



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020002077-0 A2



(22) Data do Depósito: 30/08/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 28/07/2020

(54) Título: USOS COMBINADOS DE LASMIDITAN E DE UM ANTAGONISTA DE CGRP NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DE ENXAQUECA E OUTRAS DORES DE CABEÇA

(51) Int. Cl.: A61K 31/4545; A61P 25/06; A61K 39/395.

(30) Prioridade Unionista: 06/09/2017 US 62/554,726.

(71) Depositante(es): ELI LILLY AND COMPANY.

(72) Inventor(es): SHEENA AURORA; KIRK WILLIS JOHNSON; JOHN HENRY KREGG.

(86) Pedido PCT: PCT US2018048730 de 30/08/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/050759 de 14/03/2019

(85) Data da Fase Nacional: 30/01/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a combinações de lasmiditan e um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), por exemplo a combinação de lasmiditan e galcanezumabe, e a métodos de uso das combinações para tratamento de enxaqueca, particularmente enxaqueca inadequadamente controlada por terapia com lasmiditan ou um antagonista de CGRP sozinho, e mais particularmente, para tratar enxaqueca resistente à terapia que é definida neste documento como enxaqueca refratária a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**USOS COMBINADOS DE LASMIDITAN E DE UM ANTAGONISTA DE CGRP NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DE ENXAQUECA E OUTRAS DORES DE CABEÇA**".

[0001] A presente invenção se refere a combinações de lasmiditan e um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (Calcitonin Gene-Related Peptide - CGRP), por exemplo, a combinação de galcanezumabe e lasmiditan, e a métodos de uso das combinações para tratamento de enxaqueca, particularmente enxaqueca inadequadamente controlada por uma terapia com lasmiditan ou antagonista de CGRP sozinho e, mais particularmente, para tratar enxaqueca resistente à terapia, que é aqui definida como enxaqueca refratária a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia e/ou terapia dupla.

[0002] Os principais distúrbios de dor de cabeça, incluindo enxaqueca, estão entre as doenças mais comuns e as principais causas de incapacidade em todo o mundo. Enxaqueca afeta mais de 14% dos adultos em todo o mundo. As opções de tratamento disponíveis para enxaqueca apresentam taxas insatisfatórias de eficácia, tolerabilidade e adesão do paciente. No "*Global Burden of Disease Study*" de 2013, enxaqueca foi responsável por mais da metade de todos os anos perdidos por incapacidade atribuídos a distúrbios neurológicos (*New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders*, N. M. Schuster & A. M. Rapoport, *Nature Reviews Neurology* (2016) 12, 635-650). Enxaqueca é tipicamente caracterizada por ataques de 1-3 dias de dor de cabeça intensa, associados a náusea, vômito, foto e fonofobia (enxaqueca sem aura) e, em um terço dos pacientes, sintomas de aura neurológica (enxaqueca com aura) (Goadsby, PJ *et al.*, *New England Journal of Medicine* 2002; 346: 257-270).

[0003] Lasmiditan, 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida (Composto I) é um agonista de receptor 5-HT-1F seletivo e altamente potente em desenvolvimento para o tratamento da enxaqueca (Veja, por exemplo, *Lasmiditan for the Treatment of Enxaqueca* (Lasmiditan para o Tratamento de Enxaqueca), Capi, M. *et al.*, Expert Opinion Investigational Drugs, (2017), Vol. 26, NO. 2, 227-234)

[0004] Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) é um peptídeo com 37 aminoácidos encontrado principalmente nas fibras sensoriais C e Ad vindas a partir da raiz dorsal e dos gânglios trigeminais, bem como do sistema nervoso central. CGRP é um neuropeptídeo sinalizador da dor e um vasodilatador potente que é liberado dos aferentes sensoriais trigeminais e do núcleo espinal trigeminal. O papel do CGRP na dor de cabeça e enxaqueca foi estabelecido no estado da técnica e vários estudos clínicos estão avaliando atualmente o uso de anticorpos anti-CGRP para o tratamento de dores de cabeça e enxaqueca (ver, por exemplo, Dodick *et al.*, Lancet Neurology; 13 (9): 885-892 (2014)).

