



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108883108 B

(45) 授权公告日 2021.08.06

(21) 申请号 201780019760.9	(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事务 所(普通合伙) 11413
(22) 申请日 2017.03.24	代理人 刘晶晶 刘继富
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 108883108 A	(51) Int.Cl. A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
(43) 申请公布日 2018.11.23	(56) 对比文件 WO 2014/145909 A2,2014.09.18 CN 104968347 A,2015.10.07 WO 2015/063318 A1,2015.05.07 Ryu Katsumata et al.c-Abl Inhibition Delays Motor Neuron Degeneration in the G93A Mouse, an Animal Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis.《Plos one》 .2012,第7卷(第9期), Monica Bucchia,MS et al.TherapeuticDevelopmentinAmyotrophicLat eralSclerosis.《Clinical Therapeutics》 .2014,第37卷(第3期),
(30) 优先权数据 16162490.3 2016.03.25 EP	审查员 甘露
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2018.09.25	权利要求书2页 说明书35页
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/EP2017/057134 2017.03.24	
(87) PCT国际申请的公布数据 W02017/162884 EN 2017.09.28	
(73) 专利权人 AB科学有限公司 地址 法国巴黎	
(72) 发明人 阿兰·穆塞 珍-皮埃尔·基内特 科林·曼斯菲尔德	

(54) 发明名称

马赛替尼用于治疗肌萎缩侧索硬化症患者
亚群的用途

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗非侵袭性或中度侵袭性肌萎缩侧索硬化症(ALS)患者的方法,该患者
在治疗开始前经修订的肌萎缩侧索硬化症功能
评定量表(ALSFRS-R)的变化速率为<1.1分每月,
所述方法包括施用酪氨酸激酶抑制剂或肥大细
胞抑制剂,特别是马赛替尼或其药学上可接受的
盐或溶剂化物,任选地联合至少一种药物活性成
分给药。

1. 马赛替尼或其药学上可接受的盐用于制备在有需要的患者中治疗非侵袭性或中度侵袭性肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 的药物的用途, 其中非侵袭性或中度侵袭性肌萎缩侧索硬化症定义为治疗开始前经修订的肌萎缩侧索硬化症功能评定量表 (ALSFRS-R) 评分的进展为小于1.1分每月。

2. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 所述药物用于治疗定义为治疗开始前经修订的肌萎缩侧索硬化症功能评定量表评分的进展小于0.8分每月的非侵袭性肌萎缩侧索硬化症。

3. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 所述药物用于治疗定义为治疗开始前经修订的肌萎缩侧索硬化症功能评定量表评分的进展为小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月 (≥ 0.8 至 <1.1 分每月) 的中度侵袭性肌萎缩侧索硬化症。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途, 其中马赛替尼的药学上可接受的盐是甲磺酸马赛替尼。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途, 其中所述马赛替尼或其药学上可接受的盐将以1.0mg/kg/天至9.0mg/kg/天 (mg/kg体重/天) 的剂量给药。

6. 根据权利要求5所述的用途, 其中马赛替尼的药学上可接受的盐是甲磺酸马赛替尼。

7. 根据权利要求5所述的用途, 其中所述马赛替尼或其药学上可接受的盐在至少4周期间将以初始剂量为3.0mg/kg/天给药, 然后在至少4周期间将以4.5mg/kg/天给药, 之后将以6.0mg/kg/天给药, 对每次剂量递增均进行毒性对照。

8. 根据权利要求5所述的用途, 其中所述马赛替尼或其药学上可接受的盐将以4.5mg/kg/天的剂量给药。

9. 根据权利要求8所述的用途, 其中马赛替尼的药学上可接受的盐是甲磺酸马赛替尼。

10. 根据权利要求5所述的用途, 其中所述马赛替尼或其药学上可接受的盐将以6mg/kg/天的剂量给药。

11. 根据权利要求10所述的用途, 其中马赛替尼的药学上可接受的盐是甲磺酸马赛替尼。

12. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途, 其中所述马赛替尼或其药学上可接受的盐将以每天两次摄入给药。

13. 根据权利要求12所述的用途, 其中马赛替尼的药学上可接受的盐是甲磺酸马赛替尼。

14. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途, 其中, 所述马赛替尼或其药学上可接受的盐将经口给药。

15. 根据权利要求14所述的用途, 其中马赛替尼的药学上可接受的盐是甲磺酸马赛替尼。

16. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途, 其中, 所述马赛替尼或其药学上可接受的盐将与至少一种其他药物活性成分联合给药。

17. 根据权利要求16所述的用途, 其中所述其他药物活性成分是抗谷氨酸化合物。

18. 根据权利要求17所述的用途, 其中所述抗谷氨酸化合物是利鲁唑、托吡酯、加巴喷丁、拉莫三嗪、他拉帕奈、头孢曲松或谷氨酸羧肽酶II抑制剂。

19. 根据权利要求16所述的用途, 其中所述其他药物活性成分是利鲁唑。

20. 包含马赛替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物或药剂或试剂盒用于制备在有

需要的患者中治疗非侵袭性或中度侵袭性肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 的制剂的用途,其中非侵袭性或中度侵袭性肌萎缩侧索硬化症定义为治疗开始前经修订的肌萎缩侧索硬化症功能评定量表 (ALSFRS-R) 评分的进展为小于1.1分每月。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中马赛替尼的药学上可接受的盐是甲磺酸马赛替尼。

马赛替尼用于治疗肌萎缩侧索硬化症患者亚群的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于治疗患有非侵袭性或中度侵袭性肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 患者的方法,经修订的肌萎缩侧索硬化症功能评定量表 (ALSFRS-R) 患者在治疗开始前的变化速率为<1.1分每月,所述方法包括施用酪氨酸激酶抑制剂或肥大细胞抑制剂,特别是马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,任选地联合至少一种药物活性成分。

背景技术

[0002] 肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 是一种神经退行性疾病,其特征是进行性肌肉麻痹,其反映了初级运动皮质、皮质脊髓束、脑干和脊髓中运动神经元的退化[Wijesekera LC等人,Orphanet J Rare Dis.2009年2月3日;4:3]。

[0003] 大约三分之二的典型ALS患者具有脊柱形式的疾病(肢体发作)并且出现与局部肌肉无力和消瘦相关的症状,其中症状的发作可以从上肢和下肢的远端或近端开始。逐渐地,在变弱的萎缩肢体中可能出现痉挛状态,影响手灵巧度和步态。延髓发病ALS的患者通常会出现构音障碍和固体或液体吞咽困难。肢体症状几乎可以与延髓症状同时发生,绝大多数病例会在1至2年内产生肢体症状。麻痹是渐进的,延髓发病病例在2至3年内因呼吸衰竭而导致死亡,对于肢体发病ALS病例在3至5年内因呼吸衰竭而导致死亡。

[0004] 大多数ALS病例是散发性的,但5%至10%的病例是家族性的,其中20%涉及SOD1基因突变(21q22.11),约2%至5%涉及编码TAR DNA结合蛋白43 (TDP-43)的TARDBP基因(1p36.22)的突变,以及1%至2%涉及编码含Valosin蛋白的VCP基因的突变(9p13.3)。2%的明显散发病例涉及SOD1突变,并且在散发病例中也确认了TARDBP突变。

[0005] 虽然已经确定了一些遗传风险因素,但ALS成因尚不清楚。最近关于环境风险因素在ALS成因中的作用的综述得出结论,单一环境因素与发展ALS风险之间没有一致的联系。大多数作者赞同复杂的遗传-环境相互作用作为运动神经元退化的成因的假设。

[0006] 在ALS中引起运动神经元退化的确切分子途径是未知的,但与其他神经退行性疾病一样,它可能涉及多种致病细胞机制之间的复杂相互作用,这可能不是相互排斥的。这些因素包括:遗传因素、兴奋毒性、氧化应激、线粒体功能障碍、轴突运输受损、神经丝聚集、蛋白质聚集、炎症功能障碍、以及非神经元细胞的贡献。

[0007] 越来越多的证据表明,炎症功能障碍和非神经细胞可能在ALS的发病机制中起作用[Wijesekera LC等人,Orphanet J Rare Dis,2009年2月3日;4:3]。小胶质细胞和树突细胞活化是人ALS和转基因SOD1小鼠中的突出的病理学现象。这些激活的非神经元细胞产生炎症细胞因子,例如白细胞介素、COX-2、TNF α 和MCP-1,并且在ALS患者的脑脊髓液或脊髓标本或体外模型中发现上调的证据。胶质细胞活化引起的神经炎症现在被确立为ALS病理学的一个重要方面[Philips T等人,Lancet Neurol.2011;10:253-263]。在人类体内的特定疾病阶段,小胶质细胞和星形胶质细胞都有明显的活化或增殖[Turner MR等人,Neurobiol Dis 2004;15:601-9]。还有证据表明ALS的患者和动物模型中包括血脑和血脊髓屏障在内的所有神经血管单元组分都受到损害[Garbuzova-Davis S.Amyotroph Lateral Scler,

2008年12月;9(6):375-6]。

[0008] 另一个具有新兴意义的非神经元细胞是肥大细胞。众所周知,肥大细胞通过表达通常参与这种反应的分子的受体而在所有炎症过程中发挥突出作用。此外,肥大细胞释放大量的各种介质,维持炎症网络和调节血脑屏障(BBB)渗透性[Skaper SD等人,Immunol 2014;141:314-327]。重要的是,肥大细胞和神经元细胞响应于肥大细胞释放的促炎细胞因子而通过激活小胶质细胞来连接[Skaper SD等人,Immunol 2014;141:314-327]。

[0009] 在临床实践中已经观察到ALS患者经历不同的疾病进展速率。假定不同的疾病进展速率反映了ALS的不同发病机制,从而影响针对任何特定疾病机制的治疗效果。也就是说,就疾病进展而言,整体ALS群体内的差异性可以通过ALS患者不同的亚群来解释。

[0010] 在整个ALS群体中存在至少两个高度不同的ALS患者亚群,其可以通过疾病负担的合适临床标志物的进展测量的、以相对快的速率进展的“快速进展者”患者(也称为“侵袭性ALS”)以及以相对较慢的速率进展的“正常进展者”患者(也称为“非侵袭性或中度侵袭性ALS”)方面彼此区分。前一种亚群代表一种更具侵袭性和差异性的疾病形式,患者死亡(中位生存时间明显缩短)或气管切开术的风险更高[Kimura F等人,Neurology 2006;66:265-267]。后者“正常进展者”亚组代表ALS患者的大多数。

[0011] 无论是非侵袭性还是中度侵袭性ALS或侵袭性ALS,都没有可用的治疗方法来阻止或逆转ALS的进展过程。自从利鲁唑(唯一经批准的用于ALS的药品)注册以来,在过去的20年中,可用的治疗药物的疗效没有任何进展。尽管事实是利鲁唑(100毫克)仅提供适度的生存益处,非常适度的功能改善,并且是一种昂贵的药物,估计在美国每名患者每年花费约10000美元。

[0012] Miller及其同事对利鲁唑治疗ALS的全面综述考虑了来自四项随机临床试验的证据,这些试验涉及用利鲁唑治疗的1477例ALS患者[Miller RG等人,Cochrane Database Syst Rev.2012年3月14日;3:CD001447]。这项元分析的结果表明,与服用安慰剂的参与者相比,100mg利鲁唑可能会延长ALS患者的中位生存期2至3个月,并且药物的安全性不是主要问题。从公布的试验中没有直接测量生活质量的数据。此外,在单独考虑的任何随机试验中,利鲁唑对患者功能没有有益作用。只有当数据合并时,才观察到对延髓和肢体功能有小的有益影响,但对肌肉力量没有影响;然而,作者警告说,应谨慎解释这些功能结果。

[0013] 许多症状疗法不会减缓疾病进展但影响生活质量,在临床环境中似乎对个体有帮助(表1列出了常用于治疗ALS的多种症状疗法[Jenkins TM等人,Curr Opin Neurol,2014年10月;27(5):524-31])。然而,显著益处的证据很弱,需要进一步的随机临床试验来提供更有力的证据基础。这一观点反映在Ashworth及其同事的关于ALS痉挛治疗的Cochrane系统评价中(2006年发表,2011年更新)[Ashworth NL等人,Cochrane Database of Systematic Reviews,2006,第1期,编号:CD004156]。

[0014] 表1:ALS患者中常用的症状疗法总结[改编自Jenkins 2014]

[0015]	药物	表示的群体/常用用途
	巴氯芬 (Lioresal)	表示缓解因这种病症引起的随意肌的痉挛状态，病症例如多发性硬化症。在 0 至<18 岁的患者中，其表示脑源性痉挛状态包括 ALS 的症状疗法。
	东莨菪碱	多涎
	羧甲司坦	吐出分泌物困难
	阿米替林	神经性疼痛
	加巴喷丁	神经性疼痛
	西酞普兰	抑郁和情绪不稳定
	文拉法辛	抑郁
	去甲替林	抑郁

[0016] 总之，由于ALS疾病本身的差异性和复杂性以及缺乏标准和临床有意义的有效治疗，ALS的治疗对于临床医生来说是仍然一种挑战。

[0017] 此外，现有治疗没有考虑疾病的进展速率，即非侵袭性或中度侵袭性ALS相对于侵袭性ALS的差别。

[0018] 似乎没有已知的已批准或研究性药物表现出ALS的治愈。此外，已知药物的功效是有限的并且会随着时间的推移而降低，已有不良副作用的报道。因此，对于确定具有更高疗效的新靶向药物来治疗ALS存在持续需求，特别是影响大多数ALS患者的非侵袭性或中度侵袭性ALS。

发明内容

[0019] 因此，本发明涉及治疗非侵袭性或中度侵袭性肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 的方法，包括向有需要的对象施用酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物，任选地联合至少一种药物活性成分。

[0020] 本发明还涉及治疗非侵袭性或中度侵袭性ALS的方法，包括向有需要的对象施选用选自c-Kit、Lyn、Fyn、PDGFR、以及CSF1R、或其任意组合的至少一种酪氨酸激酶抑制剂，任选地联合至少一种药物活性成分。

[0021] 本发明旨在解决为患有非侵袭性或中度侵袭性ALS的患者的治疗提供活性成分的技术问题。

[0022] 在一个实施方案中，非侵袭性或中度侵袭性ALS定义为治疗开始前经修订的肌萎缩侧索硬化症功能评定量表 (ALSFRS-R) 评分的进展为小于1.1分每月。

