



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107375285 A

(43)申请公布日 2017. 11. 24

(21)申请号 201710646685.0

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2015.08.28

A61K 31/454(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 35/00(2006.01)

62/045,976 2014.09.04 US

A61P 39/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

201580059744.3 2015.08.28

(71)申请人 赫尔辛医疗股份公司

地址 瑞士卢加诺/巴泽罗

(72)发明人 威廉·曼 约翰·弗兰德

威廉·波尔维诺 苏珊·艾伦

陆明 伊丽莎白·杜斯

鲁本·焦尔吉诺 恩里科·布洛尼

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 郑霞

权利要求书2页 说明书23页 附图15页

(54)发明名称

基于阿拉莫林的药物治疗

(57)摘要

描述了利用阿拉莫林治疗人类癌症患者的体重减轻、早期饱腹感、疲劳和改善人类癌症患者的厌食/恶病质功能区中FAACT测量的生活质量的方法,其中所述患者过去6个月具有小于20kg/m²的体质量指数和大于2%的体重减轻,包括每天一次向所述患者施用100mg阿拉莫林或其药学上可接受的盐持续治疗有效的的时间。观察到阿拉莫林提高这个群体的瘦体质量的令人惊讶的能力。

1. 一种治疗人类癌症患者的体重减轻的方法,其中所述患者过去6个月具有小于 $20\text{kg}/\text{m}^2$ 的体质量指数和大于2%的体重减轻,包括每天一次向所述患者施用100mg阿拉莫林或其药学上可接受的盐持续治疗有效的时间。

2. 一种治疗人类癌症患者中的早期饱腹感的方法,其中所述患者过去6个月具有小于 $20\text{kg}/\text{m}^2$ 的体质量指数和大于2%的体重减轻,包括每天一次向所述患者施用100mg阿拉莫林或其药学上可接受的盐持续治疗有效的时间。

3. 一种治疗人类癌症患者中的疲劳的方法,其中所述患者过去6个月具有小于 $20\text{kg}/\text{m}^2$ 的体质量指数和大于2%的体重减轻,包括每天一次向所述患者施用100mg阿拉莫林或其药学上可接受的盐持续治疗有效的时间。

4. 一种改善人类癌症患者的厌食/恶病质功能区中FAACT测量的生活质量的方法,其中所述患者过去6个月具有小于 $20\text{kg}/\text{m}^2$ 的体质量指数和大于2%的体重减轻,包括每天一次向所述患者施用100mg阿拉莫林或其药学上可接受的盐持续治疗有效的时间。

5. 权利要求3的方法,其中所述疲劳是由抑郁症、贫血、肌肉减少症、厌食、呕吐相关的营养不良、化学毒性、鸦片样物质使用和/或睡眠紊乱引起。

6. 权利要求1的方法,其中所述人类癌症患者患有不可切除的III或IV期非小细胞肺癌。

7. 权利要求1的方法,其中所述治疗有效量的阿拉莫林包含根据盐的重量的100mg阿拉莫林HCl。

8. 权利要求1的方法,其中所述治疗有效量的阿拉莫林包含根据盐的重量的100mg阿拉莫林HCl,其在第一餐之前至少一小时每日一次口服施用。

9. 权利要求1的方法,其中所述治疗有效量的阿拉莫林有效提高所述患者的瘦体质量。

10. 权利要求1的方法,其中所述治疗有效量的阿拉莫林有效提高所述患者的总体质量和瘦体质量。

11. 权利要求1的方法,其中所述治疗有效量的阿拉莫林有效提高所述患者的总体质量、瘦体质量和脂肪质量。

12. 权利要求1的方法,其中所述治疗有效的时间是13到24周。

13. 权利要求1的方法,其中所述患者具有ECOG量表为2或更高的表现状态。

14. 权利要求1的方法,其中所述患者具有鳞状肿瘤组织学。

15. 权利要求1的方法,其中所述癌症已经转移。

16. 权利要求1的方法,其中所述患者没有接受化学治疗或放射治疗。

17. 权利要求1的方法,其中所述患者在接受化学治疗或放射治疗。

18. 权利要求1的方法,其中所述患者在接受鸦片样物质和/或抗呕剂。

19. 权利要求2的方法,其中所述人类癌症患者患有不可切除的III或IV期非小细胞肺癌。

20. 权利要求3的方法,其中所述人类癌症患者患有不可切除的III或IV期非小细胞肺癌。

21. 权利要求4的方法,其中所述人类癌症患者患有不可切除的III或IV期非小细胞肺癌。

22. 权利要求1的方法,其中所述治疗连续9周有效。

23. 权利要求2的方法,其中所述治疗连续9周有效。
24. 权利要求3的方法,其中所述治疗连续9周有效。
25. 权利要求4的方法,其中所述治疗连续9周有效。

基于阿拉莫林的药物治疗

[0001] 本申请是申请日为2015年08月28日、申请号为201580059744.3、名称为“基于阿拉莫林的药物治疗”的发明申请的分案。

[0002] 发明的领域

[0003] 本发明涉及利用阿拉莫林的药物治疗,特别地涉及与癌症恶病质相关的状况和失调的治疗。

[0004] 背景

[0005] 癌症恶病质,通常称为癌症厌食恶病质综合征(CACS),是在非小细胞肺癌(NSCLC)中高发的多因素状况。癌症恶病质的特征在于降低的体重(主要是瘦体质量;LBM),并与恶化的发病和生存相关。标准有效的治疗是缺乏的,然而阿拉莫林(anamorelin)在这一领域显示了治疗的前景。阿拉莫林是一种新的选择性胃饥饿素(ghrelin)受体激动剂,具有食欲增强和合成代谢活性。

[0006] 癌症恶病质的标准脱标(off-label)治疗是醋酸甲地孕酮,被批准增加食欲和预防AIDS患者的体重减轻。然而,甲地孕酮仅显示提高患者的体重和水分,不能改善脂肪量或瘦体质量。

[0007] 醋酸甲地孕酮也没有显示改善癌症恶病质患者的生活质量。Lesniak等人进行了醋酸甲地孕酮的临床试验的系统性综述,并报道:“根据患有癌症厌食恶病质综合征的患者中醋酸甲地孕酮试验的系统性综述,在14项研究中使用不同的量表测量了生活质量,这14项研究中的13项中,在接受醋酸甲地孕酮的患者与服用安慰剂、屈大麻酚、二十碳五烯酸或糖皮质类固醇的患者之间没有显著差异。”**Leśniak W1, Bała M, Jaeschke R, Krzakowski M.** Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome—a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2008Nov;118(11):636-44。

[0008] 其他药物也未能改善癌症恶病质患者的生活质量。Del Fabbro报道了双盲安慰剂对照试验和褪黑素对晚期癌症和恶病质患者食欲和其他症状的影响。对于体重、身体组成(包括无脂肪量)、症状评分和生活质量结果(通过FACIT-F和FAACT测量),4周之后在褪黑素和安慰剂组之间没有观察到差异。Del Fabbro E1, Dev R, Hui D, Palmer L, Bruera E. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2013Apr1;31(10):1271-6.

[0009] Enobosarm((2S)-3-(4-氰基苯氧基)-N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-2-羟基-2-甲基丙酰胺)(也称为Ostarine, GTx-024和MK-2866)是研究的选择性雄激素受体调节物(SARM),被开发用于诸如肌肉消耗和骨质疏松症的状况。Dobs等人报道了2期数据,其包括FAACT/FACIT-F测量的一些生活质量数据,但仅将治疗手段中的测量与基线进行比较,而不是评估活性与安慰剂,从而难以达成任何结论。Dobs AS et al., Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. Dobs AS et al., www.thelancet.com/

oncology Published online March 14,2013[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70055-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70055-X)。

[0010] Garcia和Polvino进行了一项I期研究(单中心,随机,双盲和安慰剂对照),其中健康受试者被分入三个剂量组。Garcia,J.M.,Polvino,W.J.Effect on body weight and safety of RC-1291,a novel,orally available ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue:results of a phase I,randomized,placebo-controlled,multiple-dose study in healthy volunteers,Oncologist,2007;12:594-500。第一组每天接受安慰剂或25mg阿拉莫林一次,持续5天。第二组接受每天两次25mg或每天一次50mg的阿拉莫林持续6天,然后交叉至其他剂量方案5天;该组中的三个受试者接受所有11个剂量的安慰剂以维持双盲。第三组每天接受安慰剂或75mg阿拉莫林一次,持续6天。接受50或75mg剂量的阿拉莫林的受试者与安慰剂相比,在6天后具有显著的剂量相关的重量增加,在每天给药的情况下见到最大的提高。在50mg(每日一次剂量或分剂量方案)或75mg阿拉莫林每天一次之后,相对于安慰剂,从基线开始的平均体重增加是显著的。

[0011] Garcia和Polvino的追踪研究表征了阿拉莫林对健康受试者中生长激素(GH)水平的影响,以及它对胰岛素样生长因子1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP-3)、血清激素分布和碳水化合物代谢的影响。Garcia,J.M.,Polvino,W.J.Pharmacodynamic hormonal effects of anamorelin,a novel oral ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue in healthy volunteers,Growth Horm IGF Res,2009;19:267-73。这项研究(单中心,随机,双盲和安慰剂对照)使用与以前的研究相同的剂量组(即,一组每天接受安慰剂或单剂量25mg阿那曲林一次,第二组接受安慰剂、或每天两次25mg阿拉莫林或每天一次50mg阿拉莫林持续6天,然后切换至其他给药方案5天,第三组每天接受安慰剂或75mg阿拉莫林一次)。所有剂量的阿拉莫林显著地提高GH和IGF-1水平,特别是50mg单剂量和75mg剂量;分开的50mg剂量显示GH和IGF-1水平增加,但未达到单次50mg剂量的相同程度。再一次地,在接受50mg剂量(单次或分次剂量)和75mg剂量的组中见到体重的显著提高。体重的提高与IGF-1水平的提高强烈地相关。

[0012] Garcia等人在患有各种癌症和恶病质、过去6个月内非自愿体重减轻超过5%、预计寿命超过3个月、东方合作肿瘤组(ECOG)的表现状态为0-2的患者中进行了试点研究(多中心,随机,双盲,安慰剂对照,交叉研究)Garcia,J.M.,Friend,J.,Allen,S.Therapeutic potential of anamorelin,a novel,oral ghrelin mimetic,in patients with cancer-related cachexia:a multicenter,randomized,double-blind,crossover,pilot study,Support Care Cancer,2013;21:129-37。在研究过程中,每天给予一次单剂量的50mg的阿拉莫林或安慰剂,随后进行3至7天的清除期,然后切换治疗。研究评估包括体重、食欲、食物摄入量、生长激素(GH)水平和患者报告的症状评估(根据安德森症状评估量表(ASAS)测量、具有额外疲劳功能区的慢性疾病治疗功能评估(FACIT-F),和布里斯托尔-迈尔斯厌食症/恶病质康复仪,7问题版本(BACRI-7))。与安慰剂相比,阿拉莫林显著地提高体重。GH、IGF-1和IGFBP-3水平也随阿拉莫林显著提高,特别是对激素的平均血清浓度而言。食物摄入提高,但不显著。患者报告,根据ASAS测量的,阿拉莫林显著改善食欲;根据BACRI-7测量的,在处理组之中在食欲方面没有显著差异,而显著更多的患者报告了在阿拉莫林治疗之时从吃上得到更大的享乐。阿拉莫林治疗也显著提高FACIT-F评分。

[0013] Garcia等人进行了持续12周的II期试验(多中心,随机,双盲和安慰剂对照),包括81例患有恶病质的各种癌症(过去6个月内体重减轻超过5%)以及ECOG分数为0-2的患者。Garcia,J.,Boccia,R.V.,Graham,C.,Kumor,K.,Polvino,W.A phase II randomized, placebo-controlled,double-blind study of the efficacy and safety of RC-1291 (RC)for the treatment of cancer cachexia,J ClinOncol,2007;25:18(S):9133。在12周研究期间,患者每天接受50mg阿拉莫林一次或安慰剂,在试验过程中测量了生活质量(FACIT-F)、体重增加、IGF-1和IGFBP-3。在第4周和第8周,与安慰剂相比总体质量和瘦体质量显著增加;对于总体和瘦体质量,从第4周到第12周,增加的量级是稳定的。与阿拉莫林治疗的患者相比,在安慰剂治疗的患者中脂肪量降低更多,然而差异没有达到统计显著性。参见Mann和Polvino的WO/2008/124183。有趣的是,没有注意到称重测量的相应增加。在第4、8和12周,IGF-1和IGFBP-3的水平显著提高。注意到,通过FACIT-F试验测量,对生活质量没有显著影响。然而,ASAS评分改善了。参见Mann和Polvino的WO/2008/124183。

[0014] Temel等在患有晚期非小细胞肺癌(NSCLC)和ECOG分值为0-1、作为卡铂/紫杉醇(有或者没有贝伐单抗)治疗的候选者的226名患者中进行了持续12周的II期研究(多中心,随机,双盲和安慰剂对照)。Temel J.B.,S;Jain,M et al.Efficacy and safety of anamorelinHCl in NSCLC patients:results from a randomized,double-blind, placebo-controlled,multicenter phase II study,Presented at the European Cancer Congress,27Sep-10Oct 2013,Amsterdam,Netherlands;Abstract no 1308。给予患者每日一次50或100mg剂量的阿拉莫林或匹配的安慰剂,并且在研究过程中测量体重增加和IGFBP-3水平。接受100mg阿拉莫林的组从基线至第12周具有统计学显著的平均体重增加。与安慰剂相比,阿拉莫林治疗导致IGFBP-3的统计学显著提高。阿拉莫林还改善了MD安德森症状清单(MDASI)的患者评分,MDASI测量了癌症患者中日常功能的症状严重程度,尽管改善不是显著的。

[0015] 在ASCO Quality Care 2013提交的NSCLC中的阿拉莫林研究包括了独立的MDASI问题的结果,包括对疲劳的反应。这项研究仅在NSCLC患者中,而不在患有恶病质的NSCLC患者中。<http://meetinglibrary.asco.org/content/119980-140>

[0016] 美国专利NO.6,303,620公开了新的化合物包括阿拉莫林的用途,用于:降低由于癌症的恶病质;调节食物摄入;改善肌肉力量;治疗慢性或急性疲劳综合征和胰岛素抵抗;治疗需要提高血浆GH水平的状况;治疗免疫抑制患者;以及治疗心肌病,心力衰竭,心脏功能受损和心肌梗死。

[0017] 美国专利No.7,994,329公开了生长激素促分泌素受体1A型(GHRSR 1A)的激动剂用于药物的用途,所述药物用于调节食物摄入、体质量指数(BMI),治疗厌食、II型糖尿病和与各种疾病和状况相关的消瘦。美国专利No.8,394,833公开了阿拉莫林的用途,用于减轻恶心、治疗呕吐,还评估了ASAS测量的生活质量(以下症状从1-10评定的严重程度:疼痛,疲劳,恶心,抑郁,焦虑,嗜睡,呼吸急促,食欲,睡眠和安宁感),以及生长激素促分泌素用于提高食欲和体重以及IGF-1水平的用途。美国公开No.2005/0261201公开了生长激素促分泌剂用于在患有恶病质、厌食、慢性疲劳综合征、糖尿病和肿瘤转移的患者中降低C-反应性蛋白、以及诱导GH和IGF-1分泌的用途,以及它用于治疗患有血管事件如心肌梗塞或有其风险的患者中的用途。

[0018] WO/2013/158874公开了盐酸阿拉莫林用于治疗需要提高血浆GH水平的癌症相关恶病质和状况的用途,以及生长激素促分泌剂用于提高食欲和体重的用途。

[0019] 这些专利出版物都没有公开阿拉莫林治疗由恶病质引起的早期饱腹感或疲劳、以及用于提高终末期癌症患者的生存时间的用途。它们也没有公开由厌食症/恶病质治疗功能评估(FAACT)的厌食/恶病质功能区所测量的患者生活质量的改善,通过询问针对体重/形象、食欲、食物消耗、呕吐、早期饱腹感和胃痛的问题,该评估测量身体和功能健康以及与厌食和恶病质相关的具体问题。

[0020] 发明概述

[0021] 发明人开发了使用阿拉莫林治疗与癌症恶病质相关的失调和状况的几种方法。第一个主要实施方式涉及定义该状况的患者的独特状况,以及阿拉莫林在该群体中提高瘦体质量的惊人能力。在这个实施方式中,本发明提供了一种治疗人类癌症患者的恶病质的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的时间。