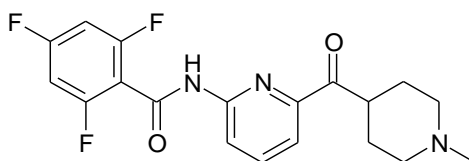
[0005] A presente invenção se refere a combinações de lasmiditan e um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), por exemplo, a combinação de lasmiditan e galcanezumabe e a métodos de utilização das combinações para tratar enxaqueca. Mais particularmente, a presente invenção se refere ao uso de combinações de lasmiditan e um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) para tratamento de enxaqueca inadequadamente controlada por terapia com lasmiditan ou um antagonista de CGRP sozinho. Mais particularmente, a presente invenção se refere ao uso de combinações de lasmiditan e um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) para tratamento da enxaqueca resistente à terapia que é aqui definida como enxaqueca refratária a dois

ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia e/ou terapia dupla.

[0006] O tratamento de pacientes com enxaqueca geralmente é insatisfatório porque as terapias agudas e preventivas disponíveis são ineficazes ou mal toleradas. O tratamento agudo de ataques de enxaqueca tem sido limitado ao uso de analgésicos, combinações de analgésicos com cafeína, ergotaminas e triptanos. (Para obter uma descrição desses agentes, ver, por exemplo, *New Therapeutic Approaches for the Prevention and Treatment of Migraine*, Diener, H.C. et al., (2015) *Lancet Neurology*, 14: 1010–22). Lasmiditan representa uma abordagem inovadora para a terapia aguda de enxaqueca, visando seletivamente 5-HT-1F. Embora muitos pacientes sejam capazes de gerenciar com sucesso episódios de enxaqueca com tratamento apenas com lasmiditan ou galcanezumabe, uma população de pacientes não conseguirá gerenciar com êxito seus ataques de enxaqueca com qualquer um desses agentes individualmente. Esses pacientes podem ter vários dias de enxaqueca por mês, o que continua a ser significativamente incapacitante. Além disso, alguns pacientes, aqui referidos como pacientes com enxaqueca resistente à terapia, falharão em administrar com sucesso seus ataques de enxaqueca e sofrerão enxaquecas refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia e/ou terapia dupla. “Pacientes com enxaqueca resistente à terapia” está aqui definido como aqueles pacientes que continuam a sofrer três ou mais dias de enxaqueca por mês, apesar de dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia e/ou terapia dupla. Neste contexto, dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia e/ou terapia dupla significam tentativas anteriores de tratamento insatisfatório com um regime de monoterapia ou terapia dupla, como triptanos, ergotaminas, anti-inflamatórios não esteroides (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*),

analgésicos não narcóticos e cafeína, sozinho ou dois desses agentes em combinação. Pacientes resistentes à terapia ainda não se viram substancialmente livres de enxaqueca recorrente e, portanto, representam uma necessidade crítica não atendida. A falha desses pacientes com enxaqueca resistente à terapia em obter alívio adequado com vários regimes de tratamento anteriores demonstra que sua doença é particularmente difícil de tratar, e a eficácia nessa população representa um resultado surpreendente e superior.

[0007] Lasmiditan (COL 144, LY 573144, registro CAS 439239-90-4), usado nas combinações da presente invenção, pode ser descrito quimicamente como 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida e pode ser estruturalmente representado como Composto I:



(I)

[0008] Como utilizado neste documento, o Composto I inclui sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, incluindo, mas não limitados a, sal monoclóridato de 2,4,6-Trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil) -piridin-2-il] -benzamida e sal hemissuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidina-4- carbonil)-piridin-2-il] -benzamida. Métodos de preparação de lasmiditan e sais e certas formulações e formas de dosagem do mesmo são conhecidos por técnicos no assunto e são descritos nos documentos WO 03/084949 e WO 2011/123654.

[0009] Galcanezumabe (LY 2951742, Registro CAS No. 1578199-75-3) usado nas combinações da presente invenção pode ser descrito como um anticorpo monoclonal direcionado ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). Monoterapia com galcanezumabe está sendo desenvolvida para enxaqueca e cefaleia em salvas (ver, por