[0023] 在另一个实施方案中，非侵袭性或中度侵袭性ALS定义为从第一次ALS相关症状发生之日到第一次治疗时间 (基线)，ALSFRS-R评分的变化速率小于1.1分每月。

[0024] 在一个实施方案中，非侵袭性ALS定义为治疗开始前经修订的肌萎缩侧索硬化症功能评定量表 (ALSFRS-R) 评分的进展为小于0.8分每月。在另一个实施方案中，非侵袭性ALS定义为从第一次ALS相关症状发生之日到第一次治疗时间 (基线)，ALSFRS-R评分的变化速率小于0.8分每月。

[0025] 在一个实施方案中，中度侵袭性ALS定义为治疗开始前经修订的肌萎缩侧索硬化症功能评定量表 (ALSFRS-R) 评分的进展为小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月 (≥ 0.8 至 <1.1 分/月)。在另一个实施方案中，中度侵袭性ALS定义为从第一次ALS相关症状发生之日到第一次治疗时间 (基线)，ALSFRS-R评分的变化速率小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月 (≥ 0.8 至 <1.1 分/月)。

[0026] 因此,本发明还涉及治疗非侵袭性或中度侵袭性ALS患者的方法(即治疗开始前ALSFRS-R评分的进展小于1.1分每月的患者),包括向有需要的对象施用酪氨酸激酶抑制剂或药学上可接受的盐或其溶剂化物,优选马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,任选地联合至少一种药物活性成分。

[0027] 本发明涉及治疗患有肌萎缩侧索硬化症(ALS)的患者的方法,所述患者在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月,所述方法包括向有需要的对象施用酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,优选马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,任选地联合至少一种药物活性成分。

[0028] 在一个实施方案中,患者在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于0.8分每月。在另一个实施方案中,患者在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月(≥ 0.8 至 <1.1 分/月)。

[0029] 本发明还涉及选自c-Kit、Lyn、Fyn、PDGFR以及CSF1R、或其任何组合的至少一种酪氨酸激酶的抑制剂,优选马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于治疗非侵袭性或中度侵袭性ALS患者(即治疗开始前ALSFRS-R评分的进展小于1.1分每月的患者)。

[0030] 因此,本发明涉及选自c-Kit、Lyn、Fyn、PDGFR以及CSF1R、或其任何组合的至少一种酪氨酸激酶的抑制剂,优选马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于治疗患有肌萎缩侧索硬化症(ALS)的患者,其在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月。

[0031] 在一个实施方案中,所述患者在治疗开始前的ALSFRS-R评分的进展为小于0.8分每月。在另一个实施方案中,所述患者在治疗开始前的ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月(≥ 0.8 至 <1.1 分每月)。

[0032] 本发明还旨在解决提供活性成分的技术问题,所述活性成分改善用于治疗非侵袭性或中度侵袭性ALS的现有技术方法,更特别地用于治疗ALS患者,其在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月。

[0033] 在一个实施方案中,所述患者在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于0.8分每月。在另一个实施方案中,所述患者在治疗开始前的ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月(≥ 0.8 至 <1.1 分每月)。

[0034] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是选自c-Kit、Lyn、Fyn、PDGFR以及CSF1R、或其任意组合的至少一种酪氨酸激酶的抑制剂。

[0035] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是肥大细胞活性的抑制剂。在另一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是小胶质细胞活性的抑制剂。在另一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是肥大细胞活性和小胶质细胞活性的抑制剂。

[0036] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是包括马塞替尼、伊马替尼、色甘酸钠、米诺妥林、BLU-285、博舒替尼,依鲁替尼、LAS189386、DP-2618、福美司(fostamatinib)、尼罗替尼、达沙替尼、舒尼替尼,阿西替尼、帕唑帕尼和托西尼布(toceranib)的肥大细胞抑制剂。

[0037] 在另一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂

化物是包括马塞替尼、GW2580、帕昔达替尼(pexidartinib)、BLZ945、利尼伐尼(linifanib)、OSI-930、伊马替尼、舒尼替尼、尼罗替尼、帕唑帕尼、依玛妥珠单抗(emapuzumab)、FPA008、奎扎替尼(quizartinib)、阿西替尼、莫特塞尼、西地尼布、JNJ-28312141、Ki-20227、MLN-518、索拉非尼和SU-14813的小胶质细胞抑制剂。

[0038] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是2-氨基芳基噻唑衍生物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个实施方案中,所述酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是马塞替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个实施方案中,所述酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是甲磺酸马塞替尼。

[0039] 因此,本发明涉及治疗非侵袭性或中度侵袭性ALS,尤其是限定为治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月的非侵袭性或中度侵袭性ALS的方法,其中所述方法包括向有需要的人类患者施用马塞替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0040] 在一个实施方案中,本发明的方法用于治疗在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于0.8分每月的患者。在另一个实施方案中,本发明的方法是用于治疗在治疗开始前的ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月(≥ 0.8 至 < 1.1 分每月)的患者。

[0041] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物与至少一种药学上的活性成分联合给药。所述药物活性成分优选地具有治疗ALS的活性。所述药物活性成分优选为抗谷氨酸化合物,尤其是利鲁唑(6-(三氟甲氧基)苯并噻唑-2-胺)、托吡酯(2,3:4,5-双-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-吡喃果糖氨基磺酸酯、加巴喷丁(2-[1-(氨基甲基)环己基]乙酸)、拉莫三嗪(6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪-3,5-二胺)、他仑帕奈((8R)-7-乙酰基-5-(4-氨基苯基)-8,9-二氢-8-甲基-7H-1,3-二氧杂环戊烯并[4,5-h][2,3]苯并二氮杂卓)、头孢曲松((6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-甲氧基氨基乙酰基]氨基)-3-[(2-甲基-5,6-二氧代-1H-1,2,4-三嗪-3-基)磺酰基甲基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸)、谷氨酸羧肽酶II的抑制剂。优选地,所述其他药物活性成分是利鲁唑。

[0042] 本发明旨在提供一种在适当的剂量、给药途径和每日摄入量下针对非侵袭性或中度侵袭性ALS的有效疗法。

[0043] 在一个实施方案中,所述酪氨酸激酶抑制剂或其药用盐或溶剂化物,优选马塞替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,更优选甲磺酸马塞替尼,经口给药。

[0044] 在一个实施方案中,所述酪氨酸激酶抑制剂或其药用盐或溶剂化物,优选马塞替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,更优选甲磺酸马塞替尼,一天两次给药(即每日两次摄入)。

[0045] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药用盐或溶剂化物,优选马塞替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,更优选甲磺酸马塞替尼,以约1.0至约9.0mg/kg(mg/kg体重)的日剂量给药。在另一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,优选马塞替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,更优选甲磺酸马塞替尼,以1.5mg/kg、3.0mg/kg、4.5mg/kg、6.0mg/kg、或7.5mg/kg的剂量给药,更优选以3.0mg/kg/天、4.5mg/kg/天、或6mg/kg/天(mg/kg体重/天)的剂量给药。

[0046] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物在至少4周内以3.0mg/kg/天的初始剂量给药,然后在至少4周内以4.5mg/kg/天给药,此后以6.0mg/kg/天给药,每次剂量递增均进行毒性对照。

[0047] 如上所述,本发明还涉及酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗非侵袭性或中度侵袭性ALS人类患者,患者在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展小于1.1分每月,其中所述酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是甲磺酸马赛替尼。

[0048] 在一个实施方式中,所述患者在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于0.8分每月。在另一个实施方案中,所述患者在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月(≥ 0.8 至 <1.1 分每月)。

[0049] 在一个实施方案中,所述酪氨酸激酶抑制剂与所述至少一种药物活性成分于组合制剂中联合给药,用于同时、单独或依次使用。

[0050] 本发明还涉及根据本发明限定的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于治疗非侵袭性或中度侵袭性ALS,所述酪氨酸激酶抑制剂优选马赛替尼。

[0051] 本发明还涉及根据本发明限定的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其至少与药用活性成分联合用于治疗非侵袭性或中度侵袭性ALS,所述酪氨酸激酶抑制剂优选马赛替尼,所述药用活性成分优选抗谷氨酸化合物,尤其是利鲁唑、托吡酯、加巴喷丁、拉莫三嗪、他仑帕奈、头孢曲松、谷氨酸羧肽酶II抑制剂,优选地,所述其他药物活性成分是利鲁唑。

[0052] 本发明还涉及一种药物组合物或药剂或试剂盒,其包含选自c-Kit、Lyn、Fyn、PDGFR以及CSF1R、或其任意组合的至少一种酪氨酸激酶的抑制剂,优选马赛替尼或其药用盐或溶剂化物,用于治疗根据本发明限定的非侵袭性或中度侵袭性ALS的方法。

[0053] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物或药剂或试剂盒还包括至少一种其他药物活性成分,优选抗谷氨酸化合物,尤其是利鲁唑、托吡酯、加巴喷丁、拉莫三嗪、他仑帕奈、头孢曲松、谷氨酸羧肽酶II抑制剂,优选地,所述其他药物活性成分是利鲁唑。

[0054] 本发明还涉及酪氨酸激酶抑制剂,或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗非侵袭性或中度侵袭性ALS的药物或药物组合物中的用途,任选地与至少一种其他药物活性成分联合使用,酪氨酸激酶抑制剂优选马赛替尼,其他药物活性成分优选抗谷氨酸化合物,尤其是利鲁唑、托吡酯、加巴喷丁、拉莫三嗪、他仑帕奈、头孢曲松、谷氨酸羧肽酶II抑制剂,优选地,所述其他药物活性成分是利鲁唑,如本发明所定义。

[0055] 所述酪氨酸激酶抑制剂和任选的至少一种药物活性成分以包含治疗有效量的剂量方案给药。

[0056] 定义

[0057] 在本发明中,以下术语具有以下含义:

[0058] 如上所述,本申请中使用的表述“治疗开始前ALSFRS-R评分的进展速率为 <1.1 分每月的ALS患者”包括来自全部ALS患者群体的患者亚群。

[0059] 术语“ALSFRS-R评分”表示经修订的肌萎缩侧索硬化症功能评定量表(Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale)。ALSFRS-R是评估残疾的0-48的分数。ALSFRS-R包括12个问题,每个问题的评分为5分制,从0=无法完成,至4=正常

能力。将各个项目得分相加以得到0=最差至48=最佳的报告得分。ALSFRS-R评分与通过疾病影响量表所测量的生活质量显著相关,其表明ALS中功能质量是生活质量的重要决定因素[Cedarbaum JM,ALSFRS-R:包含呼吸功能评估的经修订的ALS功能评定量表,BDNF ALS研究组(第三阶段),J Neurol Sci 1999;169:13-21]。

[0060] 术语“ALSFRS-R评分的进展”是指治疗开始前ALSFRS-R评分的变化速率,以每单位时间(例如月)的分数表示。随着疾病的进展,ALSFRS-R评分降低,即ALSFRS-R评分的变化速率是分数损失。

[0061] “ALSFRS-R评分的进展”(分/月)定义为从第一次ALS相关症状发生之日到第一次治疗的时间(基线)。换句话说,在一个实施方案中,治疗开始前ALSFRS-R评分的进展对应于从第一次ALS相关症状发生之日到第一次治疗的时间(基线)的ALSFRS-R评分的变化速率。如果在第一次ALS相关症状发生之日的ALSFRS-R评分未知,则可接受的估计值将替换上限值48(最小疾病负担)。

[0062] 术语“基线”是指在治疗开始之前或随机化进入研究的时间。

[0063] 使用以下公式计算给定ALS患者的“ALSFRS-R评分的进展”:{(第一次ALS相关症状发生之日的ALSFRS-R评分)-(基线时ALSFRS-R评分)}除以{(第一次ALS相关症状与基线之间的时间)}。如果在第一次ALS相关症状发生之日的ALSFRS-R评分未知,则可接受的估计值将替换上限值48(最小疾病负担)。

[0064] 术语“正常进展者”或“非侵袭性或中度侵袭性ALS”是指在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月的患者。因此,“正常进展者”或患有非侵袭性或中度侵袭性ALS的患者的ALSFRS-R评分以小于1.1分每月降低。在“正常进展者”或患有非侵袭性或中度侵袭性ALS的患者中,可以进一步区分:

[0065] -患有非侵袭性ALS的患者,ALSFRS-R评分以小于0.8分每月降低(<0.8分每月),和

[0066] -患有中度侵袭性ALS的患者,其ALSFRS-R评分以小于1.1分每月且等于或大于0.8分每月(每月 ≥ 0.8 至<1.1分)降低。

[0067] 非侵袭性ALS患者和中度侵袭性ALS患者均为在治疗开始前ALSFRS-R的进展为<1.1个分每月的ALS患者。换句话说,在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展速率为<1.1分每月的ALS患者包括非侵袭性ALS患者和中度侵袭性ALS患者二者。

[0068] 术语“非侵袭性ALS”是指在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展小于0.8分每月的患者。因此,非侵袭性ALS患者的ALSFRS-R评分以小于0.8分每月降低。

[0069] 术语“中度侵袭性ALS”是指患者在治疗开始前的ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月(≥ 0.8 至<1.1分每月)。因此,中度侵袭性ALS患者的ALSFRS-R评分以小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月降低(≥ 0.8 至<1.1分/月)。

[0070] 术语“快速进展者”或“侵袭性ALS”是指在治疗开始前其ALSFRS-R评分的进展等于或大于1.1分每月的患者。因此,“快速进展者”或侵袭性ALS患者的ALSFRS-R评分以1.1分或更多每月降低。

[0071] 术语“在治疗开始前ALSFRS-R的进展为<1.1分每月的ALS患者”可以与表述“治疗开始前ALSFRS-R的进展速率为<1.1分每月的ALS患者”互换使用。

[0072] 术语“FVC”表示用力肺活量。FVC(预测正常值的百分比)是当患者以最大速度和努力呼气时测量的肺活量(VC)。可以使用在测试之前进行校准检查的常规肺活量计来测量

VC。

[0073] 术语“CAFS”表示功能和存活的综合评估(Berry JD等人,The Combined Assessment of Function and Survival(CAFS):ALS临床试验的新终点。Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener,2013年4月;14(3):162-8)。