[0022] 在另一个实施方式中,本发明提供了通过提高某些明确定义的患者组中的瘦体重治疗所述患者的恶病质的方法,例如患有不可切除的III期或IV期非小细胞肺癌和恶病质的人类癌症患者,所述恶病质由过去6个月中体重减轻大于或等于5%或体质量指数小于 $20\text{kg}/\text{m}^2$ 来定义,包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的时间。

[0023] 另一个实施方式涉及阿拉莫林击败通常发生在癌症恶病质和其他相关状况中的早期饱腹感的意想不到的能力。在这个实施方式中,本发明提供了一种治疗人类癌症患者的由癌症恶病质引起的早期饱腹感的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的时间。

[0024] 第四个主要实施方式涉及阿拉莫林治疗经常与癌症和癌症治疗相关的疲劳的意想不到的能力。在这个实施方式中,本发明提供了一种治疗人类癌症患者中由癌症恶病质引起的疲劳的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的时间。

[0025] 第五个主要实施方式涉及阿拉莫林提高癌症患者的生存时间的用途。在这个实施方式中,本发明提供了一种提高终末期癌症患者的生存时间的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的时间。

[0026] 第六个主要实施方式涉及阿拉莫林改善癌症恶病质患者的特定生活质量度量(measures)的用途。在这个实施方式中,本发明提供了一种改善人类癌症患者的厌食/恶病质功能区中通过FAACT测量的生活质量的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的时间。

[0027] 第七个主要实施方式涉及阿拉莫林改善体质量的不同度量的用途。在这个实施方式中,本发明提供了一种提高患有癌症恶病质的人类患者的总体质量、瘦体质量和脂肪质量的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的时间。脂肪质量的提高是特别有益的,因为它反映了这些频繁疲弱和营养不良的患者的存储能量的增加。

[0028] 第八个主要实施方式涉及阿拉莫林改善癌症恶病质患者的其他生活质量度量的用途。在这个实施方式中,本发明提供了一种改善人类癌症患者的生活质量的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的时间,其中所述生活质量改善是由以下来测量的:

[0029] • FAACT(总评分或TOI);

- [0030] • SEA评分;
- [0031] • SEF评分;
- [0032] • FACIT-G (总评分或TOI);或
- [0033] • FACIT-F (总评分TOI)。

[0034] 在上述主要实施方式的任一项中,所述施用优选地是口服。此外,所述施用优选地在每日一次的基础上进行。本发明的其他优点一部分在随后的说明中阐述,一部分根据所述描述将是明显的,或可以通过本发明的实践来习得。本发明的优点将通过所附权利要求中特别指出的要素和组合来实现和获得。要理解的是,上文的一般说明和随后的详细说明仅是示范性和说明性的,而不是对所主张的本发明的限制。

[0035] 附图的简要说明

[0036] 附图1是对于在Romana 1中接受阿拉莫林和安慰剂(PBO)的患者,在意图治疗(“ITT”)的群体中就距离基线的中值变化而言主要效力结果(瘦体质量)的图形表示。显示的数据仅是观察到的值(即,对于缺失的数据没有建模或归因)。

[0037] 附图2A-B是通过FAACT厌食/恶病质子评分和SEA评分中的变化来度量的与恶病质相关的患者症状和关注的图形表示,具体地,在Romana 1中接受阿拉莫林和安慰剂的患者中修改的意图治疗(“MITT”)群体中每次就诊的距离基线的变化的治疗比较。显示的数据来自混合效应模式-混合模型(mixed-effects pattern-mixture model)。

[0038] 附图3A-B是通过FACIT-F疲劳子评分和SEF评分中的变化来度量的与疲劳相关的患者症状和关注的图形表示,具体地,在Romana 1中接受阿拉莫林和安慰剂的患者中的MITT群体中每次就诊的距离基线的变化的治疗比较。显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0039] 附图4是在MITT群体中体重方面随时间的距离基线变化的图形表示,包括安慰剂与阿拉莫林治疗的结果中任何差异的统计显著性。显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0040] 附图5A-B是在Romana 1中的MITT群体中FAACT总分和TOI(总结果指数)方面距离基线的健康相关生活质量变化的图形表示。显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0041] 附图6A-B是在Romana 1中的MITT群体中FACIT总分和TOI(总结果指数)方面距离基线的健康相关生活质量变化的图形表示。显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0042] 附图7是对于在Romana 2中接受阿拉莫林和安慰剂(PBO)的患者,在ITT群体中就距离基线的中值变化而言主要效力结果(瘦体质量)的图形表示。显示的数据仅是观察到的值(即,对于缺失的数据没有建模或归因)。

[0043] 附图8A-B是通过FAACT厌食/恶病质子评分和SEA评分中的变化来度量的与恶病质相关的患者症状和关注的图形表示,具体地,在Romana 2中接受阿拉莫林和安慰剂的患者中的MITT群体中每次就诊的距离基线的变化的治疗比较。显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0044] 附图9A-B是通过FACIT-F疲劳子评分和SEF评分中的变化来度量的与疲劳相关的患者症状和关注的图形表示,具体地,在Romana 2中接受阿拉莫林和安慰剂的患者中的MITT群体中每次就诊的距离基线的变化的治疗比较。显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0045] 附图10A-D是在Romana 2中MITT患者的特定子群体中12周研究期内FACIT-F评估的疲劳功能区的结果的图形表示。显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0046] 附图11是在研究过程中MITT群体的体重方面距离基线的变化的图形表示,以及所述变化的统计显著性(p-值)。

[0047] 附图12A-B是描述了在Romana 1(12A)和Romana 2(12B)中,对于癌症患者的总体质量、瘦体质量、脂肪质量和骨质量(距离基线的中值变化),在两个独立的盲目安慰剂对照试验中,每天施用100mg阿拉莫林连续12周对比安慰剂的效果的柱形图。

[0048] 附图13A和13B分别显示了在Romana 1和2中,在FAACT的独立问题,早期饱腹感方面随时间的距离基线的变化。

[0049] 详细说明

[0050] 术语的定义和使用

[0051] 在整个本申请中,引用了各种出版物。这些出版物的全部的公开内容通过引用并入本申请中,以更充分地描述其所涉及领域的技术状态。对于参考文献所依赖的语句中所讨论的、参考文献中含有的材料,所公开的参考文献也通过独立地和具体地引用来合并到本文中。

[0052] 当本文使用单数形式“一”、“一个”、“该”或类似术语时,将理解为它们包括复数的对象,除非上下文清楚地另外指示。因而,例如,提及“烃”包括两种或更多种这样的烃等的混合物。本文使用的术语“或”或类似用语意思是特定列表的任何一个成员,还包括该列表的成员的任何组合。

[0053] 当在本文中使用时,术语“约”或“ca.”将补偿制药工业中允许的和药物产品固有的变异性,例如由于制造变化和时间诱导的产物降解而导致的产品强度和生物利用度方面的差异。该术语允许任何变异性,所述变异性在药物学实践中将容许所评估的产品被认为是药理学上等量的或生物学等价的,或者如果上下文需要,及于要求权利的产品的所述强度。要理解的是,该文件中表示的所有数值都可以以“约”为前缀。

[0054] 在本说明书的整个说明和权利要求书中,词语“包括(comprise)”和该词语的变体,例如“包括(comprising)”和“包括(comprises)”是指“包括但不限于”,并不意图排除例如其他添加物、组分、整体或步骤。

[0055] 当可以使用值的范围来描述特定方案时,要理解的是,该范围可以通过选择性地组合算术上可能的说明书中描述的变量的下端中的任何一个与说明书中描述的变量的上端中的任何一个来定义。

[0056] 在整个本申请中,只要参考目前在科学界接受和应用的测试或方法来给出标准时,所述标准将被理解为按照2014年7月1日的公开文献中报道的测试或方法来评估。

[0057] 在文本中使用时,术语“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指旨在治愈、改善、稳定或预防疾病、病理状况或失调的患者的医学管理。该术语包括主动治疗,即专门针对改善疾病、病理状况或失调的治疗,还包括病因治疗,即针对去除相关疾病、病理状况或失调的病因的治疗。此外,该术语包括姑息治疗,即旨在缓解症状而不是治愈疾病、病理状况或失调的治疗;预防性治疗,即旨在最小化或部分或完全抑制相关疾病、病理状况或失调发展的治疗;和支持性治疗,即用于补充针对改善相关疾病、病理状况或失调的另一种具体疗法的治疗。

[0058] 如本文使用的,术语“显著地”是指统计显著性的水平。统计学显著性的水平可以是,例如,至少 $p < 0.05$ 、至少 $p < 0.01$ 、至少 $p < 0.005$ 或至少 $p < 0.001$ 。除非另作说明,在叙述时统计显著性的水平是 $p < 0.05$ 。当在此表达或认定可测量结果或效果时,要理解的是,所述结果或效果优选地基于其相对于基线的统计学显著性来评估。以同样的方式,当本文描述治疗时,要理解的是,治疗优选地显示效力达到统计显著性的程度。

[0059] 如本文使用的,“治疗有效量”是指足以引发期望的生物反应的数量。治疗有效量或剂量将取决于患者的年龄、性别和体重,以及患者的当前医学状况。除本文公开的之外,技术人员将能够根据这些和其他因素来确定适当的剂量。

[0060] “药学上可接受的”是指在制备药物组合物方面是有用的,其通常是安全的,无毒的,既不是生物学上,也不是其它方面的不合需要的,并且包括兽医用途以及人类药物用途可接受的。“药学上可接受的盐”是指如上文定义的药学上可接受的盐,并且其拥有期望的药理学活性。

[0061] 当没有提及活性成分的游离碱或盐的情况下给出活性成分的重量时,要理解的是,重量可以指游离碱的重量或整个盐的重量。

[0062] 可以通过本发明的任何主要实施方式或子实施方式中的各种方法来定义“恶病质”。特别地,可以使用以下定义:

[0063] • 特征在于厌食、早期饱腹感、体重减轻、肌肉消耗,贫血和水肿中的一种或组合的临床综合征,但优选通过3种、4种、5种或所有这些状况来定义。

[0064] • 过去6个月中体重减轻大于或等于5%,和/或体质量指数小于 20kg/m^2 。

[0065] • 过去3个月或6个月体重减轻大于2%, $\text{BMI} < 20$

[0066] • 过去3个月或6个月体重减轻 $> 2\%$,四肢骨骼肌指数与肌肉减少一致(男性 $< 7.26\text{kg/m}^2$;女性 $< 5.45\text{kg/m}^2$)

[0067] • 一种多因素综合症,其特征位于严重的体重、脂肪和肌肉损失以及由于潜在的疾病导致的蛋白质分解代谢提高。

[0068] 早期饱腹感是指患者在吃饭时提早体验饱满或饱腹感的倾向。

[0069] 疲劳一般定义为疲倦、疲惫或缺少能量的感觉。也可以根据各种评估或自我评价的患者评分来定义疲劳,包括被设计以分级疲倦、疲惫或缺少能量的感觉的提问。具体的评估包括FACIT-F,其含有27项目的癌症治疗的功能评估—一般的(FACT-G)和疲劳子量表(本文也称为“疲劳功能区”),由十三个问题组成,其可以评分为0-4并衡量患者的疲劳知觉和贫血相关的关注。FACIT-F和FACT-G问卷描述于:The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System:properties,applications,and interpretation by Webster,K,Cella,D,and Yost,K,Health and Quality of Life Outcomes,volume 1,published 2003;Manir,Indian J Palliat Care.2012May-Aug;18(2):109-116;以及Minton O,Stone P.A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue(CRF) Ann Oncol.2009;20:17-25。在治疗过程期间患者评分的提高表明疲劳的改善。

[0070] 根据Manir等人报道的,FACIT-F评分是用于评估癌症治疗相关疲劳的生活质量评估工具。Cella DF.Manual of the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) scales.Version 4.Evanston,Ill:Evanston Northwestern

Healthcare.1997。它具有良好的测试-重测试可靠性(r从0.82到0.92),并且对随时间的变化敏感。它还显示了具有收敛和辨别有效性。Cella DF.Manual of the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) scales.Version 4.Evanston, Ill: Evanston Northwestern Healthcare.1997;Yellen SB,Cella DF,Webster K,Blendowski C,Kaplan E.Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system.J Pain Symptom Manage.1997;13:63-74.[PubMed:9095563];Cella DF,Bonomi AE,Leslie WT,Von Roenn J,Tchekmeydian NS.Quality of life and nutritional wellbeing, Measurements and relationship.Oncology.1993;79(suppl):105-11。

[0071] FACIT-F (版本4) 是一40项目的自我报告工具。它包括核心的癌症治疗的功能评估—一般 (FACT-G) 量表,有27个项目和一个13项目的额外的关注子量表(疲劳)。FACT-G项目分为四个子量表项目:(a) 身体健康(PWB) (7项), (b) 社会/家庭安乐(SWB) (7项), (c) 情绪安乐(EWB) (6项) 和 (d) 功能健康(FWB) (7项)。FACIT-F评分使用从“0”(完全没有)到“4”(非常)的5分Likert型评分。

[0072] 在每个专门功能区和FACT-G评分(包括PWB、SWB、EWB和FWB的总和评分)中获得分数。通过向FACT-G添加额外的关注评分(疲劳)来获得总FACIT评分。通过从“4”减去反应来反转负状态的项目。在反转适当的项目之后,将所有子量表项目总和为总数,其是子量表评分。对于所有的FACIT量表和症状指数,评分越高,健康相关的生活质量(HRQoL)越好。对于缺失和未回答的项目,子量表评分根据FACIT-F评分的实施指南手册来按比例分配。这通常使用以下公式来进行:

[0073] 按比例分配的子量表评分=[项目评分的总和]×[子量表中项目的N]÷[回答了的项目的N]。

[0074] 在存在缺失数据时,只要回答了超过50%的项目(例如,7个项目最少4个,6个项目的4个,等),这种方式的按比例分配的子量表评分是可接受的。然后作为无加权的子量表评分的总和来计算总评分。FACT量表被认为是患者生活质量的可接受的指标,只要总体项目响应率大于80%(例如,27个FACT-G项目至少22个完成)。

[0075] 每个测量点的疲劳发病率通过选择FACIT-F (其他关注项目) 中<34的截断评分来确定。Minton O,Stone P.A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue(CRF) Ann Oncol.2009;20:17-25.[PubMed:18678767]

[0076] 疲劳子量表的四问题子集合,称为疲劳的简化评估(SEF),也用于确定患者是否患有疲劳,也从0-4分级,问题具体针对过于疲倦不能吃东西、感觉全身疲劳或虚弱、以及被迫卧床。在治疗过程中患者的评分的提高,优选地距离基线至少约1.0、.25、1.50、1.75或2.0点,表明疲劳的改善。

[0077] FACT-G包括4个功能区:身体健康(PWB,七项)、社会/家庭安乐(SWB,七项)、情绪安乐(EWB,六项)和功能健康(FWB,七项),其可以评分为0-4。PWB问题涉及能量水平、恶心、疼痛、副作用问题以及难受。SWB问题涉及来自朋友、家庭和患者配偶的社会和情绪支持。EWB问题涉及悲伤、绝望和神经紧张的感觉,以及关于死亡和恶化的状况的关注。FWB问题涉及工作和享受生活的能力、睡眠的能力、以及总体生活质量。

[0078] 提高生存时间是指提高患者的寿命。

[0079] FAACT是指厌食恶病质治疗的功能评估 (FAACT) 问卷。FAACT问卷描述于:Quality of Life and Nutrition in the Patient with Cancer by Small,W,Carrara,R., Danford,L,Logemann,J,and Cella,D,ACCC' s“Integrating Nutrition Into Your Cancer Program,pages 13-14,published March/April 2002。厌食/恶病质功能区中的FAACT是指以下系列的十二个问题,其衡量患者与食欲、食物消耗、体重增加/损失、呕吐、胃痛相关的知觉和关注,其可以评分为0-4。

[0080] FAACT厌食/恶病质功能区的评分18、19、20、21、22、23、24或25或更高表明患者患有厌食和/或恶病质;在治疗的过程中患者的评分从基线

[0081]

其他关注	完全 没有	一点	有一 些	相当 多	非常 多
我有好的食欲	0	1	2	3	4
我吃的数量足够满足我的需求	0	1	2	3	4
我担心我的体重	0	1	2	3	4
大多数食物味道对我来说不愉快	0	1	2	3	4
我担心我看起来有多瘦	0	1	2	3	4
一旦我尝试吃饭,我对食物的兴趣降低	0	1	2	3	4
我吃丰富或“油腻”的食物有困难	0	1	2	3	4
我的家人或朋友劝我吃饭	0	1	2	3	4
我一直呕吐	0	1	2	3	4
当我吃饭的时候,我似乎很快就饱	0	1	2	3	4
我的胃部疼痛	0	1	2	3	4
我的整体健康状况正在改善	0	1	2	3	4

