 Studies(SAMURAI,SPARTAN)of Lasm iditan Compared to Ptacebo for Acute Treatment of Migraine(S50.008),Linda A.Wietecha,Bernice Kuca,Josephine Asafu-Adjei,Sheena K.Aurora,Neurology,2018年4月,90(15Supplement)S50.008;其中作者已经报道了在首次给药后2小时,明显更大比例的患者(p＜0.001)头痛消失(拉司米地坦200mg:SAMURAI 32.2%,SPARTAN 38.8%;安慰剂:SAMURAI 15.3%,SPARTAN 21.3%)且没有最烦恼的症状(MBS)(拉司米地坦200mg:SAMURAI 40.7%,SPARTAN 48.7%;安慰剂:SAMURAI 29.5%,SPARTAN 33.5%),其中拉司米地坦200mg与安慰剂进行比较。对两种终点,与安慰剂相比对其它拉司米地坦剂量组(100mg、50mg)也注意到显著性。首次给药后用拉司米地坦最常报道的TEAE(≥2%且大于安慰剂)是眩晕、感觉异常、嗜眠、疲劳、恶心和嗜睡,并且大多数事件的严重程度为轻度至中度。由该分析,作者得出结论,在两项3期研究中,主要和关键次要终点得到满足,安全性结局一致。并且例如对伽奈珠单抗,参见Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episo dic migraine:Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial,Vladimir Skljarevski,Manjit Matharu,Brian A Millen,Michael H OssipoV,Byung-Kun Kim和Jyun Yan Yang,Cephalalgia 0(0)1-13,2018,其中作者得出结论,平均每月偏头痛天数通过伽奈珠单抗120和240mg分别减少4.3和4.2天,通过安慰剂减少2.3天。相对于安慰剂的组别差异(95%CIs)分别为2.0(-2.6,-1.5)和1.9(-2.4,-1.4)。对所有关键次要终点,两种剂量均优于安慰剂。注射部位疼痛是最常见的治疗期间出现的不良事件,在所有治疗组中以类似的比率报道。两种伽奈珠单抗剂量具有明显更多的注射部位反应和注射部位瘙痒,并且240mg组与安慰剂相比具有明显更多的注射部位红斑。由该分析,作者得出结论,每月一次给药的伽奈珠单抗120或240mg是有效、安全和耐受良好的。

[0139] 据信,通过对CGRP途径的联合作用并结合拉司米地坦降低谷氨酸信号传导的补充作用,用于治疗偏头痛的拉司米地坦与伽奈珠单抗的组合将优于任何单独的单一疗法,特别是在某些先前未成功治疗的人群中。据信,这些药理学性质的组合将在患有耐治疗性偏头痛的患者中获得优异的偏头痛治疗功效。虽然每种药剂,即单独的拉司米地坦与伽奈珠单抗,已经展示了在偏头痛治疗方面的功效,本发明(其提供治疗患者的偏头痛的方法,包括向需要此类治疗的患者同时、单独或依序给药有效量的拉司米地坦以及有效量的伽奈珠单抗)可以为偏头痛患者提供另外的潜在优点,更特别是对单独用伽奈珠单抗或拉司米地坦治疗时未单独经历适当的偏头痛治疗功效的偏头痛患者。由此,本发明的伽奈珠单抗与拉司米地坦的组合使用所提供的用于治疗通过单独的拉司米地坦或伽奈珠单抗疗法无法适当控制的患者和/或治疗其疾病难以用两种或更多种先前的单一疗法和/或双重疗法治疗方案治疗的偏头痛患者的潜在功效代表了偏头痛疗法中重要的额外进展。优选地,本发明提供的在患者中治疗偏头痛的组合方法,包括向需要此类治疗的患者同时、单独或依序

给药有效量的拉司米地坦以及有效量的伽奈珠单抗,可以向这些未适当治疗的偏头痛患者进一步提供功效,以使他们在用拉司米地坦治疗后2小时,或更优选在用拉司米地坦治疗后1小时无疼痛,且甚至更优选在用拉司米地坦治疗后2小时体会到他们最烦恼的症状缓解。优选地,通过本发明的组合治疗的患者还可能潜在地经历持续的疼痛缓解,和/或更优选免于偏头痛,和/或免于偏头痛失能,如通过技术人员公知的方法如MIDAS评估或通过公知的生活质量量度所评估的。优选地,用本发明的组合治疗的患者每个月经历三天或更少偏头痛日,更优选每个月不超过一天偏头痛。优选地,在选自发作性头痛、慢性头痛、慢性丛集性头痛或发作性丛集性头痛的头痛的治疗方面,本发明的组合可以以功效形式提供另外的潜在优点,如上文刚刚描述的。优选地,本发明的组合疗法提供本文中所述的改善的偏头痛治疗,同时显示了合意的临床安全性和耐受性。