[0074] 术语“总生存期”定义为从随机化临床试验到记录死亡时间的时间。

[0075] 术语“无气管切开术生存期”定义为从随机化临床试验到记录死亡或第一次气管切开术日的时间。

[0076] 术语“对象”是指哺乳动物,优选人。在一个实施方案中,对象可以是正在等待接受或正在接受医疗护理的“患者”,即温血动物,更优选是人,或者曾是/是/将成为医疗程序,或监测ALS的发展的对象。

[0077] 术语“治疗”是指治疗性治疗和预防性措施;其中目的是预防或减缓(减轻)非侵袭性或中度侵袭性ALS。需要治疗的对象包括已经患有非侵袭性或中度侵袭性ALS的那些,以及那些倾向于患上非侵袭性或中度侵袭性ALS的那些,或那些需要预防非侵袭性或中度侵袭性ALS的那些。如果在根据本发明的方法接受治疗量的酪氨酸激酶抑制剂后,对象在一定程度上显示出对一种或多种与非侵袭性或中度侵袭性ALS相关症状的可观察和/或可测量的缓解,降低发病率和死亡率以及改善生活质量问题,则对象的非侵袭性或中度侵袭性ALS被成功地“治疗”。上述用于评估成功治疗和疾病改善的参数可通过医生熟悉的常规程序容易地测量。

[0078] 术语“马赛替尼”也指其可接受的盐或溶剂化物,尤其是甲磺酸马赛替尼,即使没有明确说明。

[0079] 术语“根据本发明所定义的”是指本发明的任何实施方案或方面单独或组合而没有限制,包括任何优选的实施方案和变化方案,包括涉及酪氨酸激酶抑制剂、优选马赛替尼的任何实施方案和特征,治疗非侵袭性或中度侵袭性ALS的方法,药物组合物,以及与其他药物活性成分,优选利鲁唑的任何组合。

[0080] 术语“治疗有效量”是指不会对靶点产生显著的负面或不良副作用的目标试剂的水平或量:(1)延迟或预防非侵袭性或中度侵袭性ALS的发作;(2)减缓或阻止非侵袭性或中度侵袭性ALS的一种或多种症状的进展、加剧或恶化;(3)改善ALS的症状;(4)降低非侵袭性或中度侵袭性ALS的严重程度或发生率;或(5)治愈非侵袭性或中度侵袭性ALS。可以在非侵袭性或中度侵袭性ALS发作之前施用治疗有效量,用于预防作用。或者或另外,可以在非侵袭性或中度侵袭性ALS开始后施用治疗有效量,用于治疗作用或维持治疗作用。

[0081] 术语“药学上可接受的载体或赋形剂”是指当对动物、优选人类施用时不产生副作用、过敏反应或其他不良反应的赋形剂或载体。其包括任何和所有溶剂、分散介质、涂层、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。对于人类给药,注射制剂应满足监管机构(例如FDA Office或EMA)所要求的无菌性、致热原性、一般安全性和纯度标准。

[0082] 本文使用的术语“溶剂化物”描述包含本发明的化合物和一个或多个药学上可接受的溶剂分子的分子复合物。

[0083] 数字前面的术语“约”意味着所述数值的 $\pm 10\%$ 。

[0084] 如本文所使用的,术语“芳基”指含碳原子和氢原子的单环或多环-芳基。合适的芳基的实例包括但不限于苯基、甲苯基、苄基、苊基、茚基、萘基、甘菊环基和萘基,以及苯并稠碳环

部分例如5,6,7,8-四氢萘基。芳基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代。在一个实施方案中,芳基是单环,其中该环包含6个碳原子,在本文中称为“(C₆) 芳基”。

[0085] 如本文所用,术语“烷基”是指具有1至10个碳原子的饱和直链或带支链的非环烃。代表性的饱和直链烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基;而饱和的带支链烷基包括异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基戊基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、2-甲基-4-乙基戊基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2-甲基-4-乙基己基、2,2-二乙基戊基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基等。本发明的化合物包含的烷基可以任选地用一个或多个取代基取代。

[0086] 如本文所用的,术语“烷氧基”指通过氧原子连接于其他部分的烷基。烷氧基的实例包括甲氧基、异丙氧基、乙氧基、叔丁氧基等。烷氧基可以任选地用一个或多个取代基取代。

[0087] 如本文所使用的,术语“杂芳基”或类似术语指单环的或多环的芳杂环,其包括碳原子环成员或一个或多个杂原子环成员(例如,氧、硫或氮)。通常,杂芳基具有1至约5个杂原子环成员和1至约14个碳原子环成员。代表性的杂芳基包括吡啶基、1-氧代-吡啶基、呋喃基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、苯并[1,4]二氧杂环己烯基、噻吩基、吡咯基、口恶唑基、咪唑基、噻唑基、异口恶唑基、喹啉基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、三唑基、噻二唑基、异喹啉基、吲唑基、苯并口恶唑基、苯并呋喃基、吲哚基、咪唑并吡啶基、四唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并口恶二唑基、吲哚基、四氢吲哚基、氮杂吲哚基、咪唑并吡啶基、喹啉基、嘌呤基、吡咯并[2,3]嘧啶基、吡唑并[3,4]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基和苯并(b)噻吩基。杂原子可以用本领域普通技术人员已知的保护基取代,例如,氮上的氢可以用叔丁氧羰基取代。杂芳基可以任选地用一个或多个取代基取代。此外,氮或硫杂原子环成员可以被氧化。在一个实施方案中,芳杂环选自5-8元单环杂芳基环。芳杂环或杂芳环与其他基团的连接位点可以是芳杂环或杂芳环的碳原子或杂原子。

[0088] 如本文所使用的,术语“杂环”通指杂环烷基和杂芳基。

[0089] 如本文所用的,术语“杂环烷基”指具有2至11个碳原子和至少一个选自O、N和S的杂原子的单环或多环基团,其可以是饱和或非饱和的但并非芳香的。杂环烷基的实例包括(但不限于):哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、乙内酰脲基、戊内酰胺基、氧化乙烯基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢硫代吡喃基砜、四氢硫代吡喃基亚砜、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砜、硫代吗啉基砜、1,3-二氧戊环、四氢呋喃基、二氢呋喃基-2-酮、四氢噻吩基和四氢-1,1-二氧代噻吩基。通常,单环杂环烷基是3至7元。优选的3至7元单环杂环烷基是具有5或6个环原子的那些。杂原子可以用本领域普通技术人员已知的保护基取代,例如,氮上的氢可以用叔丁氧羰基取代。此外,杂环烷基可以任选地用一个或多个取代

基取代。另外,杂环与其他基团的连接位点可以是杂环的碳原子或杂原子。在该定义中仅考虑了这种取代的杂环基团的稳定异构体。

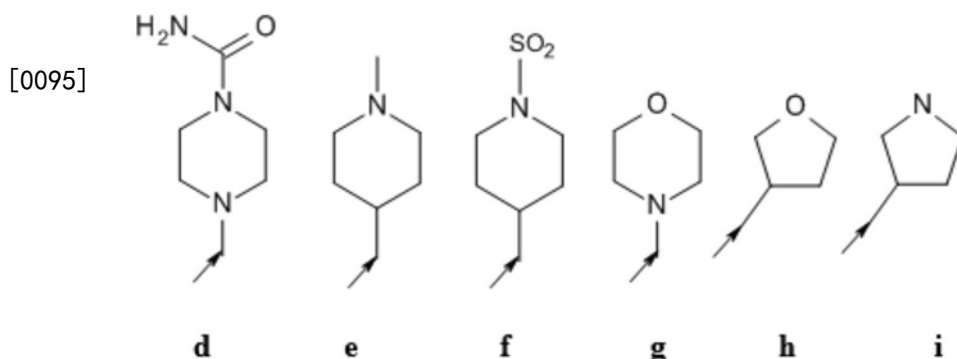
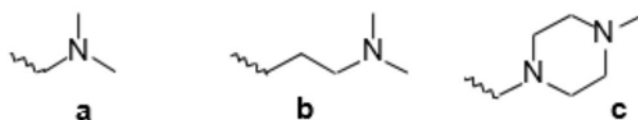
[0090] 如本文所用的术语“取代基”或“经取代的”指化合物或基团上的氢基替换为在未被保护的形式下或使用保护基保护时对反应条件是基本稳定的任何期望的基团。优选的取代基的实例是在本文公开的示例性化合物和实施方案中出现的那些,以及卤素(氯、碘、溴或氟);烷基;烯基;炔基;羟基;烷氧基;硝基;巯基;硫醚;亚胺;氰基;氨基;膦酸;膦;羧基;硫羰基;磺酰基;磺胺;酮;醛;酯;氧(-O);卤代烷基(例如三氟甲基);环烷基,可以是单环或稠合或非稠合多环(例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基),或杂环烷基,其可以是单环或稠合或非稠合多环(例如,吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻吩基),单环或稠合或非稠合多环芳基或杂芳基(例如,苯基、萘基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、口恶唑基、异口恶唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基);氨基(伯氨基、仲氨基或叔氨基); CO_2CH_3 ; CONH_2 ; $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$; NH_2 ; SO_2NH_2 ; OCHF_2 ; CF_3 ; OCF_3 ; 这些部分也可以任选地被稠环结构或桥取代,例如 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 。这些取代基可以任选地被选自这些基团的取代基进一步取代。在某些实施方案中,术语“取代基”或形容词“经取代的”是指选自烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、卤代烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、卤素、 $-\text{OR}_{13}$ 、氰基、硝基、卤代烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{SR}_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{S}(\text{O})_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_r\text{R}_{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})_r\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{N}-\text{R}_{13}$ 的取代基,其中 r 是1或2; R_{11} 和 R_{12} 每次出现时独立地为H、任选经取代的烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的环烷基、任选经取代的环烯基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选经取代的芳烷基、或任选经取代的杂芳烷基;或 R_{11} 和 R_{12} 与它们所连接的氮一起是任选经取代的杂环烷基或任选经取代的杂芳基; R_{13} 和 R_{14} 每次出现时独立地为H、任选经取代的烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的环烷基、任选经取代的环烯基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选经取代的芳烷基、或任选经取代的杂芳烷基。在某些实施方案中,术语“取代基”或形容词“经取代的”是指加溶基团。

[0091] 术语“加溶基团”是指可以基本电离并使化合物在期望溶剂中溶解的任何基团,所述期望溶剂例如水或含水溶剂。此外,加溶基团可以是增加化合物或络合物亲脂性的基团。通常,加溶基团选自被一个或多于一个杂原子如N、O、S取代的烷基,其各自任选地被烷基取代,该烷基独立地被烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、氰基取代,或被环杂烷基或杂芳基、或磷酸根、或硫酸根、或羧酸取代。例如,“加溶基团”在本文中指以下之一:

[0092] -包含至少一个氮或氧杂原子或被至少一个氨基取代或氧代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基;

[0093] -氨基,其可以是饱和环状氨基,该饱和环状氨基可以被选自烷基、烷氧羰基、卤素、卤代烷基、羟烷基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、氨甲酰基、单烷基氨甲酰基和二烷基氨甲酰基的基团取代;

[0094] -如下所示的结构a)至i)之一,其中波浪线和箭头线对应于式[A]的核心结构的连接点。



[0096] 术语“环烷基”是指具有3至10个碳原子的饱和环状烷基。代表性的环烷基包括环丙基、1-甲基环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基和环癸基。环烷基可以任选地被一个或多于一个取代基取代。

[0097] 术语“卤素”指-F、-Cl、-Br或-I。

具体实施方式

[0098] 因此，本发明涉及一种治疗对象中、优选在人类患者中非侵袭性或中度侵袭性肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 的方法，包括向有需要的对象或患者施用酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。优选地，向对象施用治疗有效量的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0099] 在一个实施方案中，患者中非侵袭性或中度侵袭性ALS通过计算所述患者的ALSFRS-R评分来进行诊断。使用以下公式计算给定ALS患者的“ALSFRS-R评分的进展”：{(第一次ALS相关症状发生之日的ALSFRS-R评分) - (基线时ALSFRS-R评分)}除以{(第一次ALS相关症状与基线之间的时间)}。如果在第一次ALS相关症状发生之日的ALSFRS-R评分未知，则可接受的估计值将替代上限值48 (最小疾病负担)。

[0100] 因此，在一个实施方案中，治疗开始前ALSFRS-R评分的进展对应于从第一次ALS相关症状发生之日到第一次治疗的时间 (基线) 的ALSFRS-R评分的变化速率。

[0101] 治疗开始前ALSFRS-R评分的进展小于1.1分每月的患者患有非侵袭性或中度侵袭性ALS，被定义为“正常进展者”。因此，“正常进展者”，即治疗开始前ALSFRS-R评分的进展小于1.1分每月 (<1.1分每月) 的患者包括：

[0102] - 患有非侵袭性ALS的患者，在治疗开始前其ALSFRS-R评分以小于0.8分每月 (<0.8分每月) 降低，以及

[0103] - 患有中度侵袭性ALS的患者，其在治疗开始前ALSFRS-R评分以小于1.1分每月且等于或大于0.8分每月 (≥ 0.8 分至<1.1分每月) 降低。

[0104] 因此，在一个实施方案中，非侵袭性或中度侵袭性ALS定义为治疗开始前ALSFRS-R评分为小于1.1分每月。在另一个实施方案中，非侵袭性或中度侵袭性 (ALS) 定义为ALSFRS-R评分从第一次ALS相关症状发生之日到第一次治疗时间 (基线) 的变化速率小于1.1分每

月。

[0105] 在一个实施方案中,非侵袭性ALS被定义为在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于0.8分每月。在另一个实施方案中,非侵袭性ALS定义为ALSFRS-R评分从第一次ALS相关症状发生之日到第一次治疗时间(基线)的变化速率小于0.8分每月。

[0106] 在一个实施方案中,中度侵袭性ALS定义为在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月(≥ 0.8 至 <1.1 分/月)。在另一个实施方案中,中度侵袭性ALS定义为ALSFRS-R评分从第一次ALS相关症状发生之日到第一次治疗时间(基线)的变化速率小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月(≥ 0.8 至 <1.1 分每月)。

[0107] 如果在第一次ALS相关症状发生之日的ALSFRS-R评分未知,则可接受的估计值将替代上限值48(最小疾病负担)。

[0108] ALSFRS-R是评估残疾的0-48的分数。ALSFRS-R包括12个问题,每个问题的评分为5分制,从0=无法完成,至4=正常能力。将各个项目得分相加以得到0=最差至48=最佳的报告得分。ALSFRS-R评分与通过疾病影响量表所测量的生活质量显著相关,其表明ALS中功能质量是生活质量的重要决定因素[Cedarbaum JM, J Neurol Sci 1999;169:13-21]。