[0082] 提高,优选的2、3、4、5或更多,表明恶病质的改善。FAACT的四问题子集合,称为食欲的简化评估 (SEA),也用于衡量食欲/进食,将问题分级为0-4,问题具体针对食欲、食物消耗足够、吃饭的他人压力、早期饱腹感的感觉、或在开始吃饭之后很快就饱。在治疗过程中患者的评分的提高,优选地距离基线至少约1.0、1.25、1.50、1.75或2.0点,表明食欲的改善。

[0083] FAACT总分是指患者的FACT-G评分加上他的FAAT厌食/恶病质量表的评分。FAACT总分21、22、23、24、25或26或更高表明患者患有恶病质;在治疗的过程中患者的评分从基线提高,优选的2、3、4、5或更多,表明恶病质的改善。

[0084] FAACT试验结果指数 (TOI) 是指患者的FACT-G的PWB和FWB子部分的评分加上他的FAAT厌食/恶病质量表的评分。大于16、18、20、22或24表明患者患有恶病质;在治疗的过程中患者的评分从基线提高,优选的3、4、5或更多,表明恶病质的改善。

[0085] FACIT-F总分是指患者的FACT-G评分加上他的FACIT-F的疲劳量表的评分。16、18、20、22或24或更高的FACIT-F总分表明患者患有疲劳;在治疗的过程中患者的评分从基线提高,优选的3、4、5或更多,表明疲劳的改善。

[0086] FACIT-F TOI是指患者在FACT-G的PWB和FWB子部分上的评分加上他在FACIT-F的

疲劳子量表上的评分。16、18、20、22或24或更高的FACIT-F TOI表明患者患有疲劳；在治疗的过程中患者的评分从基线提高，优选的3、4、5或更多，表明疲劳的改善。

[0087] III期非小细胞肺癌包括美国国立卫生研究院国家癌症研究所定义的IIIA和IIIB期。IV期NSCLC也由美国国立卫生研究院国家癌症研究所定义。分级NSCLC的标准可以在National Comprehensive Cancer Network.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Non-small cell lung cancer.Version 2.2013找到。可从http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf获得。2013年9月24日访问。

[0088] ECOG (东部合作肿瘤小组) 状态是指医生和研究人员使用的量表和指标，以评估患者的疾病进展情况，以及评估疾病如何影响患者的日常生活能力，并确定合适的治疗和预后。

[0089]

ECOG 表现状态 *	
等级	ECOG
0	充分活跃，能够不受限制地进行所有疾病前的表现
1	除了步行之外身体剧烈活动受限，能进行轻度或静坐性质的工作，例如，轻工作、办公室工作
2	能走动并能全部自我照料，但不能进行任何工作活动。起床并超过约 50%的清醒时间
3	仅能有限的自我照料，受限床或椅超过 50%的清醒时间
4	完全失能。不能进行任何自我照料。完全限于床或椅子。
5	死亡

[0090] *Oken,M.M.,Creech,R.H.,Tormey,D.C.,Horton,J.,Davis,T.E.,McFadden,E.T.,Carbone,P.P.:Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group.Am J ClinOncol 5:649-555,1982.

[0091] 讨论

[0092] 如上所述，发明人开发了利用阿拉莫林治疗与癌症恶病质相关的失调和状况的几种方法。在第一个主要实施方式中，本发明提供了一种通过提高人类癌症患者的瘦体质量治疗所述患者的恶病质的方法，包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的时间。

[0093] 在第二个主要实施方式中，本发明提供了一种通过提高人类癌症患者的瘦体质量，治疗所述患者的恶病质的方法，所述人类癌症患者患有不可切除的III或IV期非小细胞肺癌和恶病质，所述恶病质由过去6个月大于或等于5%的体重减轻或体质量指数小于20kg/m²来定义，包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的时间。

[0094] 在第三个主要实施方式中，本发明提供了一种治疗人类癌症患者中由癌症恶病质引起的早期饱腹感的方法，包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的时

间。

[0095] 在第四个主要实施方式中,本发明提供了一种治疗人类癌症患者中由癌症恶病质引起的疲劳的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的的时间。所述疲劳可以来自多种来源,包括抑郁症、贫血、肌肉减少症、厌食、呕吐相关的营养不良、化学毒性、鸦片样物质使用、或睡眠紊乱,或上述状况的任何组合。

[0096] 在第五个主要实施方式中,本发明提供了一种提高终末期癌症患者的生存时间的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的的时间。

[0097] 在第六个主要实施方式中,本发明提供了一种改善人类癌症患者的厌食/恶病质功能区中FAACT测量的生活质量的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的的时间。

[0098] 在第七个主要实施方式中,本发明提供了一种提高患有癌症恶病质的人类患者的总体质量、瘦体质量和脂肪质量的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的的时间。所述方法优选地在过去三个月或六个月损失了总体质量、瘦体质量以及脂肪质量的患者中进行。所述患者可以损失了超过1%、2%、3%、4%或甚至5%的总体质量、瘦体质量和脂肪质量,按百分比的任何组合,但最优选的在过去六个月损失超过2%的总体质量、瘦体质量和脂肪质量。

[0099] 在第八个主要实施方式中,本发明提供了一种改善人类癌症患者的生活质量的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的阿拉莫林持续治疗有效的的时间,其中所述生活质量改善通过以下来测量:

[0100] • FAACT (总评分或TOI);

[0101] • SEA评分;

[0102] • SEF评分;

[0103] • FACIT-G (总评分或TOI);或

[0104] • FACIT-F (总评分或TOI)。

[0105] 在上述主要实施方式的任一个中,所述施用优选地是口服,所述药物优选地每天施用一次。

[0106] 在上述主要实施方式的任一个中,在各种子实施方式中,所述患者在过去三个月、六个月或十二个月患有:

[0107] • 厌食、早期饱腹感、体重减轻、肌肉消耗、贫血或水肿,或3种、4种、5种或所有这些状况;

[0108] • 体重减轻大于或等于5%和/或体质量指数小于 $20\text{kg}/\text{m}^2$;

[0109] • 体重减轻大于2%、3%、4%或5%, $\text{BMI}<20$;

[0110] • 大于2%、3%、4%或5%的体重、脂肪和肌肉减轻, $\text{BMI}<20$;

[0111] • 体重减轻大于2%、3%、4%或5%,四肢骨骼肌指数与肌肉减少症一致(男性 $<7.26\text{kg}/\text{m}^2$;女性 $<5.45\text{kg}/\text{m}^2$);

[0112] • 大于2%、3%、4%或5%的体重、脂肪和肌肉减轻,以及提高的蛋白质分解代谢;

[0113] • FAACT、FACIT-F、FACT-G、SEF、FAACT的厌食/恶病质功能区、FAACT-TOI、FACIT-F TOI或FACT-G TOI中3、4或5点的降低。

[0114] 前述主要实施方案的任一个可以在任何类型的癌症中进行,但是每种方法优选在

通常与癌症恶病质相关的类型的癌症中实施。相关癌症的非限制性实例包括,例如,乳腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、转移细胞癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))、肾脏癌症、甲状腺癌和其他引起甲状旁腺机能亢进的癌症、腺癌、白血病(例如,慢性粒细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病)、淋巴瘤(例如B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤)、头颈癌、食道癌、胃癌、结肠癌、肠癌、结肠直肠癌、直肠癌、胰腺癌、肝癌、胆管癌、胆囊癌、卵巢癌、子宫内膜癌、阴道癌、子宫颈癌、膀胱癌、成神经细胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、恶性黑色素瘤、扁平细胞癌、骨癌、包括原发骨癌(例如,骨肉瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、黏质瘤、巨细胞瘤和脊索瘤)和继发的(转移性的)骨癌、软组织肉瘤、基底细胞癌、血管肉瘤、血管内皮瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、骨源性肉瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮细胞肉瘤、滑膜瘤、睾丸癌、子宫癌、胃肠癌症、间皮瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、waldenstrom's巨球蛋白血症、乳头状腺癌、囊腺癌、支气管癌、恶性合胞体瘤、精原细胞瘤、胚胎瘤、肾母细胞瘤(Wilms' tumor)、上皮癌、胶质瘤、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、寡枝神经胶质细胞瘤、脑膜瘤、成视网膜细胞瘤、髓样癌、胸腺瘤、肉瘤,等等。在优选的实施方式中,所述癌症是非小细胞肺癌(NSCLC),更优选的,不可切除的III或IV期NSCLC。

[0115] 在任何上述主要实施方式中,患者可以接受或不接受化学治疗。化学治疗剂的非限制性实例包括抗代谢物,例如嘧啶类似物(例如,5-氟尿嘧啶[5-FU]、氟尿苷、卡培他滨、吉西他滨和阿糖胞苷)和嘌呤类似物、叶酸拮抗剂和相关的抑制物(例如,巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯脱氧腺嘌呤(克拉屈滨));包括天然产物如长春花生物碱(例如长春花碱、长春新碱和长春瑞滨)的抗增殖/抗有丝分裂剂,微管破坏剂如紫杉烷类(如紫杉醇、多西紫杉醇)、长春新碱,长春花碱,诺考达唑,埃坡霉素和诺维本,表鬼臼毒素(例如,依托泊苷、替尼泊苷),DNA损伤剂(例如,放线菌素、安吡啶、蒽环类、博来霉素、白消安、喜树碱、卡铂、苯丁酸氮芥、顺铂、奈达铂、环磷酰胺,细胞毒素、更生霉素、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、阿柔比星、嘌呤菌素、六甲基三聚氰胺奥沙利铂、异环磷酰胺、美罗法兰、merchlorehtamine、丝裂霉素、米托蒽醌、亚硝基脲、尼莫司汀、雷莫司汀、雌莫司汀、普卡霉素、丙卡巴肼、紫杉醇、泰索帝、替尼泊苷、三亚乙基硫代磷酰胺和依托泊苷(VP16));抗生素(例如,放线菌素(放线菌素D)、柔红霉素、多柔比星(亚德里亚霉素)、伊达比星、蒽环类、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素(光辉霉素)、满霉素、培洛霉素、丝裂霉素(例如,丝裂霉素C)、放线菌素(例如,放线菌素D)、净司他丁斯酯);酶(例如,L-天冬酰胺酶);新制癌菌素;抗血小板试剂;抗增殖/抗有丝分裂烷化剂,例如氮芥(例如,氮芥、环磷酰胺和类似物、咪唑甲酰胺、米尔法兰、苯丁酸氮芥、氮芥-N-氧化物盐酸盐、异环磷酰胺),乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如,六甲基三聚氰胺,噻替派,卡巴醌,三亚乙基硫代磷酰胺),烷基磺酸盐类(例如白消安,异硫代磺酰胺),亚硝基脲(例如,卡莫司汀(BCNU)和类似物,链脲霉素),苦参达卡巴嗪(trazenes-dacarbazine,DTIC);环氧化物型化合物(例如二溴甘露醇);抗增殖/抗有丝分裂的抗代谢物,如叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤);铂配位络合物(例如,顺铂,卡铂,奥沙利铂),丙卡巴肼,羟基脲,米托坦,氨基丁二酰亚胺;激素、激素类似物(例如,雌激素、他莫昔芬、戈舍瑞林、比卡鲁胺、尼鲁替胺)和芳香酶抑制剂(例如来曲唑,阿那曲唑);抗凝血剂(例如,肝素、合成的肝素盐和其他凝血酶抑制物);纤维蛋白溶解剂(例如,组织纤溶酶原激活

物、链激酶和尿激酶)、阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹定、氯吡格雷、阿昔单抗;抗迁移剂;抗分泌剂(例如,breveldin);免疫抑制物(例如,环孢霉素、他克莫司(FK-506)、西罗莫司(雷帕霉素)、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯);抗血管生成化合物(例如,TNP-470、染料木素、贝伐单抗)和生长因子抑制物(例如,成纤维细胞生长因子(FGF)抑制物);血管紧张素受体阻断剂;一氧化氮供体;反义寡核苷酸;抗体(例如,曲妥珠单抗);细胞周期抑制物和分化诱导物(例如,维甲酸);mTOR抑制物、拓扑异构酶抑制物(例如,多柔比星(亚德里亚霉素)、安吡啶、喜树碱、柔红霉素、放线菌素、eniposide、表柔比星、依托泊苷、伊达比星、米托蒽醌、托泊替康、伊立替康);生长因子信号转导激酶抑制物;线粒体功能障碍诱导物;染色质破坏物;索布佐生;维甲酸;喷司他丁;氟他胺;porphimernatrium;法倔唑;丙卡巴肼;醋葡萄糖内酯和米托蒽醌。

[0116] 在上述主要实施方式的任一个中,取决于受试者的健康、期望的反应、剂型和施用途径,阿拉莫林的治疗有效量可以在适合的剂量范围内变化。在优选的子实施方式中,治疗有效量是约10到约500mg/天阿拉莫林,优选的25到300mg/天,更优选的50到150mg/天。在再更优选的实施方式中,所述剂量作为每天一次的单次施用来施用,优选的在当天的第一餐之前。

[0117] 在上述主要实施方式的任一个中,阿拉莫林的治疗有效量优选地有效提高所述患者的瘦体质量,或提高所述患者的总体质量和瘦体质量,或提高所述患者的总体重、瘦体质量和脂肪质量。

[0118] 上述主要实施方式的任一个的特别令人惊讶的方面是癌症患者中观察到的效果的持续性,其反映在施用的治疗有效时间方面。这种持续性可以在具有任何ECOG评分的患者中观察到,包括大于约2.0、2.5、3、3.5或4的ECOG评分。在上述实施方式的任一个中,治疗有效时间优选地是十二周。在可选择的实施方式中,治疗有效时间是3、6、9、12、13、15、18、21或24周,或这些端点定义的任何范围,例如,13到24周。当给出特定的时间期时,要理解的是,阿拉莫林可以施用持续更长的时间期,只要在给定的时期内观察到需要的反应。进一步要理解的是,对治疗的反应可以在处方的时期之外观察到。即,施用12周包括施用至少12周,治疗12周意味着治疗至少12周。

[0119] 上述主要实施方式的任一个中的治疗效果可以与IGF-1水平和/或IGFBP-3水平相关或不相关。在上述方法的任一个的一个实施方式中,治疗效果不与IGF-1水平的提高相关。在另一个实施方式中,治疗效果不与IGFBP-3水平的提高相关。

[0120] 上述主要实施方式的任一个可以根据患者的ECOG状态来进行。因而,例如,任何实施方式可以在具有2、2.5、3、4或更高,即2到4、或2、3或4的ECOG量表的表现状态的患者中进行。

[0121] 上述主要实施方式的任一个也可以根据年龄来进行。因而,例如,上述方法的任一个可以在大于50、55、60、65或70岁的个体中进行。在一个特定的实施方式中,本发明在50到90岁的患者群体中进行,在一个实施方式中所述患者患有肺癌。

[0122] 上述主要实施方式的任一个可以进一步根据BMI状态来划分。因而,例如,上述方法的任一个可以在BMI小于22、20、19、18.5或甚至18的个体中进行。做为选择,上述实施方式的任一个可以在BMI大于14、16、18或20的个体中进行。

[0123] 上述实施方式的任一个也可以根据其他参数来限制。因而,在上述主要实施方式

的任一个中,癌症可以通过鳞状肿瘤组织学来定义。在上述主要实施方式的任一个中,患者的癌症可以或可以不具有转移。在上述主要实施方式的任一个中,患者可以或可以不在接受化学治疗和/或放射治疗。在上述主要实施方式的任一个中,所述患者可以或可以不在接受鸦片样物质。

[0124] 剂型/施用途径

[0125] 可以进一步提供用于预防和/或治疗受试者的药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐或加成物,以及一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

[0126] “药学上可接受的”赋形剂是一种不是生物学上或其他方面不希望的赋形剂,即,该材料可以施用给受试者而不引起不希望的生物学效应,或不与药物组合物中所含有的药物组合物的任何其他成分以有害的方式相互作用。可以选择载体以最小化活性成分的任何降解,以及最小化受试者中的任何不良副作用,这将是本领域技术人员公知的。载体可以是固体、液体或两者。