exemplo, *New players in the preventive treatment of migraine*, Mitsikostas, Dimos D.; Rapoport, Alan M., BMC Medicine (2015), 13, 279/1-279/7, e *Translational pharmacodynamics of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody LY2951742 in a capsaicin-induced dermal blood flow model*, Vermeersch, S., et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2015), 354 (3), 350-357). Métodos de preparação de galcanezumabe são conhecidos por técnicos no assunto e descritos no documento WO 2011/156324. Outros antagonistas de CGRP úteis nas combinações da presente invenção e conhecidos por técnicos no assunto incluem eptinezumabe (ALD403), fremanezumabe (TEV-48125), erenumabe (AMG334), ubrogepant (MK-1602), MK-8031, olcegepant ou rimegepant (BHV-3000; BMS-927711) (Ver, por exemplo, *New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders*, NM Schuster & AM Rapoport, Nature Reviews Neurology (2016) 12, 635-650). Antagonistas de CGRP úteis nas combinações da presente invenção e conhecidos pelos técnicos no assunto incluem antagonistas de pequenas moléculas e antagonistas de anticorpos monoclonais tendo como alvo o próprio CGRP ou seus receptores. Métodos de preparação de outros antagonistas de CGRP são conhecidos pelos técnicos no assunto.

[0010] Existe uma necessidade de mais e diferentes terapias que possam se mostrar eficazes no tratamento de enxaqueca, em particular no tratamento de enxaqueca inadequadamente controlada por terapia com lasmiditan ou por um antagonista de CGRP sozinho, e ainda existe uma necessidade crítica de tratamento de enxaqueca resistente à terapia que é aqui definida como enxaqueca refratária a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia e/ou terapia dupla.

[0011] Novos métodos são aqui fornecidos para o uso de combinações de lasmiditan e um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), por exemplo, a combinação de

lasmiditan e galcanezumabe, para tratar enxaqueca e enxaqueca resistente à terapia. Acredita-se que a combinação de lasmiditan e galcanezumabe para o tratamento da enxaqueca seja superior tanto à monoterapia isolada, como à ação combinada na via do CGRP em combinação com uma ação complementar de lasmiditan para diminuir a sinalização de glutamato. Acredita-se que a combinação destas propriedades farmacológicas resultará em eficácia superior no tratamento da enxaqueca em pacientes que sofrem de enxaquecas resistentes à terapia.

[0012] Assim, a presente invenção fornece lasmiditan para uso em combinação simultânea, separada ou sequencial com um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), por exemplo galcanezumabe, no tratamento de enxaqueca, em particular no tratamento de enxaqueca inadequadamente controlada por uma terapia com lasmiditan ou antagonista de CGRP sozinho e para tratamento de enxaqueca resistente à terapia em um paciente. Mais particularmente, o paciente com enxaqueca tratado é aquele que sofre de enxaquecas que são inadequadamente controladas por uma terapia com lasmiditan ou um antagonista de CGRP sozinho. Mais particularmente, o paciente com enxaqueca tratado é aquele que sofre de enxaquecas resistentes à terapia, que são aqui definidas como enxaquecas refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia e/ou de terapia dupla.

[0013] Combinações de lasmiditan e um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), por exemplo, a combinação de lasmiditan e galcanezumabe e métodos de uso das combinações para tratar enxaqueca, particularmente enxaqueca controlada inadequadamente por uma terapia com lasmiditan ou antagonista de CGRP sozinho, e mais particularmente, para tratar enxaqueca resistente à terapia, utilizam certas doses e esquemas de dosagem de

lasmiditan e galcanezumabe, descritos abaixo.

[0014] A presente invenção se refere ao uso combinado de combinações farmacêuticas contendo uma quantidade de lasmiditan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável, em que para administração oral a referida composição inclui 50-400 mg por dose de lasmiditan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e para administração bucal, sublingual, nasal/intranasal, transdérmica, subcutânea, injetável, intravenosa ou intramuscular, a referida composição inclui até 200 mg por dose de lasmiditan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, além de que a referida composição é administrada uma, duas ou três vezes ao dia. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a referida composição é para administração oral e a quantidade de lasmiditan ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é de 50 mg a 400 mg por dose. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a quantidade de lasmiditan é de 50 mg por dose. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a quantidade de lasmiditan é de 100 mg por dose. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a quantidade de lasmiditan é de 200 mg por dose. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a quantidade de lasmiditan é de 400 mg por dose. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a referida composição é para administração bucal, sublingual, nasal/intranasal, transdérmica, subcutânea, injetável, intravenosa, ou intramuscular e a quantidade de lasmiditan ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo administrada é de até 200 mg por dose. A presente invenção se refere ao uso

combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a quantidade de lasmiditan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo administrada é de 20 mg a 200 mg por dose. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a quantidade de lasmiditan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo administrada é de 20 a 60 mg por dose. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a quantidade de lasmiditan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo administrada é de 20 a 30 mg por dose. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a administração é intravenosa e a quantidade de lasmiditan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo administrada é de até 200 mg por dose. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a administração de lasmiditan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é intravenosa por um período de cerca de 20 minutos.