[0109] ALSFRS-R是一种快速管理(5分钟)的序数评定量表(评级0-4),其用于确定对象对12项功能活动/问题中的能力和独立性的评估。所有12项活动都与ALS相关。初始的有效性通过记录在ALS患者中,与强度变化有关的ALSFRS-R评分变化随时间的变化来建立,并且与生活质量测量值和预测生存期密切相关[Traynor B等人, Neurology, 2004.63:1933-35]。所有测试项目的重测信度均大于0.88。ALSFRS-R的优点在于该类别与ALS相关,该仪器是评估ALS患者日常生活功能活动的灵敏且可靠的工具,并且可以更快进行。通过适当的训练,ALSFRS-R可以以较高的评分者间信度和测试/重测信度来执行。

[0110] ALSFRS-R 12个问题及其评级量表如下所述:

[0111] ALSFRS-R仪器

[0112] 1. 言语

[0113] 询问对象是否注意到言语的变化。对象比较他/她的当前功能和在ALS任何症状之前的功能。

[0114] 4正常的言语过程

[0115] 言语如疾病发作前一样;如果对象记录完全正常的言语,则为4

[0116] 3可察觉的言语错乱

[0117] 一些可察觉的言语上的改变

[0118] 2重复的情况下可以理解

[0119] 需要一些重复来理解言语

[0120] 1言语与非语音交流相结合

[0121] 沟通需要言语与手势相结合,包括手势或点头,或通信辅助设备,包括低技术或高技术设备

[0122] 0失去有用的言语

[0123] 对象口头沟通是不可能的

[0124] 2. 流涎

[0125] 无论对象是否正在服用药物治疗流涎,都要评估当前状态与ALS发病前相比的情

况。目前的状况包括所有使用的药物或疗法。

[0126] 4正常

[0127] 3口中有略微但明确过量的唾液;可能有夜间流涎

[0128] 2中度唾液过多;可能有最小的流涎

[0129] 1显著过量的唾液伴有一些流涎

[0130] 0显著流涎

[0131] 一直需要纸巾或手帕

[0132] 3. 吞咽

[0133] 4正常的饮食习惯

[0134] 吞咽没有困难,可以吃任何选择的食物或液体

[0135] 3早期进食问题-偶尔噎住

[0136] 询问对象是否因为食物卡在他/她的喉咙里而回避任何食物;仍然可以吃所有选择的食物,但偶尔会噎住

[0137] 2饮食稠度改变

[0138] 避免某些食物或要求改变食物的稠度

[0139] 1需要补充管饲饮食

[0140] 0 NPO

[0141] 仅肠胃外或肠内喂食

[0142] 4. 书写

[0143] 问题询问是在没有任何辅助装置(例如由于手或手指无力而使用泡沫管和/或机械辅助装置)下用ALS发作之前的惯用手进行书写。

[0144] 4正常

[0145] 3缓慢或潦草:所有文字都清晰可辨

[0146] 2并非所有文字都清晰可辨

[0147] 1没有文字清晰可辨,但仍可以握笔

[0148] 0无法握笔

[0149] 5a. 切割食物和操作餐具

[0150] 在未进行胃造口术的患者中

[0151] 注意:如果>50%的营养是通过g管,则使用5b

[0152] 如果对象出于任何理由选择不切割食物或自己进食,他/她将被评为不能切割食物或自己进食。不能切割食物或自己进食被评为0。

[0153] 4正常

[0154] 用疾病发作前的方法切割或操作餐具没有困难

[0155] 3有点缓慢和笨拙,但不需要帮助

[0156] 用疾病发作之前的方法切割或操作餐具有些困难但是对象继续独立地这样做

[0157] 2可以切割大多数食物(>50%),虽然缓慢而笨拙;需要一些帮助

[0158] 用疾病发作前的方法切割食物或操作餐具有些困难;对象需要辅助,但仍试图切割一些食物,仍然成功完成了>50%的工作

[0159] 1食物必须由其他人切割,但仍然可以慢慢进食

- [0160] 患者不能用疾病发作前使用的方法切割食物,但仍尝试自己进食并至少偶尔成功
- [0161] 0需要喂食
- [0162] 5b. 切割食物和操作餐具
- [0163] 在进行胃造口术的患者中
- [0164] 注意:如果对象进行胃造口术并且仅在其是主要进食方法时,使用5b选项。如果对象主动进行胃造口术,但经口摄入大部分营养素(超过50%),则使用5a,直至5b为合适的选择。对问题5b的回答涉及管饲程序和操作。
- [0165] 4正常
- [0166] 3笨拙,但能够独立执行所有操作
- [0167] 2闭合和紧固需要一些帮助
- [0168] 1为护理人员提供最低限度的辅助
- [0169] 0无法执行任何方面的工作
- [0170] 6. 穿衣和卫生
- [0171] 如果对象选择出于任何理由不自己穿衣或洗澡,他/她将被评为不能自己穿衣或洗澡。不能自己穿衣或洗澡被评为0。
- [0172] 4正常功能
- [0173] 患者没有困难,并且仍然使用在疾病发作前的方法完全独立地穿衣和保持卫生
- [0174] 3独立;可以通过努力或降低效率来完成自我护理
- [0175] 患者在穿衣方面仍然完全独立,但需要更多的努力来穿衣;没有替代方法用于穿衣
- [0176] 2间歇性辅助或替代方法
- [0177] 患者偶尔需要辅助或使用辅助装置或替代方法(例如,套穿衣服、魔术贴封口或鞋子、预扣衬衫、躺着穿裤子、使用淋浴椅或长凳)进行穿衣和保持卫生。现在使用的方法与疾病发作前使用的方法不同
- [0178] 1自我护理需要护理者
- [0179] 指对象需要护理者日常协助穿衣,但对象具有一定程度的功能
- [0180] 0完全依赖
- [0181] 7. 在床上翻身和调整床上用品
- [0182] 如果对象因任何原因选择不在床上翻身或调整床上用品,他/她被评为不能在床上翻身或调整床上用品。能够进行两种活动,翻身和调整床上用品,评级为3或4。进行一项活动的评分为2。
- [0183] 4正常功能
- [0184] 3有点缓慢和笨拙,但不需要帮助
- [0185] 患者可以使用床栏、床头板或电动床。
- [0186] 2可以独自翻身,也可以调整床单,但很难
- [0187] 患者可以独自翻身或调整床单,但很难完成任务;不需要帮助。
- [0188] 患者可以使用床栏、床头板或电动床。
- [0189] 1可以开始,但不能独自翻身或调整床单
- [0190] 0无能

- [0191] 8. 步行
- [0192] 步行的定义如由对象所定义的。
- [0193] 4 正常
- [0194] 3 早期的行走困难
- [0195] 注意到一些困难, 但走路无需帮助
- [0196] 2 帮助行走
- [0197] 包括AF0、手杖、助行器或护理者
- [0198] 1 仅限非行走的功能性运动
- [0199] 患者能够部分移动下肢以进行功能性运动; 能够站立并承受转移的重量, 但无法行走
- [0200] 0 没有目的的腿部运动
- [0201] 9. 爬楼梯
- [0202] 如果对象无论出于何种原因而选择不爬楼梯, 他/她被评为“0-无法做到”。
- [0203] 4 正常
- [0204] 3 慢
- [0205] 2 轻度不稳或疲劳
- [0206] 患者需要在两步之间休息, 或感觉不稳, 但不需要扶手
- [0207] 1 需要辅助
- [0208] 患者需要辅助, 包括扶手或护理者; 需要辅助以确保稳定和安全 0 无法做到
- [0209] ALSFRS-R 呼吸系统分量表
- [0210] 10. 呼吸困难
- [0211] 4 没有
- [0212] 3 走路时发生
- [0213] 2 以下一种或多种情况时发生: 进食、洗澡、穿衣
- [0214] 1 休息时发生: 坐着或躺着时呼吸困难
- [0215] 0 显著难度: 考虑使用机械呼吸支持
- [0216] 11. 端坐呼吸
- [0217] 如果使用夜间BiPAP并且在没有设备的情况下对象无法睡眠, 则评分为0。如果对象使用BiPAP, 但有时在没有它的情况下睡眠(没有它能够睡眠), 选择最能描述对象在没有设备的情况下睡觉时端坐呼吸的数字。
- [0218] 4 没有
- [0219] 3 由于呼吸急促导致夜间睡眠困难, 通常不会使用两个以上的枕头
- [0220] 2 需要额外的枕头才能入睡(超过两个)
- [0221] 1 只能坐起来睡觉
- [0222] 0 没有机械辅助无法入睡
- [0223] 12. 呼吸功能不全
- [0224] 4 没有
- [0225] 3 间歇使用BiPAP
- [0226] 2 夜间持续使用BiPAP

[0227] 1白天和夜晚持续使用BiPAP

[0228] 0通过插管或气管切开术的有创机械通气

[0229] 因此,在整个ALS群体中存在至少两个高度不同的ALS患者亚群,其可以在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展等于或大于1.1分每月的“快速进展者”患者(也称为“侵袭性ALS”)和在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展小于1.1分每月的“正常进展者”患者(也称为“非侵袭性或中度侵袭性ALS”)方面彼此区分开来。前一个亚组代表一种更具侵袭性和差异性的疾病形式,患者死亡(中位生存时间明显缩短)或气管切开术的风险更高[Kimura F等人,Neurology 2006;66:265-267]。在“正常进展者”或患有非侵袭性或中度侵袭性ALS的患者中,可以进一步区分:

[0230] -患有非侵袭性ALS的患者,ALSFRS-R评分以小于0.8分每月(<0.8分/月)降低,

[0231] -患有中度侵袭性ALS的患者,ALSFRS-R评分以小于1.1分每月且等于或大于0.8分每月(≥ 0.8 至<1.1分/月)降低。

[0232] 酪氨酸激酶是受体型或非受体型蛋白质,其将ATP的末端磷酸转移至蛋白质的酪氨酸残基上,从而激活或钝化信号转导途径。已知这些蛋白质参与许多细胞机制,其在破坏的情况下导致如异常细胞增殖和迁移以及炎症等疾病。因此在本发明的含义内,“酪氨酸激酶抑制剂”是抑制酪氨酸激酶,从而干扰细胞内的信号传导过程的药物。阻止这样的过程可以阻止细胞生长和分裂。

[0233] 在一个实施方案中,在治疗本发明对象中的非侵袭性或中度侵袭性ALS的方法中使用的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是野生型c-Kit、Lyn、Fyn、PDGFR和CSF1R、或其任意组合激酶活性的抑制剂。在另一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物抑制野生型c-Kit、Lyn、Fyn、PDGFR和/或CSF1R,而在治疗剂量下不会抑制与已知毒性相关的激酶(即造成可能的酪氨酸激酶抑制剂心脏毒性的那些酪氨酸激酶或酪氨酸激酶受体,包括ABL、KDR和Src)[Dubreuil等人,2009, PLoS ONE 2009.4(9):e7258][Davis等人,Nat Biotechnol 2011,29(11):1046-51]。

[0234] 在一个实施方案中,用于本发明方法的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,因此能够诱导依赖于c-Kit信号传导的细胞周期阻滞和细胞系凋亡[Dubreuil等人,2009年,PLoS ONE,4(9):e7258]。干细胞因子是c-Kit受体的配体,是肥大细胞的关键生长因子;因此,在本发明方法中使用的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是一种有效的抗肥大细胞(anti-mastocyte)物质,其通过抑制c-Kit信号传导对肥大细胞发挥直接的抗增殖和促凋亡作用。类似地,已知Lyn和Fyn激酶对导致IgE诱导的肥大细胞脱粒的转导途径的关键组分起作用;因此,用于本发明方法的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物也通过靶向Lyn和Fyn来调节肥大细胞的活化。

[0235] 肥大细胞本身在维持中枢神经系统的炎症网络方面发挥着重要作用,肥大细胞-小胶质细胞串扰(cross talk)进一步促进炎症反应的持续。

[0236] 肥大细胞的特征在于它们的异质性,不仅涉及组织位置和结构,还涉及功能和组织化学水平。肥大细胞活化之后,控制释放各种介质,这些介质对于生物体防御入侵的病原体是必需的。肥大细胞产生大量的介质,这里分为三组:

[0237] -预先形成的颗粒相关介质(组胺、蛋白多糖和中性蛋白酶);

[0238] -脂质衍生的介质(前列腺素类、血栓素类和白三烯类);

[0239] -各种细胞因子(包括白细胞介素:IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8和肿瘤坏死因子 α TNF- α 、GM-CSF、MIP-1 α 、MIP-1 β 和IFN- γ)。

[0240] 人肥大细胞结构性地表达许多不同生物分子的受体。在这些受体中,受体连接诱导肥大细胞活化的、最广为人知的是高亲和力的IgE受体(Fc ϵ RI)。IgE-多价抗原复合物与Fc ϵ RI的结合导致受体聚集和内化、信号传导和脱粒。这可能伴随着细胞因子基因的转录,从而使炎症反应持续存在。此外,触发肥大细胞导致分泌各种预先形成和/或从头合成的介质,例如血管活性胺(组胺,血清素)、硫酸化蛋白多糖、脂质介质(前列腺素D2,白三烯)、生长因子、蛋白酶、细胞因子和趋化因子,其为如前所述的。这些介质可以单独地,或与巨噬细胞衍生的细胞因子和T细胞衍生的细胞因子协同作用,产生复杂的炎症反应并诱导炎症细胞补充和活化至脱粒的位点。

[0241] 肥大细胞存在于BBB的两侧,并且还具有快速通过BBB的能力,从而响应生理刺激而增加它们的数量[Nautiyal K等人,Proc Natl Acad Sci USA,2008年11月;18:105(46):18053-18057][Theoharides TC等人,J Neuroimmunol.2004年1月;146(1-2):1-12][Silverman AJ等人,J Neurosci 2000,20:401-408]。将这些促炎介质释放到中枢神经系统可以改变神经和血管元件二者的功能[Skaper SD等人,Immunol 2014;141:314-327]。干细胞因子是c-Kit受体的配体,是肥大细胞的关键生长因子。类似地,已知Lyn和Fyn激酶对导致IgE诱导的肥大细胞脱粒的转导途径的关键组分起作用;因此,c-Kit、Lyn和Fyn是调节肥大细胞活性的靶点。