[0127] 公开的化合物可以通过任何合适的途径,优选的以适应于这样的途径的药物组合物的形式,以及以用于预期的治疗或预防的有效剂量来施用。例如,活性化合物和组合物可以口服地、直肠地、胃肠外地、眼地、吸入地或表面地施用。特别地,施用可以是表皮的、吸入的、灌肠的、结膜的、眼滴的、耳滴的、齿槽的、鼻部的、鼻内的、阴道的、阴道内的、经阴道的、眼的、眼内的、经眼的、肠内的、口的、口内的、经口的、肠的、直肠的、直肠内的、穿直肠的、注射剂、输注、静脉内的、动脉内的、肌肉内的、脑内的、心室内的、侧脑室内的、心内的、皮下的、骨内的、真皮内的、鞘内的、腹膜内的、膀胱内的、海绵体内的、髓内的、眼内的、颅内的、穿表皮的、穿粘膜的、经鼻的、吸入的、脑池内的、硬膜外的(epidural)、硬膜外的(peridural)、玻璃体内、等等。

实施例

[0128] 进行以下两项研究来评估患有NSCLC的患者中阿拉莫林对LBM的作用,以及测定它对体重、关于恶病质和疲劳的患者关注以及总体生存的影响。已经进行了努力来确保数字(例如,数量、温度,等)的精确性,但是应当考虑某些误差和偏差。提出以下实施例来为普通技术人员提供完整的公开以及如何制造和评估本文要求权利的方法的描述,意图是本发明的纯粹示范,而不意图限制发明人认定的他们的发明的范围。

[0129] 实施例1阿拉莫林HCl治疗非小细胞肺癌-恶病质(NSCLC-C):随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期研究,来评估阿拉莫林HCl在患有NSCLC-C的患者中的安全性和效力(Romana 1)

[0130] Romana 1研究的关键特征如下:

[0131] • 设计:随机、双盲、安慰剂对照、多中心、3期研究,来评估阿拉莫林HCl(阿拉莫林)在患有NSCLC-恶病质的患者(59个位置;15个国家)中的安全性和效力

[0132] • 主要终点:DXA的瘦体质量(LBM)

[0133] • 次要终点:

[0134] • 关键:汇总的整体生存,厌食/恶病质子功能区、疲劳子功能区、简化的食欲评估(SEA)、简化的疲劳评估(SEF)

[0135] • 其他：体重、研究特异性的总体生存、FAACT/FACIT-F结果指数 (TOI) 和总评分，其他LBM分析

[0136] • 爆发性终点：饥饿评估量表 (HAS)、Karnofsky (KPS)、响应者分析；90名患者中的群体药物动力学 (PK)

[0137] • 研究群体：晚期NSCLC (不可切除的III或IV期) 和恶病质 (6个月内 $\geq 5\%$ 体重，或筛选BMI $<20\text{kg}/\text{m}^2$)

[0138] • 样本大小：484名患者；随机化比例2:1 (阿拉莫林：安慰剂)

[0139] • 给药：安慰剂或100mg阿拉莫林持续12周

[0140] • 安全性评估：有害事件 (AE)、labs、vitals、ECGs

[0141] 附图1是主要效力研究 (瘦体质量) 的结果的图形表示，特别是在ITT群体中距离基线的中值变化。画面A描述了在12周研究期内接受安慰剂 (PBO) 和阿拉莫林的患者中LBM的变化。相对于接受安慰剂的患者，接受阿拉莫林的患者显示了LBM的更高的提高。

[0142] 表1. 在瘦体质量-ITT群体中12周内距离基线的变化分析。

	瘦体质量	
	安慰剂 (N=161)	100 mg 阿拉莫林 (N=323)
[0143] N*	158	316
中值	-0.44	1.10
95% CI	(-0.88, 0.20)	(0.76, 1.42)
中值	1.54	
P-值**	<0.0001	

[0144] *样本大小考虑了由于缺少基线值和/或缺少死亡日期而排除的人。

[0145] **P值获自Wilcoxon秩和检验，考虑了缺失的基线后值 (post-baseline values) (即，归因)，从而更低的排名表示更坏的结果。通过在第6周和第12周估算值的LBM中的距离基线的平均变化，以及还通过生存日期来确定排名顺序。

[0146] 如以上表1中显示的，对于LBM，存在偏向阿拉莫林的统计学上显著的 (基于未调整的p值) 效果。在除了年龄 >65 岁、BMI <18.5 、ECOG 2和女性之外的所有子群体中是确实的，这可能是由于这些子群体中小的样本大小。

[0147] 在MITT群体中测量关键次要终点，结果的概述如下。这些结果进一步解释和证明了以下附图和表格。

[0148] 就健康相关的生活质量测量 (HR-QoL) 而言，来自FAACT评估的厌食/恶病质功能区的结果显示，在与这些问题相关的患者关注中，阿拉莫林提供了统计学上显著的和临床上有意义的改善。阿拉莫林组中的患者还在SEA评估方面具有统计学上显著的和临床上有意义的改善，所述SEA评估集中于早期饱腹感的感觉、食欲、食物消耗、吃饭的他人压力。HR-QoL评估与疲劳、疲倦和虚弱相关，按照FACIT-F的疲劳功能区测量的，在第9周和第12周显示了统计学上显著的改善。使用阿拉莫林治疗，某些子群体显示了FACIT-F评估中的改善趋势。存在SEF评估中的总体改善趋势，SEF评估集中于疲劳感和普遍性虚弱。某些子群体中的患者还具有关于SEF评估的改善趋势。

[0149] 附图2A-B是通过FAACT厌食/恶病质子评分和SEA评分测量的与恶病质相关的患者

症状和关注的图形表示,具体地,在MITT群体中每次就诊距离基线的变化的治疗比较。画面A显示了12周研究期间MITT群体中FAACT的厌食/恶病质功能区的结果,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果中任何差异的统计学显著性(p值)。在与恶病质关注相关的QoL中,阿拉莫林组的患者显示了统计学上显著的和临床上有意义的改善。画面B显示了12周研究期间MITT群体中FAACT的SEA评分的结果,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果中任何差异的统计学显著性(p值)。在SEA测量的QoL关注中,阿拉莫林组的患者显示了统计学上显著的和临床上有意义的改善,例如,一般食欲的改善和消费足够数量的食物,以及早期饱腹感和吃饭的他人压力的降低。结果还在以下的表2中呈现。显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0150] 表2. 在12周内与厌食/恶病质相关的患者症状和关注的距离基线变化的分析-MITT群体。

[0151]

	厌食/恶病质功能区		SEA评分	
	安慰剂 (N=141)	100 mg阿拉莫林 (N=284)	安慰剂 (N=141)	100 mg阿拉莫林 (N=284)
N	141	282	140	281
平均LS (SE)	1.92 (0.805)	4.12 (0.752)	0.92 (0.339)	1.57 (0.317)
治疗差异 (阿拉莫林 vs. 安慰剂)				
平均LS(SE)	2.21 (0.617)		0.65 (0.262)	
95% CI	(0.99, 3.42)		(0.14, 1.16)	
P-值	0.0004		0.0134	

[0152] *注意,估计的重要性差异对于厌食/恶病质功能区是~3点,对于SEA评分是~1点,两者都符合阿拉莫林治疗。

[0153] 附图3A-B是通过FACIT-F疲劳子评分和SEF评分测量的与疲劳相关的患者症状和关注的图形表示,具体地,在MITT群体中每次就诊距离基线的变化的治疗比较。画面A代表12周研究期间MITT患者中FACIT-F评估的疲劳功能区的结果,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果中任何差异的统计学显著性。这个画面中可以看出的是,相比安慰剂的患者,在阿拉莫林患者中在第9和12周时在评估中存在统计学上显著的改善。接受阿拉莫林的目标子群体显示了在他们的疲劳水平方面的改善趋势。画面B代表12周研究期间MITT患者中FACIT-F评估的SEF评分的结果,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果中任何差异的统计学显著性。在此,就更低的疲劳、更低的总体虚弱感以及在床上花费的更少时间而言,在阿拉莫林患者中存在总体上的小的改善趋势;子群体也显示了这些改善趋势。结果还在下文的表3中呈现,对于子群体的具体发现也在下文呈现。附图3A-B中显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0154] 表3. 在12周内在MITT群体中与疲劳分析相关的患者症状和关注的距离基线的变化。

[0155]

	<u>疲劳功能区</u>		<u>SEF评分</u>	
	安慰剂 (N=141)	100 mg阿拉莫林 (N=284)	安慰剂 (N=141)	100 mg阿拉莫林 (N=284)
N	141	282	139	280
平均LS(SE)	-1.91 (0.933)	0.26 (0.886)	-0.23 (0.325)	0.11 (0.309)
治疗差异 (阿拉莫林 vs. 安慰剂)				
平均LS (SE)	1.45 (0.752)		0.33 (0.265)	
95% CI	(-0.02, 2.93)		(-0.19, 0.85)	
P-值	0.0537		0.2098	

[0156] 在MITT群体中FACIT-F的疲劳功能区中距离基线变化的上述数据的子群体分析显示了子群体中的改善趋势。具体趋势包括以下子群体。在年龄65岁和更低年龄、伴随鸦片样物质使用和ECOG为2 (在第9和12周) 且BMI<18.5的患者子群体中, 在第3、6周和在第9、12周的改善, 患者显示了统计学上显著的改善。

[0157] 另外, 还观察到以下的子群体趋势: 1) 在不伴随鸦片样物质使用的患者中, 注意到更小的总体改善趋势; 2) 在ECOG为0-1的患者中, 注意到在第3周、第6周、第9-12周安慰剂与阿拉莫林之间缺口的提高; 3) 在BMI>18.5的患者中, 从第3周到第12周, 有较小的改善趋势; 以及4) 在第3-6周在男性中可见一般改善趋势 (在第9周改善是统计学上显著的, 在第12周有边缘变化)。

[0158] 在MITT群体中, 有关简化的疲劳评估 (SEF) 中距离基线变化的上述数据的子群体分析显示了就疲劳和总体虚弱而言在子群体中总体的小的改善趋势。观察到以下的子群体趋势: 1) 伴随鸦片样物质使用显示了小的改善趋势; 和2) BMI<18.5的患者显示了12周内的改善趋势 (在第3周和第6周是统计学上显著的)。

[0159] MITT群体中测量的其他次要终点以及结果包括以下的:

[0160] 体重: 与接受安慰剂的相比, 在阿拉莫林患者中见到统计学上显著的和临床上有意义的改善。

[0161] 其他LBM分析: 在LBM中测量到距离基线的百分比变化, 在整个12周研究中, LBM显示了一致的改善。

[0162] 其他FAACT/FACIT-F分析: 在阿拉莫林患者中, FAACT TOI和总评分显示了对于TOI的统计学上显著的和临床上有意义的改善, 以及总评分的趋势效益。这表明阿拉莫林治疗改善了关于食欲、食物消耗、早期饱腹感和疼痛或呕吐的患者关注。FACIT-F TOI和总评分还显示了阿拉莫林患者中的趋势效益。这样的改善表明, 阿拉莫林治疗改善了与疲劳和虚弱有关的患者关注。总体生存: 研究特异性的总体生存数据待定。

[0163] 附图4是在MITT群体中在体重方面随时间的距离基线变化的图形表示, 包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的结果中的任何差异。在这项研究的过程中, 与安慰剂组中的患者相比, 用阿拉莫林治疗的患者显示了更大的、统计学上显著的体重提高; 该结果在下文的表4中呈现。显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0164] 表4. 12周内中体重变化的分析-MITT群体。

[0165]

距离基线的总体变化	安慰剂 (N=141)	100 mg阿拉莫林 (N=284)
N	141	283
平均LS(SE)	0.14 (0.363)	2.20 (0.326)
治疗差异(阿拉莫林 vs. 安慰剂)		
平均LS (SE)		2.07 (0.325)
95% CI		(1.43, 2.70)
P-值		<0.0001

[0166] 附图5A-B是在MITT群体中在FACCT总分和TOI (总结果指数) 方面距离基线的健康相关的生活质量变化的图形表示。画面A代表12周研究期间MITT患者中FACIT总分评估的结果,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果中任何差异的统计学显著性(p值)。FACCT总分的总体治疗差异是 2.67 ± 1.459 ; $p=0.0673$ 。画面B代表12周研究期间MITT患者中FAACT TOI评估的结果,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果中任何差异的统计学显著性(p值)。FAACT TOI评估的总体治疗差异是 2.86 ± 1.161 ; $p=0.0140$ 。如上所述,FAACT TOI显示了统计学上显著的和临床上有意义的改善,在阿拉莫林患者中存在总评分的趋势效益,表明阿拉莫林治疗改善了食欲、食物消耗、早期饱腹感和疼痛或呕吐的患者关注。显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0167] 附图6A-B是在MITT群体中在FACIT总分和TOI (总结果指数) 方面距离基线的健康相关的生活质量变化的图形表示。画面A代表12周研究期间MITT患者中FACIT总分评估的结果,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果中任何差异的统计学显著性(p值)。FACIT总分的总体治疗差异是 2.07 ± 1.651 ; $p=0.2100$ 。画面B代表12周研究期间MITT患者中FACITTOI评估的结果,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果中任何差异的统计学显著性(p值)。FACIT TOI评估的总体治疗差异是 1.90 ± 1.358 ; $p=0.1615$ 。如上所述,FACIT-F总分和TOI显示了阿拉莫林患者中的趋势效益。这样的改善表明,阿拉莫林治疗改善了与疲劳和虚弱有关的患者关注。显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0168] Romana 1研究产生了关于阿拉莫林治疗的效力的以下总体结论。基线人口分布是平衡的(N=484)。总体上,平均年龄=62岁,男性(76%), ECOG=2(18.6%),转移性(76.4%),之前的重量减轻>10%(39.5%)。在12周中,相对于安慰剂,阿拉莫林显著地提高LBM(距离基线的中值变化为 1.10kg [95%CI 0.76, 1.42]对比 0.44kg [95%CI -0.88, 0.20]; $p<0.0001$)。发现瘦体质量(LBM)的提高是统计学上显著的($p<0.0001$)。

[0169] 就次要效力而言,与安慰剂的患者对比,接受阿拉莫林的患者中体重显著地提高(2.20 ± 0.3 vs. $0.14 \pm 0.4\text{kg}$; $p<0.0001$)。与安慰剂组中的患者相比,对于接受阿拉莫林的患者,FAACT评估试验结果指数(TOI)、测量食欲、早期饱腹感和食物消耗方面的变化的厌食/恶病质功能区和简化的食欲评估(SEA)评分显著地提高,超过了最低重要差异阈值,而总评分显示了趋势效益。在第9周和第12周,FACTI-F评估疲劳功能区是统计学上显著的;简化的疲劳评估(SEF)、TOI和总评分与安慰剂没有统计学上的不同,但是注意到阿拉莫林的一般改善趋势。具体地,关于疲劳和虚弱的患者症状和关注看起来随着时间在阿拉莫林侧

稳定,在安慰剂侧恶化,在第9周 (0.33 ± 0.9 vs. -1.50 ± 1.0 ; $p=0.0331$) 和第12周 (0.48 ± 1.0 vs. -2.10 ± 1.0 ; $p=0.0244$) 在FACIT-F评分方面达到统计学上显著的差异。在整个12周治疗期间,治疗之间的差异没有达到统计显著性 (1.45 ± 0.8 ; $p=0.0537$); 趋势有利于阿拉莫林。对比安慰剂侧,阿拉莫林中12周内FAACT评分显著改善 (FAACT评分 4.12 ± 0.8 vs. 1.92 ± 0.8 ; $p=0.0004$)。

[0170] 特定患者子群体中改善的趋势包括:1) 年龄小于65岁的;2) 伴随鸦片样物质使用;3) 在第9、12周时ECOG为2;和4) BMI <18.5 。

[0171] 总体上,研究显示了阿拉莫林治疗12周是良好耐受的,在患有恶病质的晚期NSCLC患者中,阿拉莫林疗法提高了LBM和体重,同时降低CACS症状/关注。这些提高是高度统计学上显著的,看起来随着更久的暴露而继续提高。除了在第9周和第12周在疲劳症状/关注方面统计学上显著的治疗差异之外,在12周治疗期间阿拉莫林还稳定了与疲劳相关的患者症状/关注。

[0172] 实施例2阿拉莫林HCl治疗非小细胞肺癌-恶病质 (NSCLC-C): 随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期研究,来评估阿拉莫林HCl在患有NSCLC-C的患者中的安全性和效力 (Romana 2)

[0173] Romana 2研究的关键特征如下:

[0174] • 设计:随机、双盲、安慰剂对照、多中心、3期研究,来评估阿拉莫林HCl (阿拉莫林) 在患有NSCLC-恶病质的患者 (59个位置;15个国家) 中的安全性和效力