[0015] A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a composição inclui o sal hemissuccinato de lasmiditan. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a composição inclui o sal hemissuccinato de lasmiditan e a quantidade administrada é de 50 mg por dose. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a composição inclui o sal hemissuccinato de lasmiditan e a quantidade administrada é de 100 mg por dose. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a composição inclui o sal hemissuccinato de lasmiditan e a quantidade administrada é de 200 mg por dose.

[0016] A presente invenção se refere ao uso combinado de uma

composição farmacêutica de lasmiditan, em que a dose de lasmiditan ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo é administrada uma vez ao dia. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a dose de lasmiditan ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo é administrada duas vezes ao dia. A presente invenção se refere ao uso combinado de uma composição farmacêutica de lasmiditan, em que a dose de lasmiditan ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo é administrada três vezes ao dia.

[0017] A presente invenção se refere a um método para o tratamento de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar oralmente ao paciente 50-400 mg por dose de lasmiditan ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável. A presente invenção se refere a um método para o tratamento de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar oralmente ao paciente 50-400 mg por dose de lasmiditan ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, em que a referida composição é administrada uma, duas ou três vezes ao dia.

[0018] A presente invenção se refere a um método para o tratamento de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar oralmente ao paciente 50 mg por dose de lasmiditan, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável. A presente invenção se refere a um método para o tratamento de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar oralmente ao paciente 50 mg por dose de lasmiditan, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, em que a referida composição é

administrada uma ou duas vezes ao dia.

[0019] A presente invenção se refere a um método para o tratamento de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar oralmente ao paciente 100 mg por dose de lasmiditan ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável. A presente invenção se refere a um método para o tratamento de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar oralmente ao paciente 100 mg por dose de lasmiditan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável, em que a referida composição é administrada uma ou duas vezes ao dia.

[0020] A presente invenção se refere a um método para o tratamento de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar oralmente ao paciente 200 mg por dose de lasmiditan ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável. A presente invenção se refere a um método para o tratamento de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar oralmente ao paciente 200 mg por dose de lasmiditan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável, em que a referida composição é administrada uma ou duas vezes ao dia.

[0021] A presente invenção se refere a um método para o tratamento de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo q administração bucal, sublingual, nasal/intranasal, transdérmica, subcutânea, injetável, intravenosa ou intramuscular ao paciente de 50-400 mg por dose de lasmiditan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

[0022] A presente invenção se refere a um método para o tratamento de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo a administração bucal, sublingual, nasal/intranasal, transdérmica, subcutânea, injetável, intravenosa ou intramuscular ao paciente de 50-400 mg por dose de lasmiditan, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável, em que a referida composição é administrada uma, duas ou três vezes ao dia.

[0023] A presente invenção se refere a um método para o tratamento combinado de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma dose de 120 mg de galcanezumabe. A presente invenção se refere a um método para o tratamento combinado de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma dose de 240 mg de galcanezumabe. A presente invenção se refere a um método para o tratamento combinado de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma dose de 300 mg de galcanezumabe. A presente invenção se refere a um método para o tratamento combinado de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma dose de 360 mg de galcanezumabe. Preferivelmente, a dose de galcanezumabe é administrada a intervalos semanais, quinzenais, mensais ou trimestrais. Mais preferivelmente, a administração de galcanezumabe é mensal. A presente invenção se refere a um método para o tratamento combinado de enxaqueca, em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma dose de carga inicial de 240 mg de galcanezumabe seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg de galcanezumabe. A presente invenção se refere a um método combinado para tratar enxaqueca episódica em um

paciente compreendendo administrar uma dose subcutânea mensal de 120 mg de galcanezumabe. Neste contexto, os tratamentos combinados que administram galcanezumabe são pelos regimes fornecidos acima.