[0242] 因此,在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是肥大细胞活性的抑制剂。

[0243] 在一个实施方案中,所述肥大细胞活性抑制剂是伊马替尼(STI571,Novartis),更优选甲磺酸伊马替尼。因此,在一个具体实施方案中,本发明涉及一种用于治疗哺乳动物,尤其是人类患者的非侵袭性或中度侵袭性ALS的方法,其包括施用有效量的本领域已知化合物如伊马替尼。(STI571,CGP57148B):4-[(4-甲基-1-哌嗪基) 甲基]-N-(4-甲基-3-{[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基] 氨基} 苯基) 苯甲酰胺。该化合物的制备在EP564409的实施例21中进行了描述,特别有用的形式于WO 99/03854中进行了描述。

[0244] 在另一个实施方案中,肥大细胞活性抑制剂可以选自:米哚妥林(PKC412;Novartis)、达沙替尼(BMS354825;Bristol-Myers Squibb)、舒尼替尼(SU11248;Pfizer)、尼罗替尼(AMN107;Novartis)、阿西替尼(AG013736;Pfizer)、帕唑帕尼(GlaxoSmithKline)、托西尼布(SU11654;Pfizer)、BLU-285(Blueprint Medicines)、博舒替尼(SKI-606;Pfizer)、依鲁替尼(PCI-32765;Pharmacoclics)、LAS189386(Almirall R&D Center)、DP-2618(Deciphera Pharmaceuticals)、福美司(R788;Rigel) 和色甘酸钠。

[0245] 在另一个实施方案中,肥大细胞活性抑制剂可以选自:马替尼、伊马替尼、色甘酸钠、米哚妥林、BLU-285、博舒替尼、依鲁替尼、LAS189386、DP-2618、福美司、尼罗替尼、达沙替尼、舒尼替尼、阿西替尼、帕唑帕尼、以及托西尼布。

[0246] 经由CSF-1R而来源于神经元的CSF-1已被认为是触发脊髓中小胶质细胞增殖的机制。已经观察到,受损的运动神经元通过表达CSF-1诱导脊髓小胶质细胞的扩张[Guan Z等人(2016)Nature Neuroscience 19(1):94-101];因此,CSF-1R是调节小胶质细胞活性的靶点。此外,小胶质细胞响应从非神经元细胞(主要是免疫原细胞,如肥大细胞)释放的促炎信

号。有证据表明,免疫系统和中枢神经系统之间存在广泛的交流,促炎细胞因子在这种交流中起着关键作用[Skaper SD等人,Immunol 2014;141:314-327]。因此,这种肥大细胞-小胶质细胞窜扰进一步加剧并延长慢性神经炎症的作用。

[0247] 用于本发明方法的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物还通过靶向CSF-1R来调节小胶质细胞的活化。

[0248] 因此,在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是小胶质细胞活性的抑制剂。

[0249] 在一个实施方案中,所述小胶质细胞活性抑制剂可以选自:GW2580 (GlaxoSmithKline)、帕昔达替尼(PLX3397;Plexxikon)、BLZ945 (Novartis)、利尼伐尼(ABT-869;Abbott)、OSI-930 (OSI Pharmaceuticals Inc)、伊马替尼(STI571,Novartis)、舒尼替尼(SU11248;Pfizer)、尼罗替尼(AMN107;Novartis)、帕唑帕尼(GlaxoSmithKline)、依玛妥珠单抗(RG7155;Roche)、FPA008 (Five Prime Therapeutics, Inc)、奎扎替尼(AC220;Daiichi Sankyo)、阿西替尼(AG-013736;Pfizer)、莫特塞尼(AMG-706;Takeda)、西地尼布(cediranib) (AZD-2171;AstraZeneca)、JNJ-28312141 (Johnson&Johnson)、Ki-20227 (Kirin Pharma Company Limited)、MLN-518 (Millennium)、索拉非尼(Sorafenib) (Bayer) 和SU-14813 (Pfizer)。

[0250] 在另一个实施方案中,所述小胶质细胞活性抑制剂可以选自:马赛替尼、GW2580、帕昔达替尼、BLZ945、利尼伐尼、OSI-930、伊马替尼、舒尼替尼、尼罗替尼、帕唑帕尼、依玛妥珠单抗、FPA008、奎扎替尼、阿西替尼、莫特塞尼、西地尼布、JNJ-28312141、Ki-20227、MLN-518、索拉非尼和SU-14813。

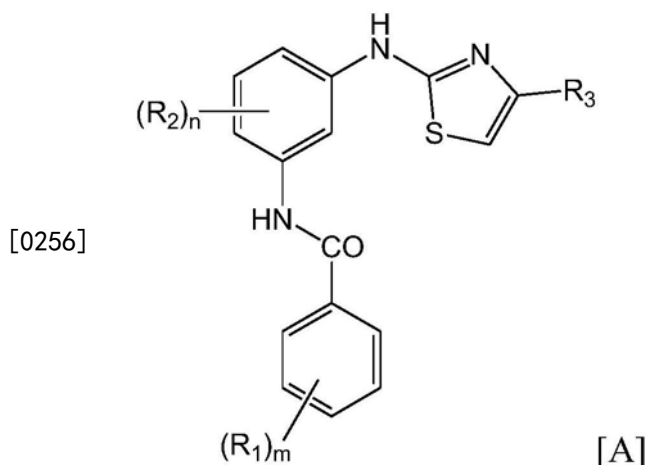
[0251] 此外,免疫系统(例如通过肥大细胞)与中枢神经系统之间存在广泛的交流,促炎细胞因子在这种交流中起着关键作用[Skaper SD等人,Immunol 2014;141:314-327]。得到的肥大细胞-小胶质细胞的窜扰进一步加剧和延长慢性神经炎症的作用;因此,用于本发明方法的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物也通过抑制肥大细胞-小胶质细胞窜扰来调节神经炎症。

[0252] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是肥大细胞活性和小胶质细胞活性的抑制剂。

[0253] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是2-氨基芳基噻唑衍生物。

[0254] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是式[A]的2-氨基芳基噻唑衍生物。在另一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是式[B]的2-氨基芳基噻唑衍生物。

[0255] 在一个实施方案中,本发明用于治疗对象(即患有ALS的人类患者,其治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月)的非侵袭性或中度侵袭性ALS的方法的酪氨酸激酶抑制剂具有下式[A],或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0257] 其中，

[0258] R_1 和 R_2 独立地选自氢、卤素、直链或带支链的烷基、含1至10个碳原子的环烷基、三氟甲基、烷氧基、氰基、二烷基氨基、以及加溶基团， m 为0至5且 n 为0至4；

[0259] 基团 R_3 是以下之一：

[0260] (i) 芳基，例如苯基，或其经取代的变体，在该变体任何一个环位置上带有一个或多个取代基的任意组合，该取代基例如卤素、含有1至10个碳原子的烷基、三氟甲基、氰基和烷氧基；

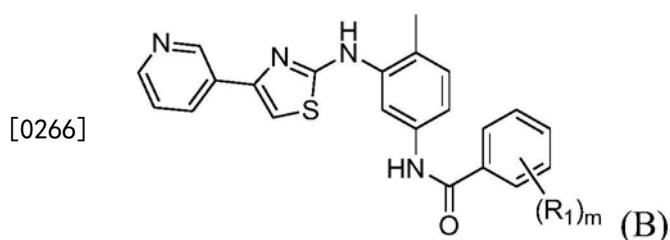
[0261] (ii) 杂芳基，例如2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基，其可以另外带有一个或多个取代基的任意组合，该取代基例如卤素、含有1至10个碳原子的烷基、三氟甲基和烷氧基；

[0262] (iii) 五元环芳杂环基，例如2-噻吩基、3-噻吩基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基，其可以另外带有一个或多个取代基的任意组合，该取代基例如卤素、含有1至10个碳原子的烷基、三氟甲基和烷氧基。

[0263] 在一个实施方案中，本发明用于治疗对象（即患有ALS的人类患者，其治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于0.8分每月）的非侵袭性ALS的方法的酪氨酸激酶抑制剂具有如上定义的式[A]。

[0264] 在一个实施方案中，本发明用于治疗对象（即患有ALS的人类患者，其治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为 ≥ 0.8 至 < 1.1 分每月）的中度侵袭性ALS的方法的酪氨酸激酶抑制剂具有如上定义的式[A]。

[0265] 在具体的实施方案中，本发明用于治疗对象（即患有ALS的人类患者，其治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月）的非侵袭性或中度侵袭性ALS的方法的酪氨酸激酶抑制剂具有通式[B]，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



[0267] 其中，

[0268] R_1 独立地选自氢、卤素、直链或带支链的烷基、含1至10个碳原子的环烷基、三氟甲

基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、加溶基团,和

[0269] m是0至5。

[0270] 在具体实施方案中,本发明用于治疗对象(即患有ALS的人类患者,其治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于0.8分每月)的非侵袭性ALS的方法的酪氨酸激酶抑制剂具有如上定义的通式[B]。

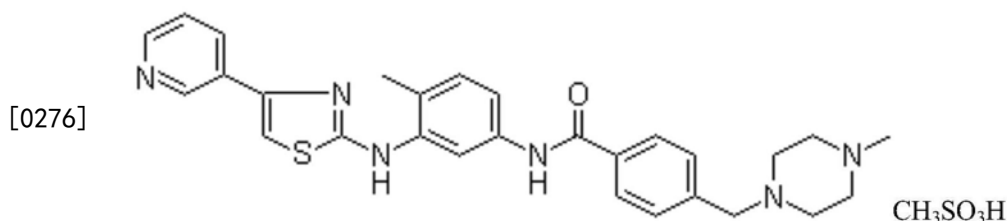
[0271] 在具体实施方案中,本发明用于治疗对象(即患有ALS的人类患者,其治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为 ≥ 0.8 至 < 1.1 分每月)的中度侵袭性ALS的方法的酪氨酸激酶抑制剂具有如上定义的通式[B]。

[0272] 药学上可接受的盐优选是药学上可接受的酸加成盐,例如与无机酸的酸加成盐,无机酸例如盐酸、硫酸或磷酸,或与合适的有机羧酸或磺酸的酸加成盐,有机羧酸或磺酸例如脂肪族单羧酸或二羧酸,如三氟乙酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、羟基马来酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸或草酸,或氨基酸如精氨酸或赖氨酸,芳香羧酸,如苯甲酸、2-苯氧基-苯甲酸、2-乙酰氧基-苯甲酸、水杨酸、4-氨基水杨酸,芳香族-脂肪族羧酸,如扁桃酸或肉桂酸,杂芳香族羧酸,如烟酸或异烟酸,脂肪族磺酸,如甲磺酸、乙磺酸或2-羟基乙磺酸,特别是甲磺酸,或芳香族磺酸,例如苯磺酸、对甲苯磺酸或萘-2-磺酸。

[0273] 除非另有说明,否则在本发明中使用“甲磺酸盐”是指甲磺酸与所述药物(例如式[A]或[B]化合物)的盐。使用甲磺酸盐(mesilate)而不是甲磺酸盐(mesylate)符合WHO发布的INN(修定的国际非专有名称)(例如World Health Organization(2006年2月).International Nonproprietary Names Modified.INN Working Document 05.167/3.WHO.)。例如,甲磺酸马赛替尼或甲磺酸伊马替尼分别表示马赛替尼和伊马替尼的甲磺酸盐。

[0274] 在一个高度优选的实施方案中,用于本发明方法的式[B]的酪氨酸激酶抑制剂是马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,更优选甲磺酸马赛替尼。

[0275] 优选地,“甲磺酸马赛替尼”是指经口生物可利用的马赛替尼的甲磺酸盐-CAS 1048007-93-7 (MsOH); $C_{28}H_{30}N_6OS \cdot CH_3SO_3H$; MW 594.76:



[0277] 马赛替尼的化学名称是4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基噻唑-2-基氨基)苯基]苯甲酰胺-CAS号790299-79-5。

[0278] 马赛替尼于US7423055和EP1525200B1中进行了描述。合成甲磺酸马赛替尼的详细步骤在W02008/098949中给出。

[0279] 酪氨酸激酶抑制剂,优选式[A]或[B]或甲磺酸马赛替尼,可以优选地用作野生型c-Kit、Lyn、Fyn、PDGFR、以及CSF1R激酶活性、或其任意组合的抑制剂。

[0280] 关于本发明,不希望受理论约束,能够抑制c-Kit/SCF信号传导途径并因此抑制肥大细胞存活和/或活化的分子,或能够调节肥大细胞脱粒并因此调节肥大细胞-小胶质细胞串扰的分子,或能够抑制CSF-1/CSF-1R信号传导途径并因此抑制小胶质细胞增殖的分子或

其任何组合能够控制ALS的症状和进展。关于本发明,酪氨酸激酶抑制剂,特别是如上定义的酪氨酸激酶抑制剂,特别是马赛替尼,通过抑制野生型c-Kit、Lyn、Fyn、PDGFR和CSF1R的酪氨酸激酶活性在治疗非侵袭性或中度侵袭性ALS中发挥该作用,特别地,其通过但不限于减少总的肥大细胞负担、抑制肥大细胞的全部活性、抑制肥大细胞-小胶质细胞窜扰、抑制小胶质细胞增殖,从而影响整体炎症级联反应,而对治疗开始前ALSFRS-R评分进展小于1.1分每月的患者发挥该作用。出乎意料的是,不希望受理论约束,正是通过这种多方面的作用机制,使用根据本发明的酪氨酸激酶抑制剂可以在非侵袭性或中度侵袭性ALS患者中引起反应。

[0281] 在一个实施方案中,所述患者在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于0.8分每月。在另一个实施方案中,所述患者在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月(≥ 0.8 至 <1.1 分/月)。

[0282] 本发明涉及治疗人类患者的非侵袭性或中度侵袭性ALS的方法,其中所述方法包括向有需要的人类患者施用酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,尤其是马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0283] 关于本发明,人类患者的非侵袭性或中度侵袭性ALS定义为治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为少于1.1分每月。根据本发明,人类患者的非侵袭性ALS还被定义为在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于0.8分每月。根据本发明,人类患者的中度侵袭性ALS还被定义为在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月(≥ 0.8 至 <1.1 分每月)。

[0284] 因此,本发明涉及治疗患有肌萎缩侧索硬化症(ALS)的患者的方法,所述患者在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展小于1.1分每月。