[0175] • 主要终点:DXA的瘦体质量 (LBM)

[0176] • 次要终点:

[0177] • 关键:汇总的整体生存,厌食/恶病质子功能区、疲劳子功能区、简化的食欲评估 (SEA)、简化的疲劳评估 (SEF)

[0178] • 其他:体重、研究特异性的总体生存、FAACT/FACIT-F结果指数 (TOI) 和总评分,其他LBM分析

[0179] • 爆发性终点:饥饿评估量表 (HAS)、Karnofsky (KPS)、响应者分析;90名患者中的群体药物动力学 (PK)

[0180] • 研究群体:晚期NSCLC (不可切除的III或IV期) 和恶病质 (6个月内 $\geq 5\%$ 体重,或筛选BMI $<20\text{kg/m}^2$)

[0181] • 样本大小:495名患者;随机化比例2:1 (阿拉莫林:安慰剂)

[0182] • 给药:安慰剂或100mg阿拉莫林持续12周

[0183] • 安全性评估:有害事件 (AE)、labs、vitals、ECGs

[0184] 附图7是主要效力研究 (瘦体质量) 的结果的图形表示,特别是对于这些终点在ITT群体中距离基线的中值变化。该附图描述了在12周研究期内接受安慰剂 (PBO) 和阿拉莫林的患者中LBM的变化。相对于接受安慰剂的患者,接受阿拉莫林的患者显示了LBM的更高的提高。这些结果还在以下的表5中呈现。

[0185] 表5. 在瘦体质量方面12周内距离基线的变化分析-ITT群体

	瘦体质量	
	安慰剂 (N=165)	100 mg 阿拉莫林 (N=330)
[0186]	N*	157
	中值	-0.96
	95% CI	-1.27, -0.46
	治疗差异 (阿拉莫林 vs. 安慰剂)	
	中值	1.71
	P-值**	< 0.0001

[0187] *样本大小考虑了由于缺少基线值和/或缺少死亡日期而排除的人。

[0188] **P值获自Wilcoxon秩和检验,考虑了缺失的基线后值(即,归因),从而更低的排名表示更坏的结果。通过在第6周和第12周估算值的LBM中的距离基线的平均变化,以及还通过生存日期来确定排名顺序。

[0189] 如附图7和上文表5所示,阿拉莫林患者显示了在瘦体质量(LBM)方面高度统计学上显著的改善。这对于除BMI ≤ 18.5 的患者之外的所有子群体是确实的(其可能是由于这个子群体的非常小的样本大小)。

[0190] 在MITT群体中测量关键次要终点,结果的概述如下。这些结果在以下的附图和表格中进一步详述。

[0191] 就健康相关的生活质量测量(HR-QoL)而言,来自FAACT评估的厌食/恶病质功能区的结果显示,在与这些问题相关的患者关注中,阿拉莫林提供了统计学上显著的和临床上有意义的改善。阿拉莫林组中的患者还在SEA评估方面具有统计学上显著的和临床上有意义的改善,所述SEA评估集中于早期饱腹感的感觉、食欲、食物消耗、吃饭的他人压力。通过FACIT-F测量的,与疲劳、疲倦和虚弱相关的HR-QoL评估显示了在接受阿拉莫林治疗的特定子群体中的改善趋势,例如,年龄65岁和更小的患者、伴随鸦片样物质使用的患者、ECOG为2的患者,以及BMI < 18.5 的患者。在某些子群体中的患者,特别是伴随鸦片样物质使用的患者和BMI < 18.5 的患者中,还具有与SEF评估有关的改善趋势,SEF评定集中于疲劳感和普遍性虚弱。

[0192] 附图8A-B是通过FAACT厌食/恶病质子评分和SEA评分测量的与恶病质相关的患者症状和关注的图形表示,具体地,在MITT群体中每次就诊时距离基线变化的治疗比较,包括在用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果中任何差异的统计学显著性(p值)。画面A显示了12周研究期间MITT群体中FAACT的厌食/恶病质功能区的结果,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果中任何差异的统计学显著性(p值)。在与恶病质关注相关的QoL中,阿拉莫林组的患者显示了统计学上显著的和临床上有意义的改善。画面B显示了12周研究期间MITT群体中FAACT的SEA评分的结果,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果中任何差异的统计学显著性(p值)。在SEA测量的QoL关注中,阿拉莫林组的患者显示了统计学上显著的和临床上有意义的改善,例如,一般食欲的改善和消费足够数量的食物,以及早期饱腹感和吃饭的他人压力的降低。结果还在下文的表6中呈现。显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0193] 表6. 在HR-QoL评分方面12周内距离基线的变化分析-MITT群体。

[0194]

	厌食/恶病质功能区		SEA 评分	
	安慰剂 (N=136)	100 mg 阿拉莫林 (N=268)	安慰剂 (N=136)	100 mg 阿拉莫林 (N=268)
N	133	266	133	266
平均 LS(SE)	1.34 (1.032)	3.48 (0.944)	0.41 (0.435)	1.08 (0.400)
治疗差异 (阿拉莫林 vs. 安慰剂)				
平均 LS (SE)	2.14 (0.676)		0.66 (0.283)	
95% CI	(0.81, 3.47)		(0.11, 1.22)	
P-值	0.0016		0.0192	

[0195] *注意到,最小重要性差异(MID)对于厌食/恶病质功能区是~3点,对于SEA评分是~1点,两者都分别符合阿拉莫林治疗。

[0196] 附图9A-B是通过FACIT-F疲劳子评分和SEF评分测量的与疲劳相关的患者症状和关注的图形表示,具体地,MITT群体中每次就诊时距离基线变化的治疗比较,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果的任何差异的统计学显著性(p值)。画面A代表12周研究期间MITT患者中FACIT-F评估的疲劳功能区的结果,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果中任何差异的统计学显著性。这个画面中可以看出的是,相比安慰剂的患者,在阿拉莫林患者中在评估中存在统计学上显著的改善。接受阿拉莫林的目标子群体显示了他们疲劳水平方面的改善趋势;这些子群体的进一步的细节在下文和附图10A-D中显示(进一步如下所述)。画面B代表12周研究期间MITT患者中FACIT-F评估的SEF评分的结果,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的患者的结果中任何差异的统计学显著性。在此,就更低的疲劳、更低的总体虚弱感以及在床上花费的更少的时间而言,在阿拉莫林患者中存在总体上的小的改善趋势;子群体也显示了这些改善趋势。在伴随鸦片样物质使用的患者和BMI<18.5的患者的子群体中注意到特异性的改善。附图10A-D中显示的数据来自混合效应模式-混合模型。

[0197] 附图10A-D是在MITT患者的特定子群体中12周研究期内FACIT-F评估的疲劳功能区的结果的图形表示。相对于安慰剂组中的那些患者,这些子群体的每一个显示了阿拉莫林患者中评估的改善。画面A显示了在低于65岁的患者中在研究期内FACIT-F疲劳评分方面的改善;而在第3周后在疲劳评分方面存在某些降低,治疗子群体中的那些患者没有经历如安慰剂组中的评分方面的严重降低,表明由于阿拉莫林治疗而改善的疲劳评估(即,较少的疲劳和/或虚弱)。画面B显示了伴随服用鸦片样物质的患者中FACIT-F疲劳评分的结果;再一次,在第3周后在评分方面存在某些降低,服用阿拉莫林的患者没有经历如安慰剂组中的评分方面的严重降低,再一次表明在这个子群体中阿拉莫林治疗产生了改善的疲劳评估(即,较少的疲劳和/或虚弱)。画面C代表ECOG为2的患者的评分结果。在这个子群体中,阿拉莫林治疗提供了FACIT-F评分的一般改善趋势,表明这些患者相对于安慰剂组中的患者具有较少的疲劳和/或虚弱。画面D显示了BMI小于或等于18.5的患者中的FACIT-F疲劳评分。处于阿拉莫林组中的这个子群体中的患者在第3周后维持了稳定的评分,而安慰剂组中的患者在这几周内评分的稳定降低,表明阿拉莫林组中的患者相比安慰剂组中的患者具有较低的疲劳和/或虚弱。

[0198] MITT群体中的关键次要终点,以及终点结果的简要说明在下文概述。以下附图11和表9提供了关于这个群体中体重变化的进一步的数据。

[0199] 在MITT群体中,相对于服用安慰剂的患者,在阿拉莫林患者中见到体重方面统计学上显著的和临床上有意义的改善。另外,可见阿拉莫林患者的LBM方面一致的改善。最后,根据FAACT TOI和总评分方面的改变,阿拉莫林组中的患者显示了恶病质关注方面的趋势效益。在FACIT-F TOI和总评分方面没有见到阿拉莫林的效益。

[0200] 附图11是在研究过程期间MITT群体中在体重方面距离基线的变化的图形表示,包括用安慰剂和阿拉莫林治疗的结果中的任何差异的统计学显著性(p值)。阿拉莫林组中的患者在12周研究中经历了统计学上显著的体重提高,大部分重量增加在第3周之前发生。重量增加在阿拉莫林组中维持。安慰剂组中的患者具有重量增加的一般降低趋势。

[0201] 表7. 12周内体重变化的分析-MITT群体。

[0202]

距离基线的总体变化	安慰剂 (N=136)	100 mg 阿拉莫林 (N=268)
N	135	267
平均 LS (SE)	-0.57 (0.438)	0.95 (0.386)
治疗差异 (阿拉莫林 vs. 安慰剂)		
平均 LS(SE)		1.53 (0.327)
95% CI		(0.89, 2.17)
P-值		< 0.0001

[0203] *注意:随着继续治疗超过12周体重可能继续提高(即,对于阿拉莫林到第3、6、9和12周距离基线的变化的观察到的平均值分别是1.11kg、1.37kg、1.76kg和1.91kg)。

[0204] 总体上,Romana 2研究发现,LBM的主要效力终点显示了,相对于接受安慰剂的患者,在阿拉莫林组的患者中有统计学上显著的提高($p < 0.0001$)。

[0205] 健康相关的生活质量评估显示了阿拉莫林治疗产生了改善的生活质量。与安慰剂组中的患者相比,对于接受阿拉莫林的患者,测量食欲、早期饱腹感和食物消耗方面的变化的FAACT评估厌食/恶病质功能区和简化的食欲评估(SEA)评分显著地提高,超过了最低重要差异阈值,而FAACT TOI和总评分显示了趋势效益。此外,阿拉莫林治疗组中的患者展现了厌食-恶病质相关的改善(基于FAACT评估)和增强的食欲(基于SEA评估),其是统计学上显著的和医学上有意义的。FACTI-F评估疲劳功能区和简化的疲劳评估(SEF)、TOI和总评分与安慰剂没有统计学上的不同,但是注意到阿拉莫林治疗的某些子群体中的一般改善趋势。具体地,在年龄65岁和更小的患者、伴随鸦片样物质使用的患者、ECOG为2的患者以及BMI<18.5的患者中见到疲劳的改善。

[0206] 与上文描述的LBM中距离基线的绝对变化一致的是,LBM中变化的百分比的测量还显示了阿拉莫林患者中一致的提高,以及安慰剂患者中的降低。

[0207] 附图13a和13b分别显示了在Romana 1和2中,来自FAACT单独问题早期饱腹感随着时间的距离基线的变化。早期饱腹感的症状和食欲显示了在Romana 2中在阿拉莫林侧的改善。Romana 2还展现了在与体重和体形相关的关注方面的改善。

[0208] 总体上,Romana 2研究显示了阿拉莫林治疗12周是良好耐受的,在患有恶病质的晚期NSCLC患者中阿拉莫林疗法提高了LBM和体重,同时降低CACS症状/关注。这些提高是高度统计学上显著的,看起来随着更久的暴露而提高。在疲劳评估中某些子群体经历了改善。

[0209] *****

[0210] 在整个本申请中,已经参考了各种出版物。这些出版物的完整的公开内容通过引用合并到本申请中,以更完整地描述本发明所属领域的现有水平。对本领域技术人员显而易见的是,在本发明中可以产生各种修改和变化而不背离本发明的范围或精神。根据文本公开的本发明的说明书和实践的考虑,本发明的其他实施方式对于本领域技术人员是显而易见的。意图是,说明书和实施例被认为仅是示范性的,本发明的真实范围和精神由以下的权利要求指明。

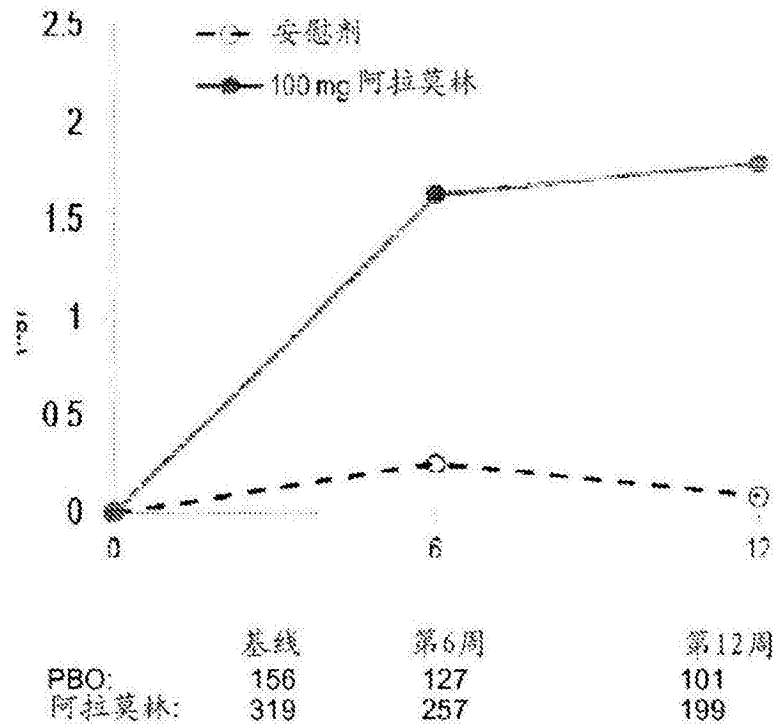


图1

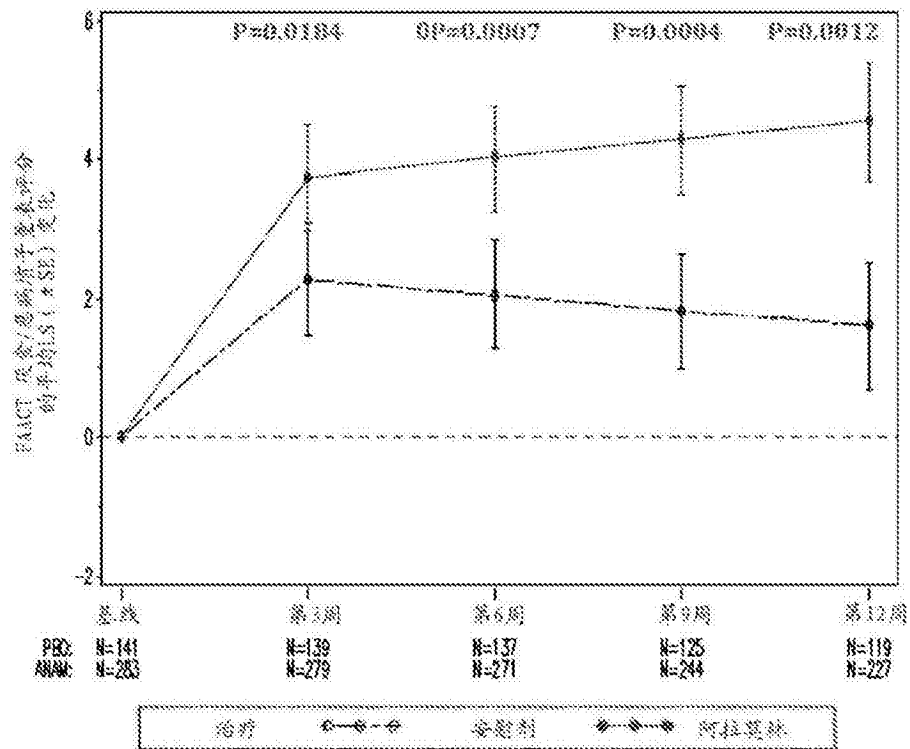


图2A

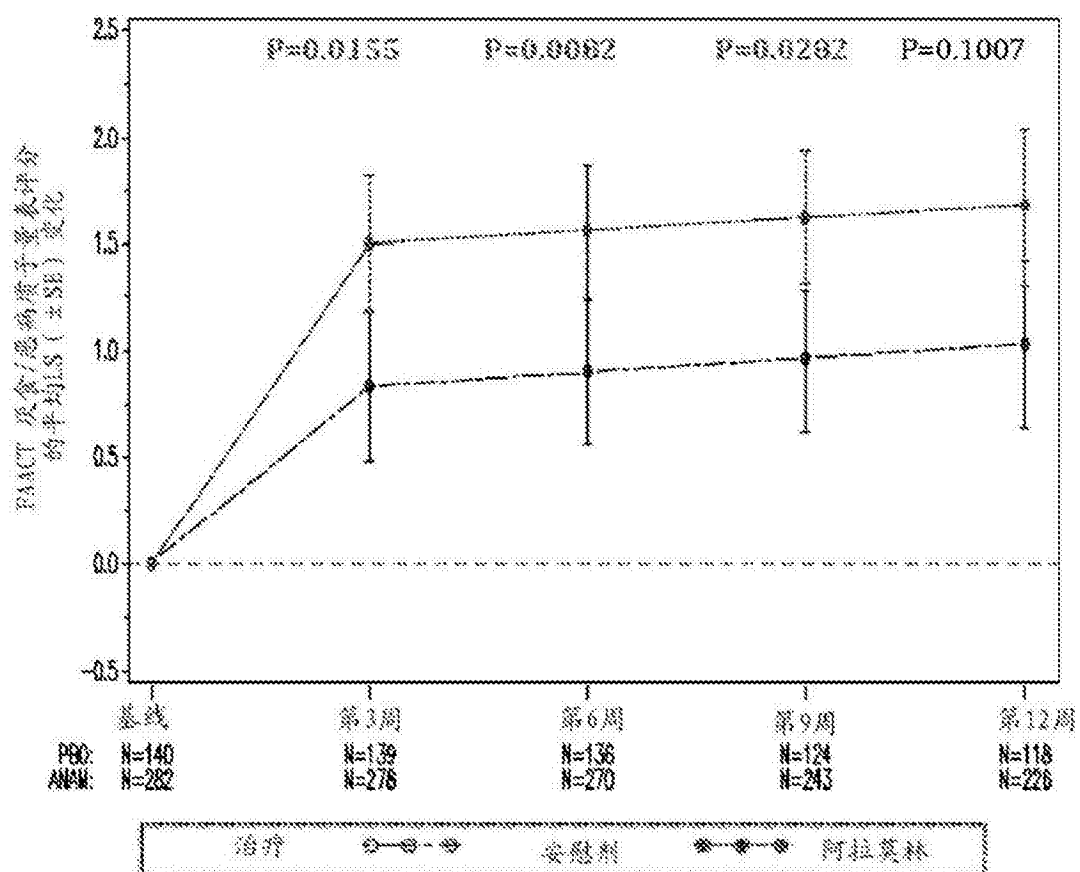


图2B

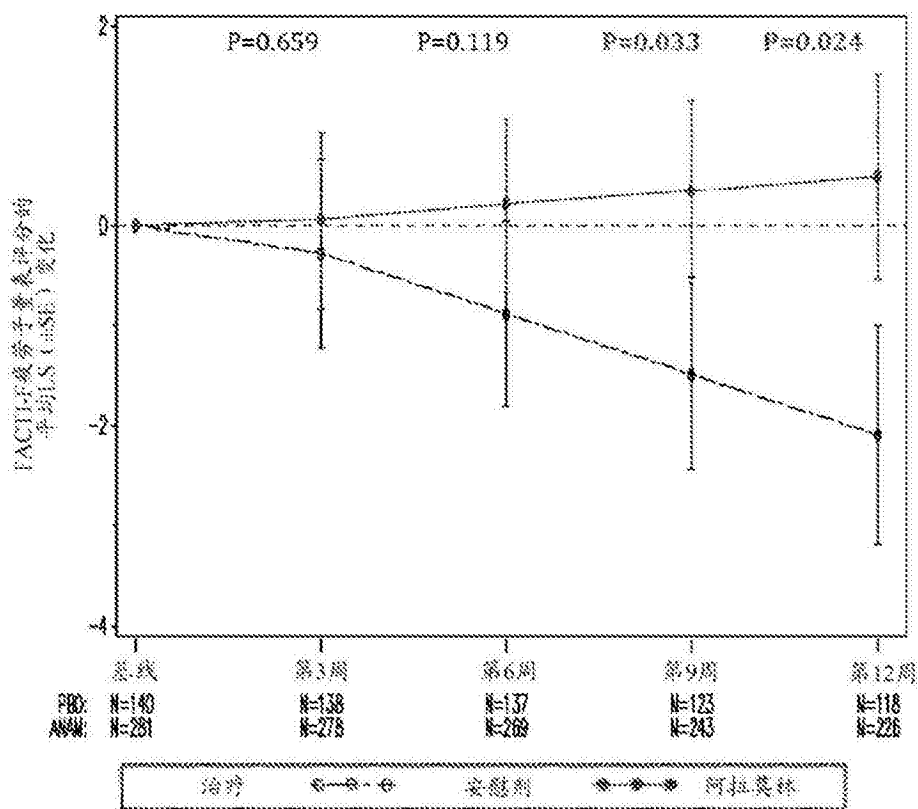


图3A

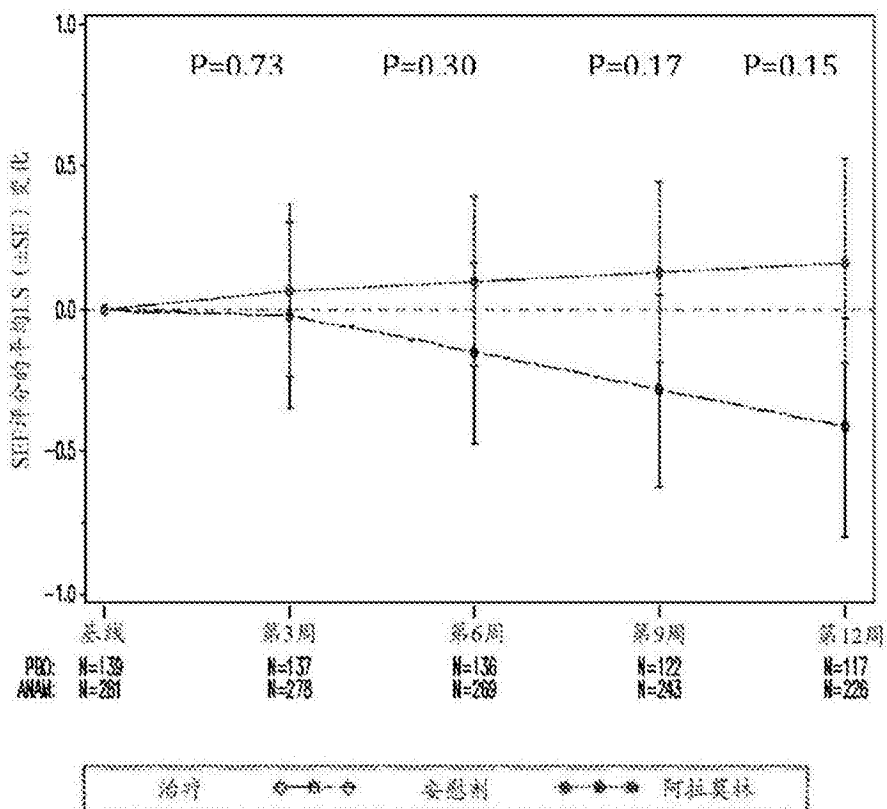


图3B

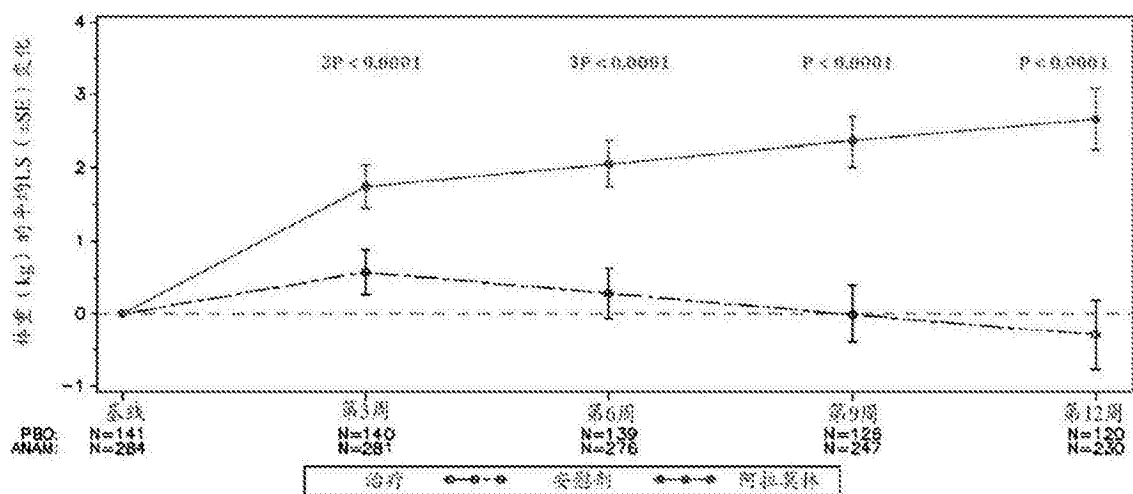


图4

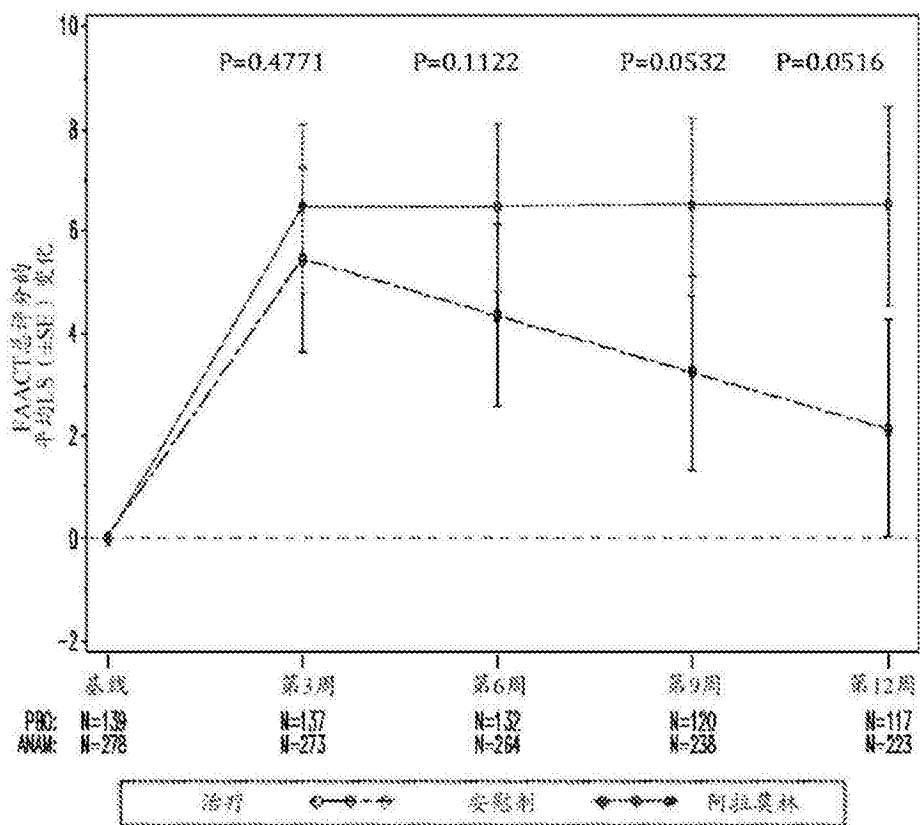


图5A

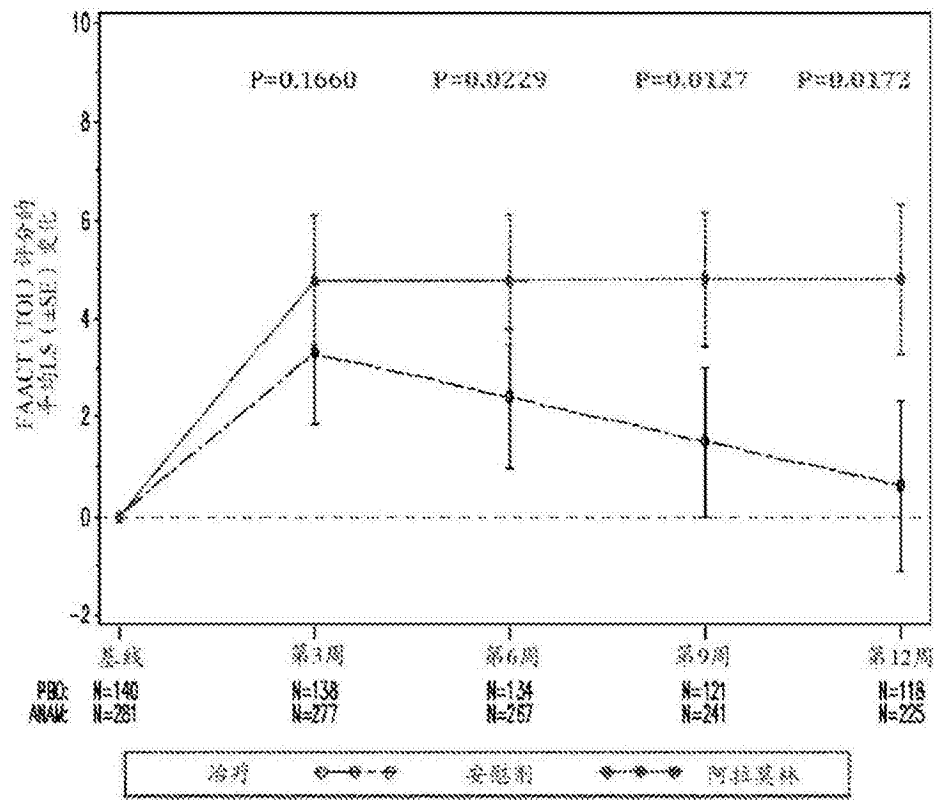


图5B

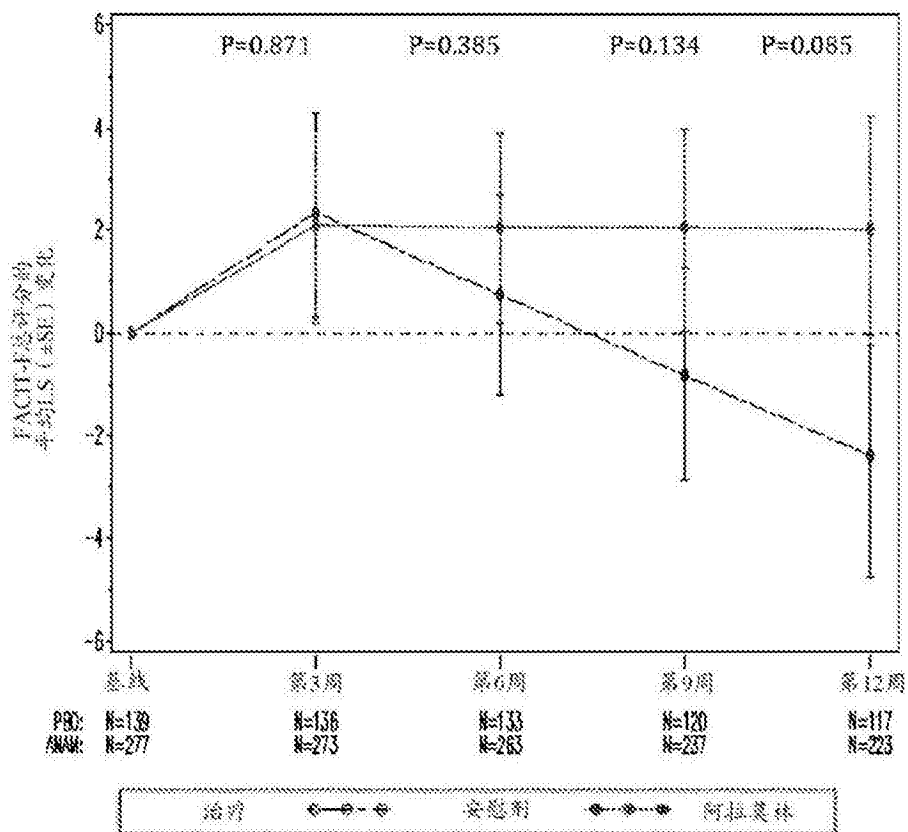