[0285] 本发明还涉及选自c-Kit、Lyn、Fyn、PDGFR以及CSF1R、或其任何组合的至少一种酪氨酸激酶的抑制剂,优选马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于治疗患有肌萎缩侧索硬化症(ALS)、在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为低于1.1分每月的患者。

[0286] 本发明还涉及选自c-Kit、Lyn、Fyn、PDGFR以及CSF1R、或其任何组合的至少一种酪氨酸激酶的抑制剂、优选马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于制备治疗患有在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月的肌萎缩侧索硬化症(ALS)患者的药物的用途。

[0287] 在一个实施方案中,患者在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于0.8分每月。在另一个实施方案中,所述患者在治疗开始前的ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月(≥ 0.8 至 <1.1 分每月)。

[0288] 关于本发明,术语“治疗”(及其各种语法形式)是指预防、治愈、逆转、减轻、缓解、最小化、抑制、或停止疾病状态、疾病进展、疾病致病因子(例如细菌或病毒)或其他异常情况的有害作用。例如,治疗可以涉及缓解疾病的症状(即,不必要为所有症状)或减缓疾病的进展。

[0289] 发明人出人意料地表明,马赛替尼为高度不同的ALS患者亚群提供治疗益处,在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展作为治疗功效的独立预测因子。

[0290] 进行随机安慰剂对照3期研究(AB10015),以比较马赛替尼联合利鲁唑与安慰剂联合利鲁唑治疗ALS患者的疗效和安全性(参见实施例1)。

[0291] 在前瞻性声明的AB10015研究的中期分析之后,发明人出人意料地表明,在ALS亚群中,与安慰剂相比,马赛替尼产生了临床优势(参见实施例2)。该亚群由限制性资格标准定义,由治疗开始前ALSFRS-R评分的进展小于1.1分每月的ALS患者组成;统称为全体ALS群体中的非侵袭性或中度侵袭性ALS亚群或“正常进展者”亚群,包括患有如上文所定义的非侵袭性ALS或中度侵袭性ALS的患者。该结果代表了新的知识,不可能通过现有技术的教导来预测。

[0292] 马赛替尼在其主要终点方面显示出优于安慰剂的改善($P=0.0032$,表4),疾病进展速率具有统计学显著性延迟。与安慰剂相比,这种积极的治疗效果出乎意料地显示出由非侵袭性或中度侵袭性ALS(正常进展者)亚群的强烈推动($P=0.0004$,表5),而马赛替尼对侵袭性ALS(更快进展者,或如上文所定义的快速进展者)患者的疗效有限或没有影响($P=0.4327$,表6)。总之,这些数据表明,马赛替尼在非侵袭性或中度侵袭性ALS(正常进展者)的受限群体中产生临床优势,其出乎意料地优于其他患者群组。这些发现支持使用在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展(阈值小于1.1分每月)作为马赛替尼的治疗效果和从全体ALS群体中选择患者的独立预测因子。

[0293] 因此,本发明人出人意料地表明,不同的亚群对马赛替尼治疗有反应,根据疾病的侵袭性进行所述区分,所述疾病的侵袭性通过ALSFRS-R评分从第一次ALS相关症状发生之日到随机化进入研究(基线)的时间的变化速率为少于1.1分每月来计算(包括如上文所定义的非侵袭性ALS和中度侵袭性ALS亚群);这可以概括为治疗开始前ALSFRS-R评分的进展,以每单位时间的分数来表示。

[0294] 本发明的方法有利地显示出对非侵袭性或中度侵袭性ALS患者(正常进展者)提供显著的有益效果。在一个实施方案中,认为“正常进展者”或“非侵袭性或中度侵袭性”的表述实际上是指以下临床情况,其中接受治疗的ALS患者表现出根据ALSFRS-R评分的进展为少于1.1分每月表达的疾病进展史。

[0295] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物与至少一种药物活性成分联合给药。所述药物活性成分优选地在治疗ALS中具有活性。

[0296] 所述药物活性成分的实例包括但不限于:抗谷氨酸化合物,尤其是利鲁唑(6-(三氟甲氧基)苯并噻唑-2-胺)、托吡酯(2,3:4,5-双-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-吡喃果糖氨基磺酸酯、加巴喷丁(2-[1-(氨基甲基)环己基]乙酸)、拉莫三嗪(6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪-3,5-二胺)、他仑帕奈((8R)-7-乙酰基-5-(4-氨基苯基)-8,9-二氢-8-甲基-7H-1,3-二氧杂环戊烯并[4,5-h][2,3]苯并二氮杂卓)、头孢曲松((6R,7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-甲氧基亚氨基乙酰基]氨基]-3-[(2-甲基-5,6-二氧代-1H-1,2,4-三嗪-3-基)磺酰基甲基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸)、谷氨酸羧肽酶II的抑制剂。

[0297] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物与抗谷氨酸化合物联合给药。

[0298] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物与利鲁唑联合给药。

[0299] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物是选自c-Kit、Lyn、Fyn、PDGFR、以及CSF1R、或其任何组合的至少一种酪氨酸激酶的抑制

剂,并与利鲁唑联合给药。

[0300] 在一个实施方案中,本发明的肥大细胞活性抑制剂与利鲁唑联合给药。在一个实施方案中,本发明的小胶质细胞活性抑制剂与利鲁唑联合给药。

[0301] 本发明还涉及一种治疗对象、优选在人类患者的非侵袭性或中度侵袭性ALS的方法,包括向有需要的对象或患者施用马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其与利鲁唑联合给药。

[0302] 在一个实施方案中,本发明的所述方法用于治疗在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于0.8分每月的患者。在另一个实施方案中,本发明的所述方法用于治疗在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月并且等于或大于0.8分每月(≥ 0.8 至 < 1.1 分每月)的患者。

[0303] 利鲁唑可以以50mg/天至200mg/天的剂量给药,例如以50mg/天、100mg/天、或200mg/天,优选50mg的剂量给药,每天两次。

[0304] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物与托吡酯联合给药。

[0305] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物与加巴喷丁联合给药。

[0306] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物与拉莫三嗪联合给药。

[0307] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物与他仑帕奈联合给药。

[0308] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物与头孢曲松钠联合给药。

[0309] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物与谷氨酸羧肽酶II抑制剂联合给药。

[0310] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物与至少一种药物活性成分同时、单独或依次给药。

[0311] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物与所述至少一种药物活性成分于组合制剂中联合给药,用于同时、单独或依次使用。

[0312] 关于最佳剂量方案,用于本发明方法的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以约1.0mg/kg/天至约9.0mg/kg/天(mg/kg体重/天)日剂量给药。在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药用盐或溶剂化物,优选马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,更优选甲磺酸马赛替尼,以约1.5mg/kg/天至约7.5mg/kg/天的日剂量给药,例如,约1.5mg/kg/天、约3.0mg/kg/天、约4.5mg/kg/天、约6.0mg/kg/天、或约7.5mg/kg/天,更优选约3.0mg/kg/天、约4.5mg/kg/天、或6.0mg/kg/天(mg/kg体重/天)的日剂量给药。

[0313] 尽管如此,酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,尤其是马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,可以在低应答患者中以约1.5mg/kg/天的增量剂量递增得给药,直至达到最大值约7.5mg/kg/天,更优选约4.5mg/kg/天或约6.0mg/kg/天。每次剂量递增都受到毒性控制,不允许任何剂量递增的毒性事件发生。

[0314] 在一个实施方案中,所述酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物的剂量递增发生在初始剂量给药后的至少4周后并在初始剂量给药后26周之前的任何时间点;例如,在第4周、第8周、第12周、第16周、第20周或第24周。每次剂量递增均受到毒性控制,包括但不限于:在恒定剂量的研究治疗的前4周治疗期,没有报告疑似严重不良事件,且没有疑似不良事件导致治疗中断,且在剂量增加时没有发生疑似不良事件,无论其严重程度如何。在没有任何上述毒性事件的情况下,可以发生预定的剂量递增。在剂量递增时进行的非严重疑似不良事件,或在治疗恢复时没有剂量减少的治疗中断的情况下,任何剂量增加被延迟到另外的4周治疗期之后。对于因安全原因减少剂量的患者,不会准许剂量递增。

[0315] 在一个实施方案中,所述酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,优选马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,最初经口给药,优选每日两次摄入,在6周期间剂量为3mg/kg/天,随后的6周期间为4.5mg/kg/天,然后4.5mg/kg/天。在另一实施方案中,所述酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,优选马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,最初以经口给药,优选每日两次摄入,在12周期间剂量为3.0mg/kg/天,随后4.5mg/kg/天。

[0316] 在另一实例中,马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物最初经口给药,优选每日两次摄入,剂量为四周期间3mg/kg/天,然后四周期间4.5mg/kg/天,然后以6mg/kg/天给药,每次剂量递增进行毒性对照。

[0317] 在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,优选马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,更优选甲磺酸马赛替尼,在至少6周期间以4.5mg/kg/天的初始剂量给药,然后在至少6周期间以6.0mg/kg/天给药,此后以6.0mg/kg/天给药,每次剂量递增进行毒性对照。

[0318] 本文指出的任何剂量是指活性成分本身的量,而不是其盐形式。

[0319] 考虑到在所述剂量方案中使用的以mg/kg/天计的马赛替尼的剂量是指活性成分马赛替尼的量,甲磺酸马赛替尼的药学上可接受的盐的组成变化不会改变所述剂量方案。

[0320] 在具体实施方案中,马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物还可以通过不同的给药途径给药,但优选经口给药。在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物经经口给药。在一个实施方案中,本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以每日两次摄入来给药。因此,在又一优选的实施方案中,在上述用途或方法中,马赛替尼或其盐或溶剂化物经经口给药;优选长期一天两次,例如超过6个月,优选超过12个月。马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物可以100mg和200mg片剂的形式给药。

[0321] 在一个实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,优选马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物,更优选甲磺酸马赛替尼,以至少50毫克且小于600毫克、优选至少100毫克且小于400毫克的量包含于药物组合物中。

[0322] 本发明还涉及包含本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物。

[0323] 本发明还涉及一种药剂,其包含本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0324] 本发明还涉及一种试剂盒,其包含本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受

的盐或溶剂化物。

[0325] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物、药剂或试剂盒包含马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0326] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物、药剂或试剂盒包含本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,与至少一种其他药物活性成分的组合。在一个实施方案中,本发明的药物组合物、药剂或试剂盒包含本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,联合至少一种其他药物活性成分,优选抗谷氨酸化合物,尤其是利鲁唑、托吡酯、加巴喷丁、拉莫三嗪、他仑帕奈、头孢曲松、谷氨酸羧肽酶II抑制剂,优选地,所述其他药物活性成分是利鲁唑。

[0327] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物、药剂或试剂盒包含本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,与至少一种抗谷氨酸化合物和/或谷氨酸羧肽酶II抑制剂的组合。在一个实施方案中,本发明的药物组合物、药剂或试剂盒包含本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,与选自利鲁唑、托吡酯、加巴喷丁、拉莫三嗪、他仑帕奈和头孢曲松的至少一种其他药物活性成分的组合。

[0328] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物、药剂或试剂盒包含本发明的酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物与利鲁唑的组合。在优选的实施方案中,本发明的药剂或试剂盒包含马赛替尼或其药学上可接受的盐或溶剂化物与利鲁唑的组合。

[0329] 根据具体的实施方案,因此本发明的药物组合物或药剂是经口组合物。

[0330] 如本领域技术人员已知的,可以使用各种形式的赋形剂以适应给药方式,并且它们中的一些可以促进活性分子的有效性,例如,通过促进释放模式,使该活性分子整体上对所需的治疗更有效。

[0331] 因此,用于本发明方法的药物组合物、药剂或组合物能够以各种形式给药,更具体地,例如以可注射、可研碎或可消化的形式给药,例如通过肌肉内、静脉内、皮下、皮内、经口、局部、直肠、阴道、眼、鼻腔、透皮或肠胃外途径给药。优选的途径是经口给药。

[0332] 本发明特别涵盖根据本发明的化合物在制备药物组合物或药剂中的用途。

[0333] 这种药剂或药物组合物可以采取适于经口服药的药剂或药物组合物的形式,其可以使用本领域熟知的药学上可接受的载体以合适的剂量配制。这些载体使药物组合物能够配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶剂、糖浆、药浆、混悬剂等供患者摄取。除了活性成分,这些药物组合物可以包含合适的药学上可接受的载体,其包含促进将活性化合物加工成可以在药学上使用的制剂的赋形剂和助剂。用于制剂和给药技术的其他细节可以在Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, Pa.) 的最新版本中找到。

[0334] 实施例

[0335] 通过以下实施例进一步说明本发明。

[0336] 实施例1

[0337] AB10015研究

[0338] 设计:

[0339] AB10015研究是一项前瞻性、多中心、随机化的、双盲、安慰剂对照、平行组、2/3期研究,以比较马赛替尼联合利鲁唑与安慰剂联合利鲁唑治疗患有肌萎缩侧索硬化症(ALS)

患者的疗效和安全性。

[0340] 随机化：

[0341] 381名患者随机分为3组：

[0342] -第1组：127名患者接受了4.5mg/kg/天的马赛替尼+利鲁唑

[0343] -第2组：127名患者接受了3mg/kg/天的马赛替尼+利鲁唑

[0344] -第3组：127名患者接受安慰剂+利鲁唑

[0345] 亚组分析 (ALS患者亚群)：

[0346] 有两个不同的ALS患者群体：“正常进展者”亚群和“更快进展者”亚群。初步分析的目标群体是“正常进展者”的亚群。

[0347] “正常进展者”群体：

[0348] “正常进展者”被定义为在随机化之前ALSFRS-R评分的进展小于1.1分每月的ALS患者。该群体应占ALS患者的约80%。

[0349] “正常进展者+更快进展者”群体：

[0350] “正常进展者+更快进展者”群体包括所有ALS患者，“正常进展者”ALS患者或“更快进展者”ALS患者。“更快进展者”被定义为随机化之前ALSFRS-R评分的进展大于或等于1.1分每月的ALS患者。

[0351] 主要入选标准：

[0352] -年龄在18至75岁之间，体重>50kg，体重指数在18kg/m²至35kg/m²之间的女性或男性患者；

[0353] -家族性或散发性ALS；

[0354] -根据世界神经病学联合会修订的El Escorial标准，由实验室支持的临床可能的或确定的ALS诊断患者[Brooks BR, Journal of the Neurological Sciences 1994;124 (增刊):96-107]；