图6A

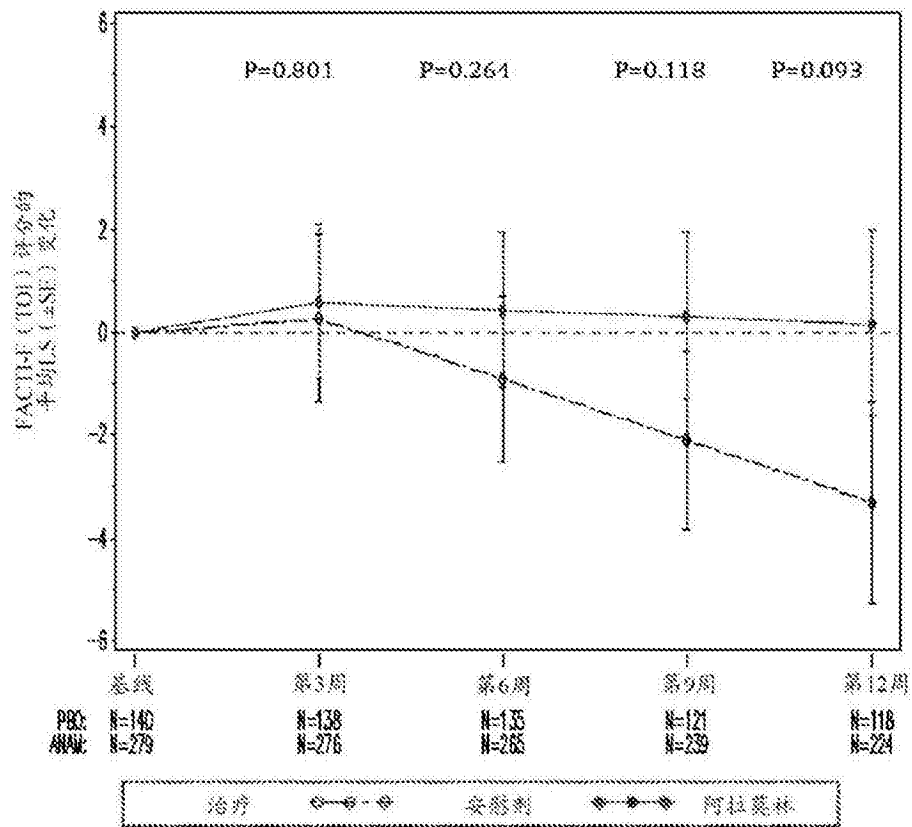


图6B

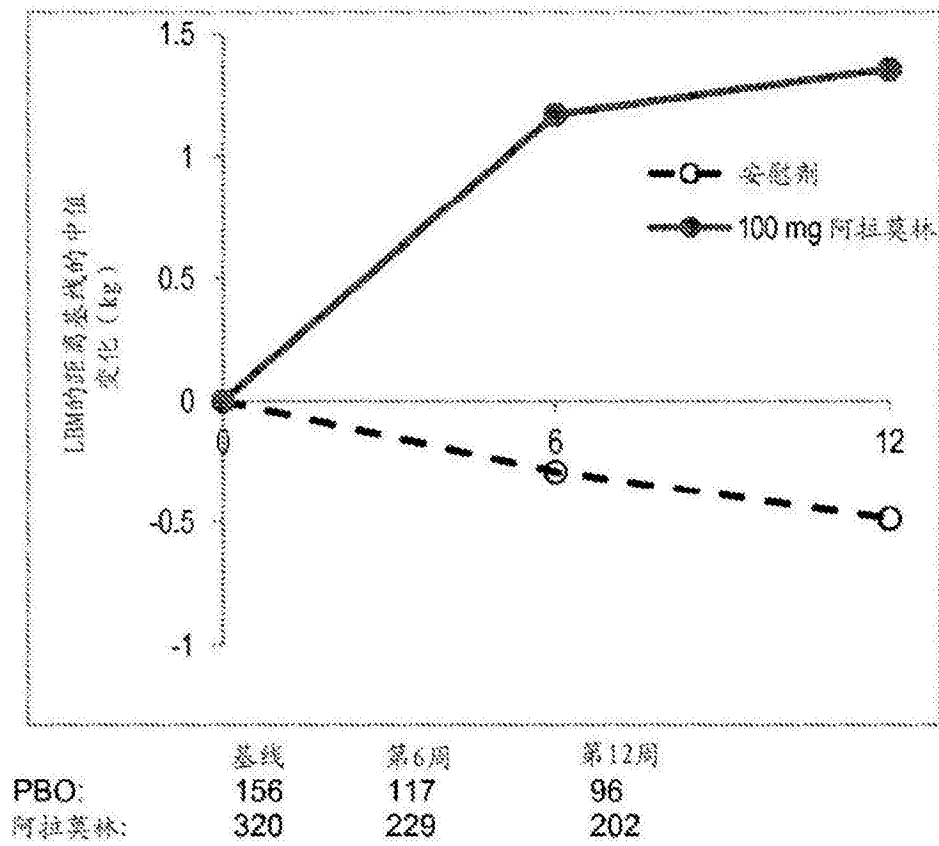


图7

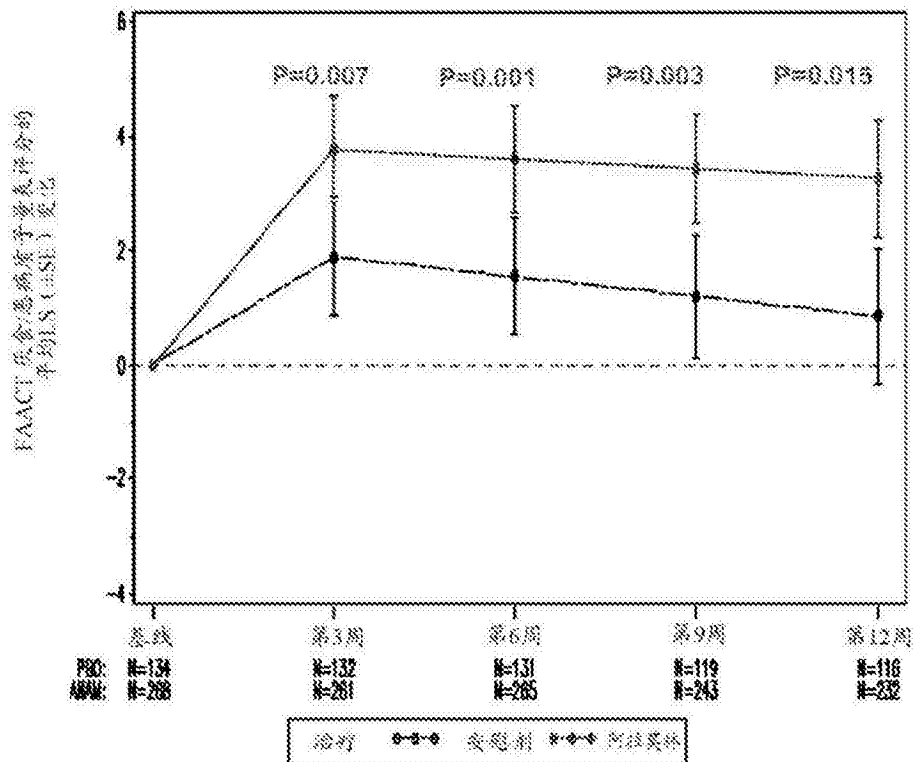


图8A

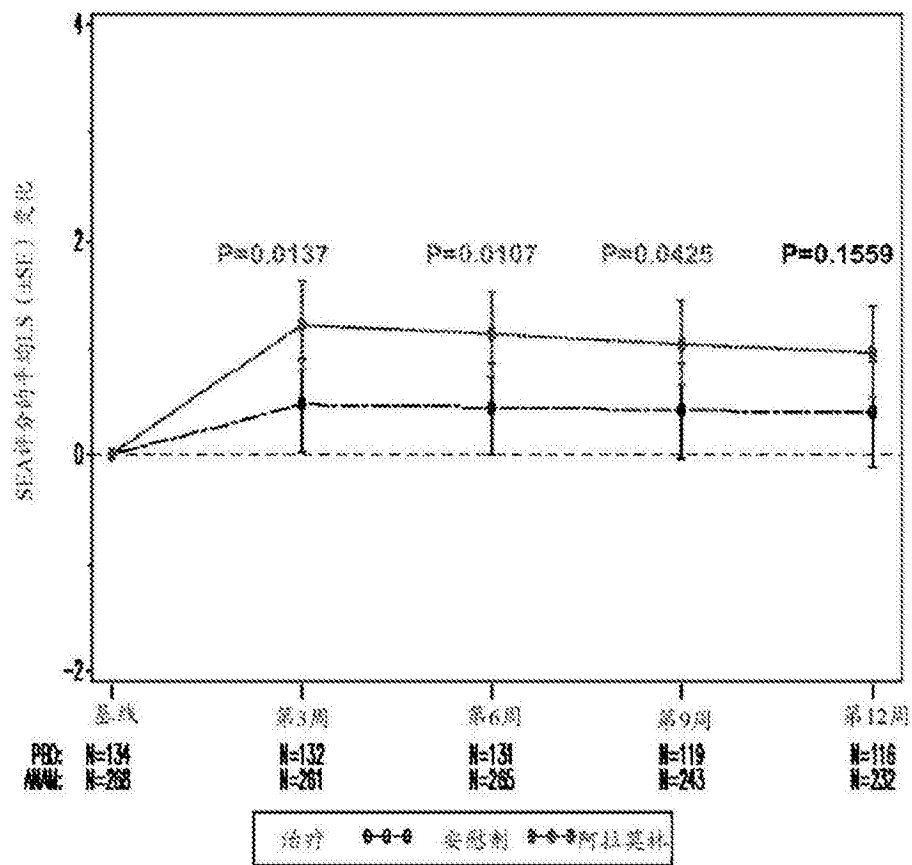


图8B

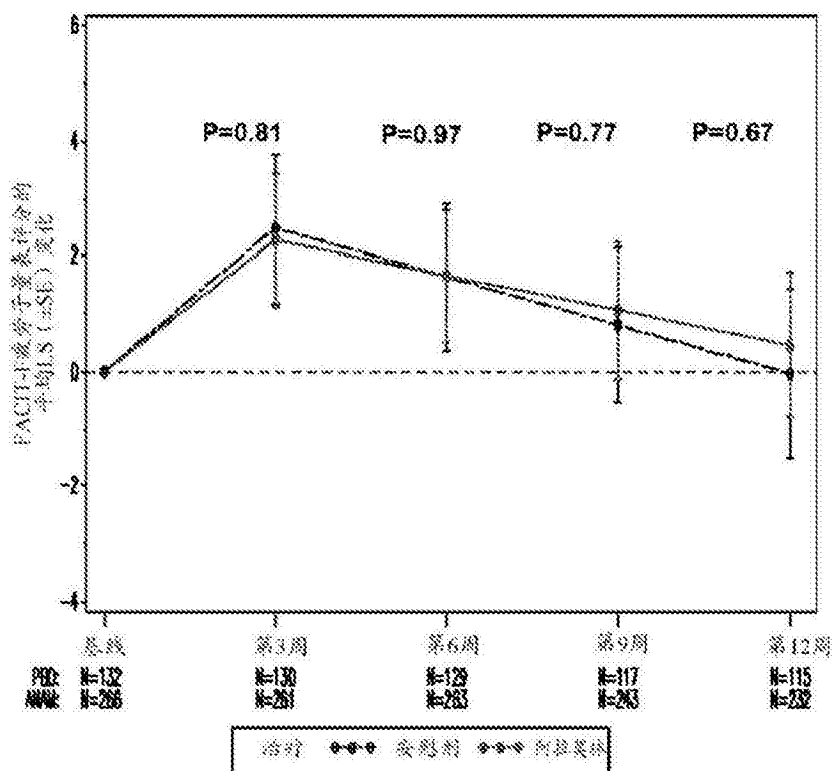


图9A

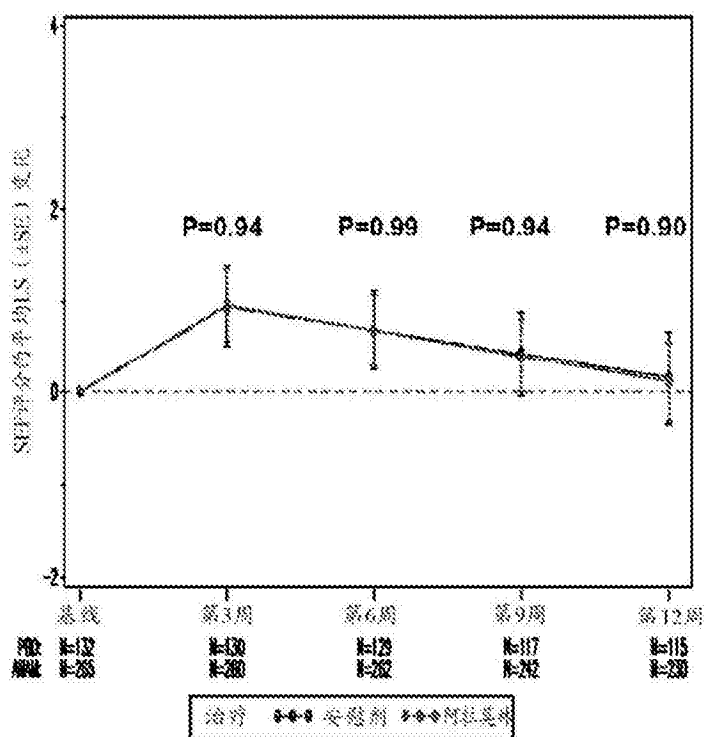


图9B

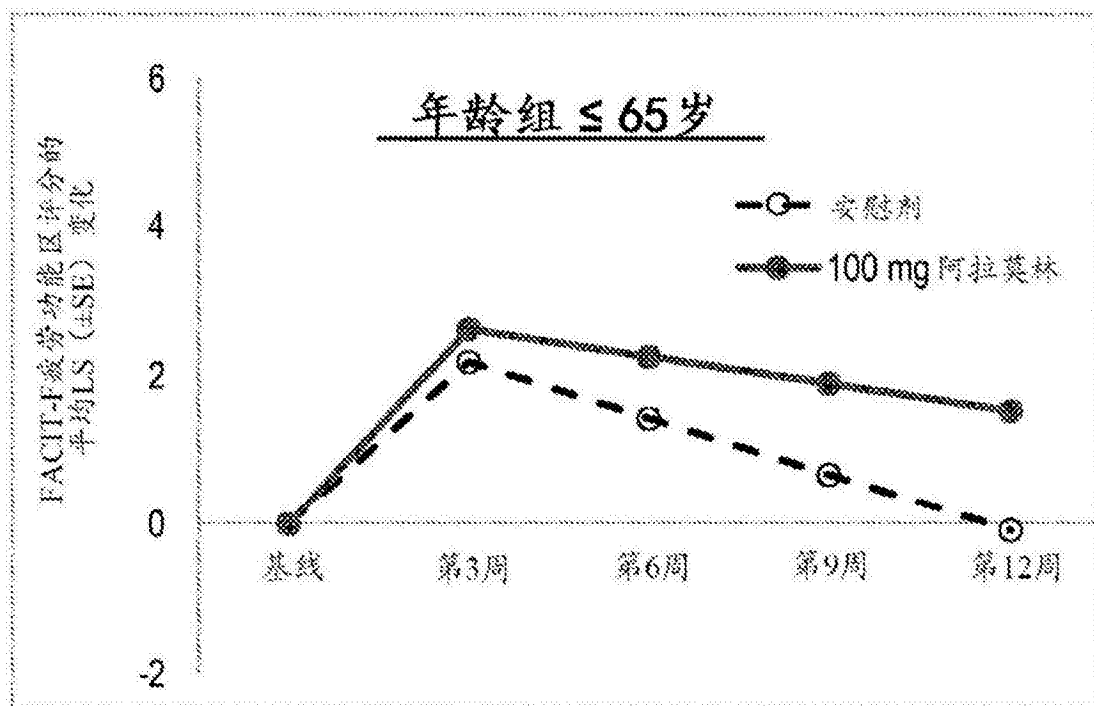


图10A

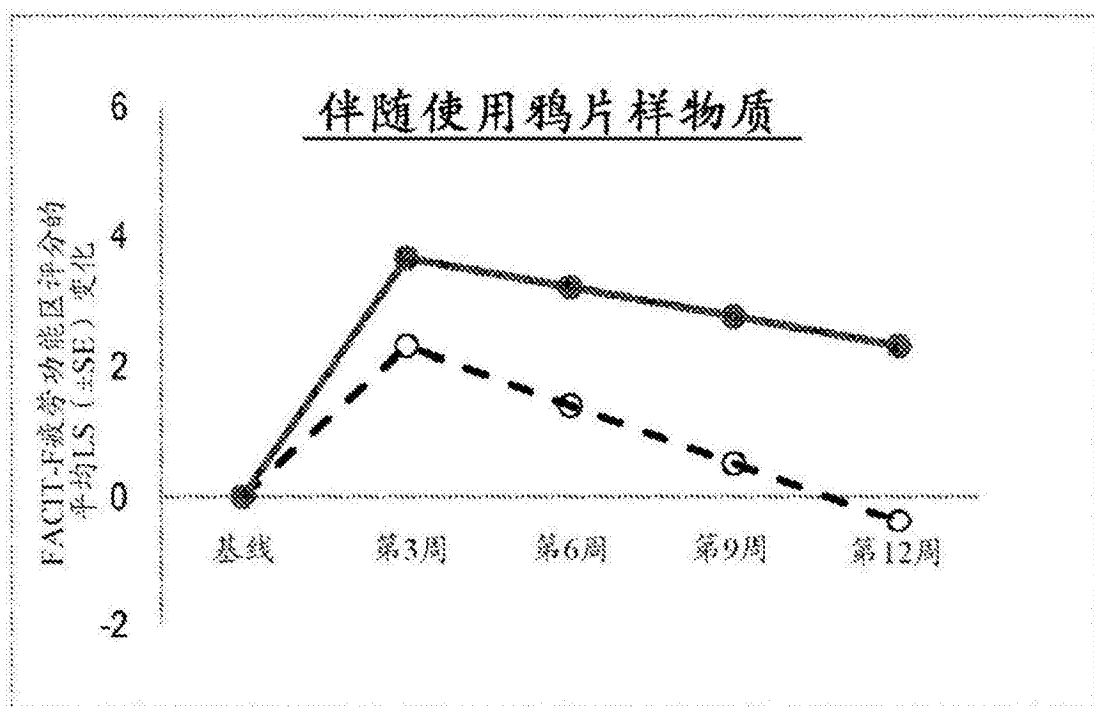