[0355] -在筛查就诊时症状发作的病程不超过36个月；

[0356] -患者在筛查前用稳定剂量的利鲁唑(100mg/天)治疗至少30天；

[0357] -FVC(用力肺活量)等于或大于60%的患者在筛查就诊时预测性别、身高和年龄的正常值；

[0358] -患者在筛查和基线时具有足够的器官功能。

[0359] 主要排除标准：

[0360] -接受气管切开术和/或胃造口术的患者。

[0361] 治疗给药

[0362] 如下表2和3中所示，登记的对象在用餐期间服用总日剂量为4.5mg/kg或3mg/kg 马赛替尼或匹配的安慰剂。对于早晨的剂量，在早餐期间服用片剂。如果出现恶心，则在午餐期间给药。对于晚上剂量，在晚餐期间服用片剂。

[0363] 研究治疗日剂量为4.5mg/kg，以如表2所示的分剂量给药。

[0364] 表2：根据患者体重给药(4.5mg/kg/天)的研究治疗剂量(mg)

		4.5mg/kg/天		
以 kg 计的患者的体重		每日剂量 (mg)	早上(mg)	晚上(mg)
[0365]	≤55.5	200	100	100
	> 55.5 ≤77.7	300	100	200
	> 77.7 ≤99.9	400	200	200
	> 99.9	500	200	200+100

[0366] 研究治疗日剂量为3mg/kg,以如表3所示的分剂量给药。

[0367] 表3:根据患者体重给药 (3mg/kg/天) 的研究治疗剂量 (mg)

		3mg/kg/天		
以 kg 计的患者的体重		每日剂量 (mg)	早上(mg)	晚上(mg)
[0368]	≤49.9	不可能		
	> 49.9 ≤83.3	200	100	100
	> 83.3	300	100	200

[0369] 分析数据集:

[0370] 意向性治疗 (ITT) 数据集-ITT群体定义为全部随机化的患者,无论他们是否接受过研究治疗,至少有一次基线后疗效评估。

[0371] 修改的意向性治疗 (mITT) 数据集-mITT群体将包括可能或确定患有肌萎缩侧索硬化症的所有ITT患者,他们至少接受过一剂的研究治疗(马赛替尼或安慰剂)。

[0372] 符合方案 (PP) 数据集-PP群体由mITT群体的所有患者组成,没有任何重大的方案偏离。这是一组按预期参与研究的患者。如果没有方案偏离,过早终止研究的患者将被包括在PP群体中。在锁定数据库之前,数据审查委员会 (Data Review Committee) 将完全定义并记录从PP群体中排除患者的确切原因。

[0373] 安全群体-安全群体 (SAF) 由至少服用一剂研究药物 (马赛替尼或安慰剂) 的所有登记患者组成。

[0374] 统计方法

[0375] 主要终点:

[0376] 在经修订后的肌萎缩侧索硬化症功能评定量表 (ALSFRS-R) 中从基线至第48周的变化

[0377] 次要终点:

[0378] 次要分析包括以下终点:

- [0379] -无进展生存期(PFS),定义为ALSFRS-R恶化超过9分或死亡;
- [0380] -功能与生存期的综合评估(CAFS);
- [0381] -生存期定义为从随机化到记录死亡或第一次气管切开术的日期;
- [0382] -第一次气管切开术的时间定义为从随机化到第一次气管切开术的时间;
- [0383] -用力肺活量(FVC)从基线到每个时间点的变化(第4、8、12、24、36、48周);
- [0384] -ALSFRS-R从基线到每个时间点(第4、8、12、24和36周)的变化;
- [0385] -存活率定义为在每个时间点(第12、24、36和48周)没有气管切开术的患者存活率。
- [0386] 中期分析
- [0387] 本研究计划对约50%的随机化患者进行一项中期分析。
- [0388] 中期分析没有任何揭盲。授权独立的合同研究组织(Contract Research Organization,CRO)进行分析。结果直接发送给独立数据监测委员会(Independent Data Monitoring Committee,IDMC)成员。
- [0389] IDMC得出结论,基于预先计划的中期分析,AB10015研究达到了其主要目标。建立没有进入患者随机化列表并独立于研究的进行的三人小团队,并收集顶线数据。
- [0390] 实施例2
- [0391] 临床数据显示,马赛替尼为高度差异性的ALS患者亚群提供治疗益处。这些患者被确定为患有非侵袭性或中度侵袭性ALS(“正常进展者”),其定义为在治疗开始前ALSFRS-R评分的进展小于1.1分每月的ALS患者。
- [0392] AB10015研究的中期分析
- [0393] 方法:
- [0394] 研究方案和统计分析计划包括对两个亚组患者进行分析的规定:“正常进展者”(随机化之前ALSFRS-R评分的进展为小于1.1分每月的患者,也称为非侵袭性或中度侵袭性ALS患者)和“更快进展者”(随机化之前ALSFRS-R评分的进展为大于或等于1.1分每月,也称为侵袭性ALS患者)。
- [0395] 根据AB10015研究方案,计划在大约50%的信息可用于分析后进行中期分析。在进行中期分析时,在2015年2月12日之前随机化的381名患者中,192名(50%)可能已达到48周的就诊时间。该中期ITT群体分别由65、64和63名随机化到安慰剂组、马赛替尼4.5mg/kg/天组和马赛替尼3.0mg/kg/天组的患者组成。在192名患者中,161名(85%)是“正常进展者”患者,其由54、53和54名分别随机化到安慰剂组、马赛替尼4.5mg/kg/天组和马赛替尼3.0mg/kg/天组的患者组成。根据剂量(3mg/kg/天相对于4.5mg/kg/天)的随机化比率为1:1(50%);因此,就整体患者数量、亚群体状况和治疗剂量而言,达到了中期分析所需的患者数量。
- [0396] 中期分析的主要终点是基于ALSFRS-R从基线到第48周的变化。在mITT“正常进展者”(即非侵袭性或中度侵袭性ALS)亚群中进行初步分析。该分析是对马赛替尼的初始剂量为4.5mg/kg/天(第1组,n=52),相对于安慰剂组患者(第3组,n=46)的患者进行分析, α 水平为3.11%。基于Modified Last Observation Carried Forward(mLOCF)方法替换研究就诊时ALSFRS-R的缺失值。
- [0397] 使用根据以下因素调整的协方差分析模型(ANCOVA)估算ALSFRS-R从基线到第48

周的绝对变化:治疗(马赛替尼或安慰剂)和分层标准为:ALS患者亚群,ALSFRS-R评分(分/月)从症状第一次出现之日起到基线的进展,基线时的ALSFRS-R评分,发病部位(延髓与其他),基线时的年龄和地理区域。

[0398] 计算组间从基线到第48周平均变化差异的双边(1- α)置信区间。初步分析使用了复随机化测试。复随机化测试,也称为随机化测试或置换测试,是一种统计显著性检验,其中通过计算所观察的数据点上的标签的重新排列下的检验统计量的所有可能值来获得零假设下的检验统计量的分布。计算治疗因子的p值至少与原始数据的治疗因子的p值一样小的重复的比例。在该比例中,观察到的治疗因子的p值也占分子和分母中的一次重复。该比例是随机化测试的p值。如果随机化p值低于或等于3.11%,则在3.11%的显著性水平上拒绝没有治疗差异的假设。

[0399] 为了在研究水平上控制整体家族式I型错误率,以逐步方式(固定序列方法)进行功效分析。固定序列方法通过控制初步分析的整体家族式错误率处于0.0311水平来确保保分和用所选剂量治疗群体。对4.5mg/kg/天随机化“正常进展者”患者群体实施序列1。初步分析是从基线到第48周的ALSFRS-R评分的绝对变化(通过“最小二乘法”方法计算)。在0.0311显著性水平上,分析被认为是决定性的。

[0400] 结果:

[0401] 通常,患者人口统计学和基线特征在治疗组和亚群之间是完全匹配的。为了分析马赛替尼治疗效果,根据在非侵袭性或中度侵袭性ALS(即正常进展者)与侵袭性ALS(即更快进展者)的不同亚组中ALSFRS-R评分的进展,对以下群组进行比较。

[0402] i) 根据治疗组(马赛替尼对比安慰剂),在4.5mg/kg/天随机“正常进展者”患者组中ALSFRS-R(主要终点)从基线到第48周的变化。这对应于中期分析的初步分析,即逐步固定序列方法的序列1。

[0403] 共有98名患者对于中期分析主要终点的第一序列是可评估的,即具有可评估的基线和48周数据,随机化至4.5mg/kg/天的马赛替尼治疗组(n=46)或安慰剂组(n=52)的“正常进展者”亚组的患者。该组平均暴露于马赛替尼(4.5mg/kg/天)或安慰剂分别为9.5 \pm 2.8个月(1.7至11.5个月)和9.3 \pm 3.2个月(0.2至13.3个月)。

[0404] 马赛替尼在其主要终点方面显示出比安慰剂显著的改善,安慰剂治疗患者的ALSFRS-R评分平均降低14.51分,而马赛替尼治疗患者降低9.02分,P=0.0032(表4)。因此,通过ALS“正常进展者”亚群中的ALSFRS-R评分测量,以4.5mg/kg/天施用的马赛替尼产生统计学显著的疾病进展延迟。

[0405] 表4:比较随机化到4.5mg/kg/天的马赛替尼组与安慰剂组的患者(中期AB10015)的“正常进展者”亚群(ALSFRS-R评分进展<1.1分/月)的初步分析

正常进展者亚组					
[0406]		N [†]	Δ ALSFRS-R	Δ[CI] [‡]	p 值*
	安慰剂	46	-14.51	5.49 [1.31;9.66]	0.0032
	马赛替尼(4.5)	52	-9.02		

[0407] [†]对于主要疗效分析可评估的患者。*P-值是基于复随机化。中期分析显著性水平设定为<0.0311。 Δ ALSFRS-R=从基线至第48周的ALSFRS-R得分的变化(最小二乘平均值)。马赛替尼(4.5)=随机化组1,其接受4.5mg/kg/天的马赛替尼+利鲁唑。

[‡]Δ=治疗组之间的绝对差异(马赛替尼 - 安慰剂)。 $[CI] = mITT$ 群体 $(1-\alpha)$ 置信区间。

[0408] ii) 在4.5mg/kg/天随机化患者群组中,ALSFRS-R从基线到第48周的变化直接比较了马赛替尼治疗的“正常进展者”与马赛替尼治疗的“更快进展者”亚群之间的治疗效果。

[0409] 正常进展者(非侵袭性或中度侵袭性ALS)患者的马赛替尼治疗在ALSFRS-R评分方面比更快进展者(侵袭性ALS)患者显示出强的统计学显著改善,ALSFRS-R评分分别平均降低5.57分与降低17.9分, $P=0.0004$ (表5)。因此,当与ALS“更快进展者”亚群相比时,如通过ALS“正常进展者”亚群中的ALSFRS-R得分所测量的,以4.5mg/kg/天施用的马赛替尼产生了出人意料的强的疾病进展延迟。

[0410] 出乎意料的是,这些数据表明,在初步分析中,马赛替尼相比于安慰剂的积极治疗效果因此受到“正常进展者”亚群的强烈推动。因此,马赛替尼在非侵袭性或中度侵袭性ALS患者(正常进展者)的亚群中非常有效,而在侵袭性ALS患者(更快进展者)中不那么有效或效果有限。

[0411] 表5:比较“正常进展者”亚群(ALSFRS-R评分 <1.1 分/月)与“更快进展者”(ALSFRS-R评分 ≥ 1.1 分/月)进展),对马赛替尼(4.5mg/kg/天)治疗患者进行分析(中期AB10015)

马赛替尼治疗效果				
	N [†]	Δ ALSFRS-R	Δ [CI] [‡]	p-值
[0412] 正常进展者	52	-5.57	-12.33 [-19.52;-5.14]	0.0004
更快进展者	10	-17.90		

[0413] [†]对于主要疗效分析可评估的患者。中期分析显著性水平设定为 <0.0311 。Δ ALSFRS-R = 从基线至第48周的ALSFRS-R得分的变化(最小二乘平均值)。

[‡]Δ = 治疗组之间的绝对差异(正常进展者-更快进展者)。 $[CI] = mITT$ 群体 $(1-\alpha)$ 置信区间。

[0414] iii) 根据治疗组(马赛替尼对比安慰剂),在4.5mg/kg/天的随机化“更快进展者”患者组中ALSFRS-R从基线到第48周的变化。

[0415] 根据治疗组(马赛替尼对比安慰剂),通过分析4.5mg/kg/天的随机化“更快进展者”患者组中从基线到第48周的ALSFRS-R变化来确认马赛替尼在侵袭性ALS患者中的有限效果的观察结果(见上表5)。

[0416] 在“更快进展者”亚群中,治疗组之间没有显著差异。实际上,在该患者亚群中没有延缓疾病进展的趋向(与安慰剂治疗的患者相比,马赛替尼治疗的患者显示ALSFRS-R评分的平均降低更大)(表6)。该观察结果支持以下出人意料的结果,即马赛替尼仅在非侵袭性或中度侵袭性ALS患者(正常进展者)中有效,这支持这样的假设:整个ALS群体中疾病进展的不同机制是存活差异性的部分原因。

[0417] 表6:比较随机化到4.5mg/kg/天的马赛替尼组与安慰剂组的患者,进行“更快进展者”亚群(ALSFRS-R评分 <1.1 分/月)的分析(中期分析AB10015)

更快进展者亚组				
	N [†]	Δ ALSFRS-R	Δ [CI] [‡]	p-值
[0418] 安慰剂	11	-16.31	-4.46 [-17.63;8.71]	0.4327
马赛替尼(4.5)	10	-20.77		

[0419] [†]对于主要疗效分析可评估的患者。中期分析显著性水平设定为 <0.0311 。Δ ALSFRS-R = 从基线至第48周的ALSFRS-R得分的变化(最小二乘平均值)。马赛替尼(4.5) =

随机化组1,其接受4.5mg/kg/天的马赛替尼+利鲁唑。

Δ =治疗组之间的绝对差异(马赛替尼 - 安慰剂)。 $[CI]$ =mITT群体(1- α)置信区间。

[0420] 总之,这些数据表明,马赛替尼在非侵袭性或中度侵袭性ALS(即随机化之前ALSFRS-R评分的进展小于1.1分每月)的有限群体中产生临床优势,这出人意料地优于患有侵袭性ALS的其他患者组(即随机化之前ALSFRS-R评分的进展 ≥ 1.1 分每月的患者)。这些发现支持使用治疗开始前阈值小于1.1分每月的ALSFRS-R评分的进展作为马赛替尼治疗效果和从全体ALS群体中选择患者的独立预测因子。

[0421] 实施例3

[0422] 当100%的信息可用时,进行AB10015研究的最终分析。该最终分析的临床数据证实了AB10015中期分析的结果,表明马赛替尼为高度不同的ALS患者亚群提供治疗益处。这些患者被鉴定为正常进展者,定义为治疗开始之前ALSFRS-R评分的进展小于1.1分每月的ALS患者(包括如上文所定义的非侵袭性和中度侵袭性ALS患者)。

[0423] AB10015研究最终分析

[0424] 数据库截止日期为2017年3月16日。在该实施例中显示的数据部分来自初步分析,因此代表了最终经验证的数据集的相当准确的近似值。

[0425] 为了根据ALSFRS-R评分的进展在整个ALS患者群体的不同亚群中确定施用马赛替尼的效果,进行以下分析。

[0426] i) 根据治疗组(马赛替尼对比安慰剂),在4.5mg/kg/天随机化患者组中ALSFRS-R(主要终点)从基线到第48周的变化。这对应于最终分析的主要终点。

[0427] 通过ALS“正常进展者”亚群(<1.1分每月)中的ALSFRS-R评分所测量的,以4.5mg/kg/天施用的马赛替尼产生统计学显著的疾病进展延迟。马赛替尼在其主要终点处显示出优于安慰剂的显著改善($P=0.0142$),马赛替尼和安慰剂的ALSFRS-R得分分别平均降低了-8.7分和-12.1分(相当于3.4分的差异)(表7)。

[0428] 表7:比较随机化的4.5mg/kg/天的马赛替尼组与安慰剂组的患者(最终B10015),进行“正常进展者”亚群(ALSFRS-R评分低于1.1分每月)的初步分析

正常进展者亚组(<1.1 pt/m)		N [†]	Δ ALSFRS-R	$\Delta [CI]$ [‡]	p-值
[0429]	安慰剂	102	-12.1005	3.396[0.69;6.102]	0.0142
	马赛替尼(4.5)	99	-8.7045		

[0430] [†]可评估主要疗效分析的患者。最终分析显著性水平设定为<0.05。 Δ ALSFRS-R=从基线至第48周的ALSFRS-R得分的变化(最小二乘平均值)。马赛替尼(4.5)=随机化组1,其接受4.5mg/kg/天的马赛替尼+利鲁唑。[‡] Δ =治疗组之间的绝对差异(马赛替尼 - 安慰剂)。 $[CI]$ =mITT群体(1- α)置信区间。

[0431] 关于“非侵袭性ALS”患者亚组(<0.8分每月),马赛替尼产生的ALSFRS-R评分的延迟相当于3.4分的差异(分别为马赛替尼的-8.3分对比安慰剂的-11.7分)(表8)。

[0432] 表8:比较随机化为4.5mg/kg/天的马赛替尼组与安慰剂组的患者(最终B10015)的“非侵袭性”ALS亚群(ALSFRS-R评分低于0.8分每月)的初步分析

非侵袭性亚组 (<0.8 pt/m)		N [†] Δ ALSFRS-R		Δ [CI] [‡]	p-值
[0433]	安慰剂	90	-11.7479	3.4927[0.6689;6.3165]	0.0156
	马赛替尼(4.5)	85	-8.2552		

[0434] †对于疗效分析可评估的患者。最终分析显著性水平设定为<0.05。Δ ALSFRS-R=从基线至第48周的ALSFRS-R得分的变化(最小二乘平均值)。马赛替尼(4.5)=随机化组1,其接受4.5mg/kg/天的马赛替尼+利鲁唑。

‡Δ=治疗组之间的绝对差异(马赛替尼 - 安慰剂)。 $[CI]=mITT$ 群体(1- α)置信区间。

[0435] 关于“中度侵袭性ALS”患者亚组(≥ 0.8 至<1.1分每月),马赛替尼产生的ALSFRS-R评分延迟相当于2.2分的差异(马赛替尼和安慰剂分别为-11分-13.2分)(表9)。值得注意的是,具有中度侵袭性ALS(ALSFRS-R评分 ≥ 0.8 至<1.1点每月)的患者组小于非侵袭性ALS患者组(ALSFRS-R评分的进展为<0.8分每月)。

[0436] 表9:比较随机化为4.5mg/kg/天的马赛替尼组与安慰剂组的患者,进行“中度侵袭性”ALS亚群(ALSFRS-R评分的进展为 ≥ 0.8 至<1.1分每月)的初步分析

中度侵袭性亚组(≥ 0.8 至<1.1pt/m)		N [†] Δ ALSFRS-R		Δ [CI] [‡]	p-值
[0437]	安慰剂	12	-13.2317	2.2286[-8.5934;13.0505]	0.6704
	马赛替尼(4.5)	14	-11.0031		

[0438] †对于疗效分析可评估的患者。最终分析显著性水平设定为<0.05。Δ ALSFRS-R=从基线至第48周的ALSFRS-R得分的变化(最小二乘平均值)。马赛替尼(4.5)=随机化组1,其接受4.5mg/kg/天的马赛替尼+利鲁唑。

‡Δ=治疗组之间的绝对差异(马赛替尼 - 安慰剂)。 $[CI]=mITT$ 群体(1- α)置信区间。

[0439] “更快进展者”亚群(≥ 1.1 分每月)的治疗组之间没有显著差异,证实马赛替尼(4.5mg/kg/天)在更快进展者的ALS患者中效果有限,不适用于整体ALS群体(见表10)。实际上,在该患者亚群中没有延缓疾病进展的趋向。该观察结果支持以下出人意料的结果,即马赛替尼仅在正常进展者的ALS患者中有效(包括如上文所定义的非侵袭性ALS和中度侵袭性ALS亚群)。

[0440] 表10:比较随机化为4.5mg/kg/天的马赛替尼组与安慰剂组的患者(最终B10015),进行“更快进展者”亚群(ALSFRS-R评分的进展 ≥ 1.1 分每月)的初步分析

更快进展者亚组 (≥ 1.1 pt/m)		N [†] Δ ALSFRS-R		Δ [CI] [‡]	p-值
[0441]	安慰剂	17	-14.1783	-3.7485[-12.8419;5.345]	0.4069
	马赛替尼(4.5)	21	-17.9268		

[0442] †对于主要疗效分析可评估的患者。最终分析显著性水平设定为<0.05。Δ ALSFRS-R=从基线至第48周的ALSFRS-R得分的变化(最小二乘平均值)。马赛替尼(4.5)=随机化组1,其接受4.5mg/kg/天的马赛替尼+利鲁唑。

[‡]Δ=治疗组之间的绝对差异(马赛替尼 - 安慰剂)。 $[CI] = mITT$ 群体 $(1-\alpha)$ 置信区间。

[0443] 重要的是,研究表明,整个研究群体中的治疗组之间没有显著差异 ($P=0.11$) (即包括正常进展者和更快进展者患者的组,无论治疗开始之前ALSFRS-R评分的进展如何) (表11)。因此,任何基于治疗整个ALS群体的研究设计都会导致无法证明治疗效果。该观察结果支持以下出人意料的结果,即马赛替尼仅在ALS患者的有限亚群中有效,并且对有反应患者的鉴别代表了新的知识,并且不能通过现有技术的教导预测。

[0444] 表11:将随机化为4.5mg/kg/day的马赛替尼组的患者与安慰剂组进行比较,以获得整个研究群体“正常进展者和更快进展者”(无论ALSFRS-R评分进展如何)的初步分析(最终AB10015)

整个研究群体		N [†]	Δ ALSFRS-R	Δ [CI] [‡]	p-值
[0445]	安慰剂	119	-12.8216	2.1197[-0.4994;4.7388]	0.1122
	马赛替尼(4.5)	120	-10.7019		

[0446] [†]对于主要疗效分析可评估的患者。最终分析显著性水平设定为 <0.05 。Δ ALSFRS-R=从基线至第48周的ALSFRS-R得分的变化(最小二乘平均值)。马赛替尼(4.5)=随机化组1,其接受4.5mg/kg/天的马赛替尼+利鲁唑。

[‡]Δ =治疗组之间的绝对差异(马赛替尼 - 安慰剂)。 $[CI] = mITT$ 群体 $(1-\alpha)$ 置信区间。

[0447] ii) 直接比较ALS亚群之间的马赛替尼治疗效果的4.5mg/kg/天的随机化患者组中ALSFRS-R从基线到第48周的变化。

[0448] 正常进展者ALS患者的马赛替尼治疗在ALSFRS-R评分方面比更快进展者(侵袭性ALS)患者显示出强的统计学显著治疗效果 ($P<0.001$),正常进展者和更快进展者的ALSFRS-R评分分别平均下降8.4分与19.6分(对应于11.2分的差异) (表12)。因此,如通过ALS“正常进展者”亚群中的ALSFRS-R评分所测量的,当与ALS“更快进展者”亚群相比时,以4.5mg/kg/天施用马赛替尼产生出人意料的强的疾病进展延迟。因此,马赛替尼在“正常进展者”亚群(包括如上文所定义的非侵袭性ALS和中度侵袭性ALS亚群)中非常有效,而在更快进展者ALS患者中无效或效果有限。

[0449] 表12:比较“正常进展者”与“更快进展者”的亚群而对马赛替尼(4.5mg/kg/天)治疗患者进行分析

马赛替尼治疗效果		N [†]	Δ ALSFRS-R	Δ [CI] [‡]	p-值
[0450]	正常进展者(<1.1 pt/m)	99	-8.3939	-11.1916[-16.0776;-6.3056]	$<.0001$
	更快进展者(≥ 1.1 pt/m)	21	-19.5855		

[0451] [†]主要疗效分析可评估的患者。最终分析显著性水平设定为 <0.05 。Δ ALSFRS-R=从基线至第48周的ALSFRS-R评分的变化(最小二乘平均值)。

[‡]Δ =治疗组之间的绝对差异(正常进展者 - 更快进展者)。 $[CI] = mITT$ 群体 $(1-\alpha)$ 置信区间。

[0452] 类似的统计学显著性结果显示了非侵袭性ALS患者(<0.8 分每月)与侵袭性ALS患

者(≥ 1.1 分每月)的比较(见表13),和非侵袭性ALS患者(< 0.8 分每月)与中度侵袭性和侵袭性ALS患者(≥ 0.8 分每月)的比较(见表14)。

[0453] 表13:比较“非侵袭性”与“更快进展者(侵袭性)”亚群而对马赛替尼(4.5mg/kg/天)治疗患者进行分析(最终AB10015)

马赛替尼治疗效果		N [†] Δ ALSFRS-R		Δ [CI] [‡]	p 值
[0454]	非侵袭性(< 0.8 pt/m)	85	-7.4509	-10.8411[-15.739;-5.9432]	< 0.0001
	更快进展者(≥ 1.1 pt/m)	21	-18.2920		

[0455] †主要疗效分析可评估的患者。最终分析显著性水平设定为 < 0.05 。Δ ALSFRS-R=从基线至第48周的ALSFRS-R得分的变化(最小二乘平均值)。

[‡]Δ=治疗组之间的绝对差异(正常进展者 - 更快进展者)。 $[CI] = mITT$ 群体(1-α)置信区间。

[0456] 表14:比较“非侵袭性”与“中度侵袭性+侵袭性”亚群而对马赛替尼(4.5mg/kg/天)治疗患者进行分析(最终AB10015)

马赛替尼治疗效果		N [†] Δ ALSFRS-R		Δ [CI] [‡]	p 值
[0457]	非侵袭性(< 0.8 pt/m)	85	-7.8085	-8.0995[-12.3719;-3.8271]	0.0003
	中度侵袭性+侵袭性(≥ 0.8 pt/m)	35	-15.9080		

[0458] †可评估主要疗效分析的患者。最终分析显著性水平设定为 < 0.05 。Δ ALSFRS-R=从基线至第48周的ALSFRS-R得分的变化(最小二乘平均值)。

[‡]Δ=治疗组之间的绝对差异(正常进展者 - 更快进展者)。 $[CI] = mITT$ 群体(1-α)置信区间。

[0459] 马赛替尼治疗中度侵袭性ALS患者(≥ 0.8 至 < 1.1 分每月)在ALSFRS-R评分方面表现出治疗效果优于侵袭性ALS患者(≥ 1.1 分/月)的趋势(见表15)。

[0460] 表15:比较“中毒侵袭性”与“更快进展者(侵袭性)”亚群而对马赛替尼(4.5mg/kg/天)治疗患者进行分析(最终AB10015)

马赛替尼治疗效果		N [†] Δ ALSFRS-R		Δ [CI] [‡]	p 值
[0461]	中度侵袭性(≥ 0.8 至 < 1.1 pt/m)	14	-15.7258	-9.3308[-19.4226;0.761]	0.0687
	更快进展者(≥ 1.1 pt/m)	21	-25.0567		

[0462] †主要疗效分析可评估的患者。最终分析显著性水平设定为 < 0.05 。Δ ALSFRS-R=从基线至第48周的ALSFRS-R得分的变化(最小二乘平均值)。

[‡]Δ=治疗组之间的绝对差异(正常进展者 - 更快进展者)。 $[CI] = mITT$ 群体(1-α)置信区间。

[0463] 总之,AB10015研究的最终分析数据证明了以下几点:

[0464] - 马赛替尼是用于在治疗开始之前ALSFRS-R评分的进展小于1.1分每月(该亚群统称为非侵袭性或中度侵袭性ALS)的ALS患者的有效治疗剂。

[0465] - 马赛替尼在治疗在治疗开始之前ALSFRS-R评分的进展小于0.8分每月的患者(该

亚群统称为非侵袭性ALS)中最有效。

[0466] - 马赛替尼有效治疗在治疗开始之前ALSFRS-R评分的进展 ≥ 0.8 至 < 1.1 分每月的患者(该亚群统称为中度侵袭性ALS),尽管程度低于非侵袭性亚群。

[0467] - 对于在治疗开始之前ALSFRS-R评分进展为至少1.1分每月的ALS患者(该亚群统称为侵袭性ALS),马赛替尼是一种无效的治疗剂。