图10B

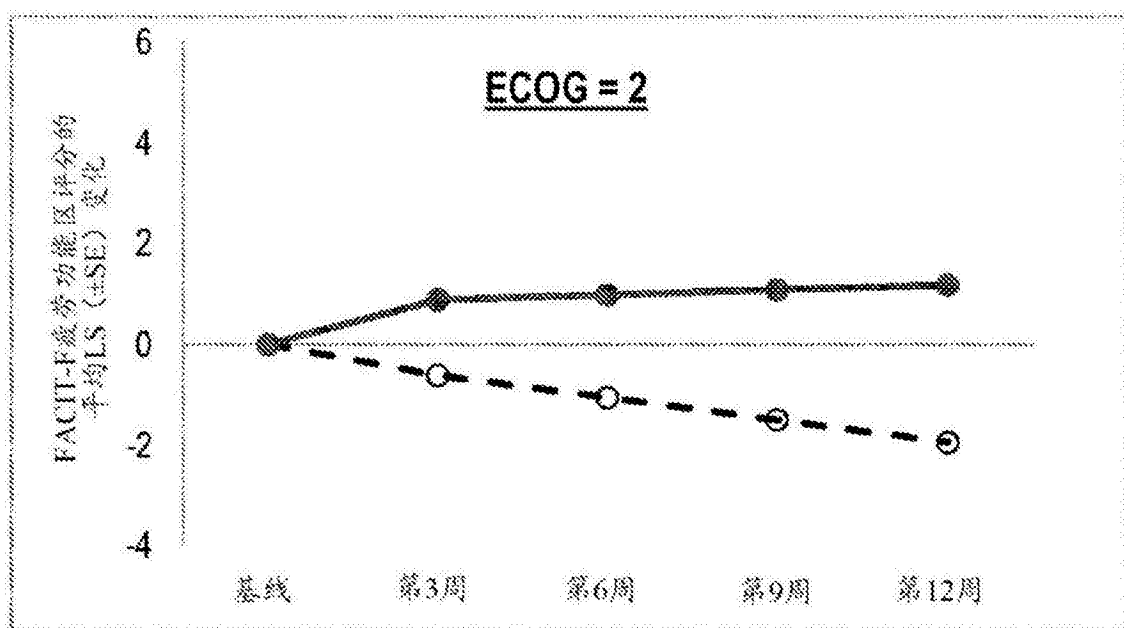


图10C

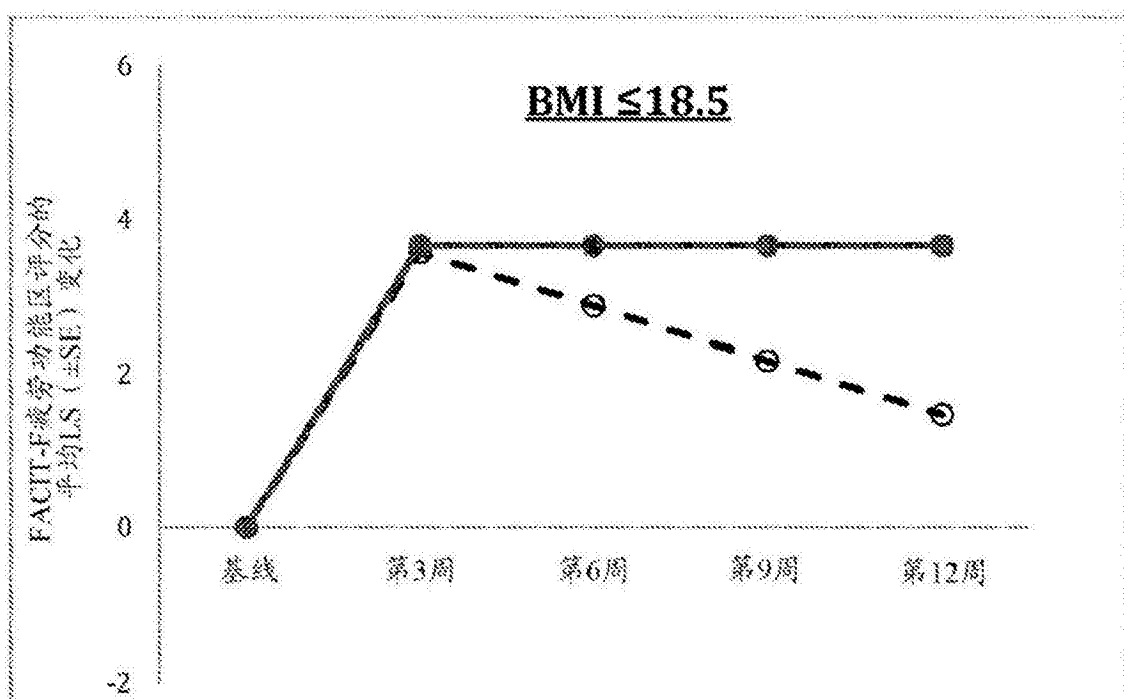
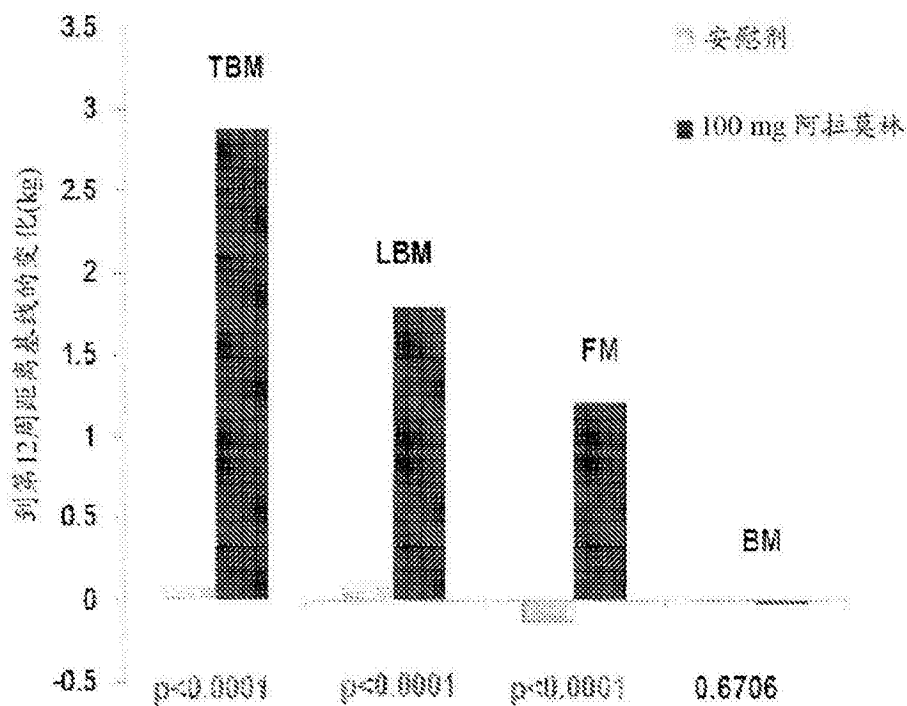
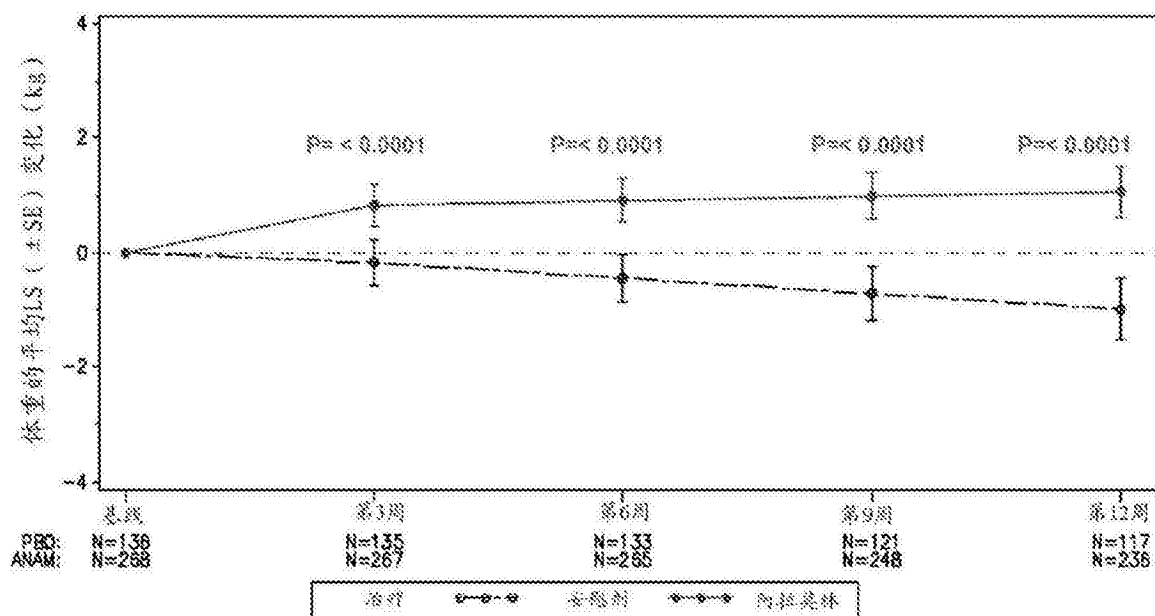
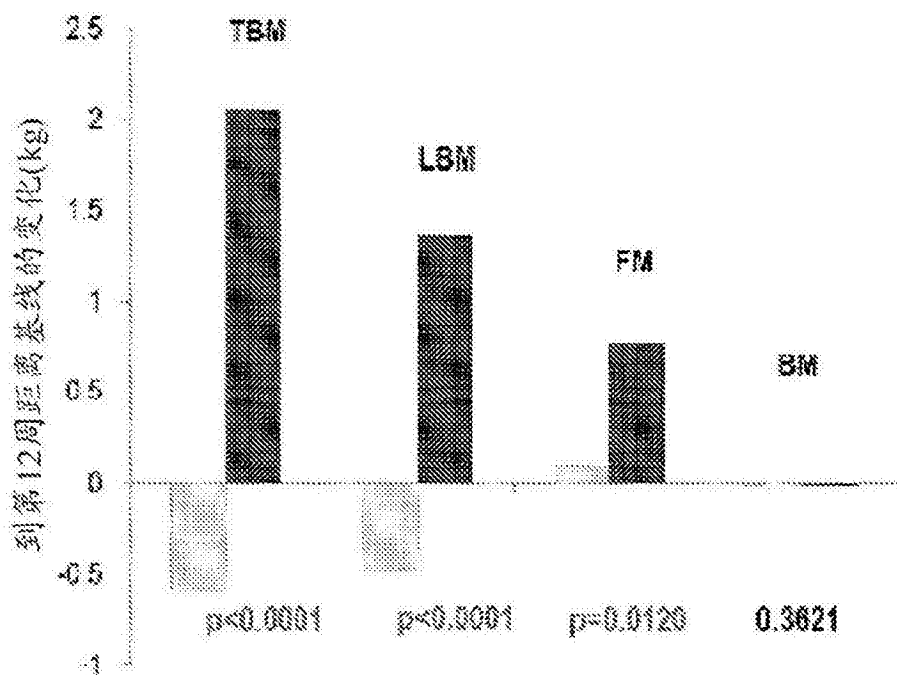


图10D



TBM=总体质量; LBM=瘦体质量; FM=脂肪质量; BM=骨质量



TBM=总体质量; LBM=瘦体质量; FM=脂肪质量; BM=骨质量

图12B

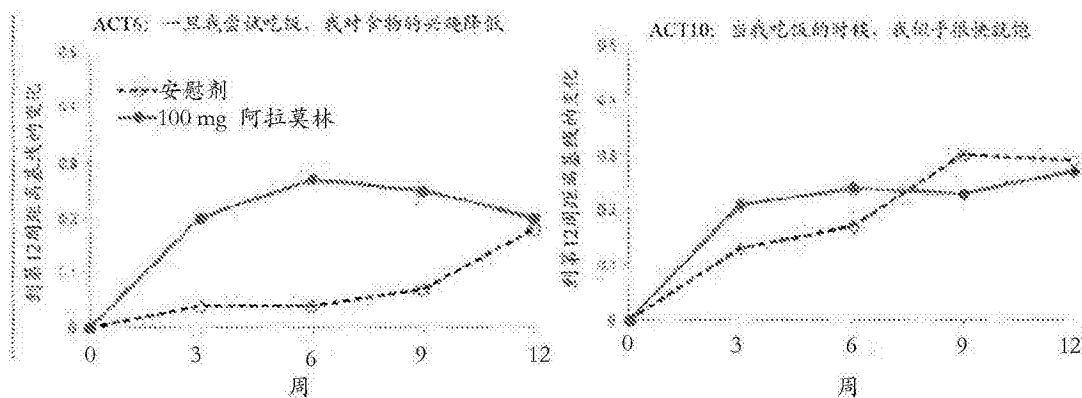


图13A

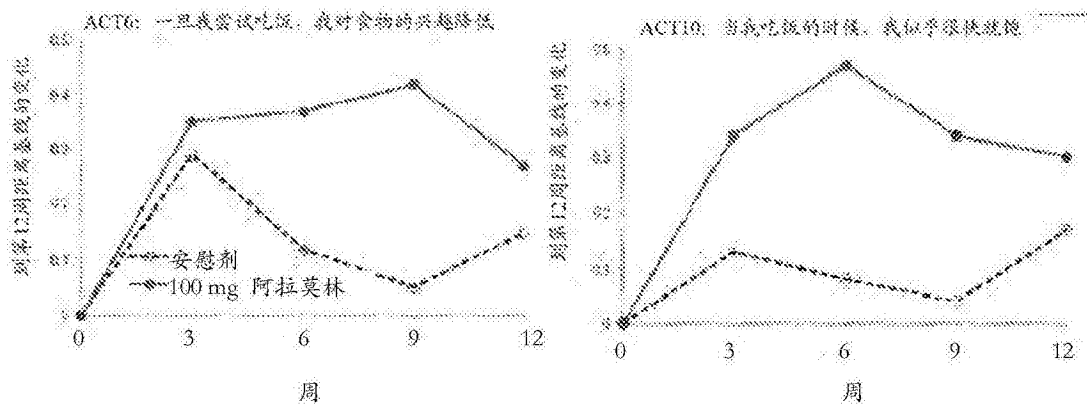


图13B