[0024] Outro aspecto da presente invenção se refere ao uso de lasmiditan em combinação com galcanezumabe, como medicamento, e em particular um medicamento adaptado para o tratamento de enxaqueca em seres humanos.

[0025] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de Lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) no tratamento de enxaqueca em um paciente.

[0026] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de Lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de enxaqueca em um paciente.

[0027] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) no tratamento de enxaqueca em um paciente inadequadamente controlada por terapia com lasmiditan ou um antagonista de CGRP sozinho.

[0028] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de enxaqueca em um paciente inadequadamente controlada por terapia com lasmiditan ou galcanezumabe sozinho.

[0029] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) no tratamento de enxaqueca em um paciente sofrendo de

enxaqueca resistente à terapia em que as enxaquecas do paciente tenham sido refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla.

[0030] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de enxaqueca em um paciente sofrendo de enxaqueca resistente à terapia em que as enxaquecas do paciente tenham sido refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla.

[0031] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de enxaqueca em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0032] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de enxaqueca em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0033] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de enxaqueca em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0034] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de enxaqueca em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0035] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de enxaqueca em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0036] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de enxaqueca em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0037] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de enxaqueca em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma vez ao dia.

[0038] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de enxaqueca em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma vez ao dia.

[0039] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial

com galcanezumabe no tratamento de enxaqueca em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma vez ao dia.

[0040] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) no tratamento de uma cefaleia selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente.

[0041] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de uma dor de cabeça selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente.

[0042] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de Lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) no tratamento de uma dor de cabeça em um paciente selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas inadequadamente controlada por terapia com lasmiditan ou um antagonista de CGRP sozinho.

[0043] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de uma dor de cabeça em um paciente selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas inadequadamente controlada por

terapia com lasmiditan ou galcanezumabe sozinho .

[0044] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) no tratamento de uma dor de cabeça selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente sofrendo de dores de cabeça resistentes à terapia em que as dores de cabeça do paciente tenham sido refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla.

[0045] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de uma dor de cabeça selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente sofrendo de dores de cabeça resistentes à terapia em que as dores de cabeça do paciente tenham sido refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla.

[0046] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de uma dor de cabeça selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0047] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial

com galcanezumabe no tratamento de uma dor de cabeça selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0048] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de uma dor de cabeça selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0049] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de uma dor de cabeça selecionado no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0050] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de uma dor de cabeça selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em

uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0051] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de uma dor de cabeça selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente, em que galcanezumabe é administrada em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0052] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de uma dor de cabeça selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma vez ao dia.

[0053] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de uma dor de cabeça selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma vez ao dia.

[0054] Em outra modalidade a invenção fornece um método para uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe no tratamento de uma dor de cabeça selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça

crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma vez ao dia.

[0055] Em outra modalidade a invenção fornece um método de tratar enxaqueca em um paciente, compreendendo administrar simultanea, separada ou sequencialmente a um paciente com necessidade desse tratamento, uma quantidade eficaz de lasmiditan em combinação com uma quantidade eficaz de um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP).

[0056] Em outra modalidade a invenção fornece um método de tratar enxaqueca em um paciente, compreendendo administrar simultanea, separada ou sequencialmente a um paciente com necessidade desse tratamento, uma quantidade eficaz de lasmiditan em combinação com uma quantidade eficaz de galcanezumabe.

[0057] Em outra modalidade a invenção fornece um método de tratar enxaqueca em um paciente, compreendendo administrar simultanea, separada ou sequencialmente a um paciente com necessidade desse tratamento, uma quantidade eficaz de lasmiditan em combinação com uma quantidade eficaz de um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), em que a enxaqueca no paciente era inadequadamente controlada por uma terapia com lasmiditan ou antagonista de CGRP sozinho.

[0058] Em outra modalidade a invenção fornece um método de tratar enxaqueca em um paciente, compreendendo administrar simultanea, separada ou sequencialmente a um paciente com necessidade desse tratamento, uma quantidade eficaz de lasmiditan em combinação com uma quantidade eficaz de galcanezumabe, em que a enxaqueca no paciente era inadequadamente controlada por uma terapia com lasmiditan ou galcanezumabe sozinho.

[0059] Em outra modalidade a invenção fornece um método de tratar enxaqueca em um paciente, compreendendo administrar simultanea, separada ou sequencialmente a um paciente com necessidade desse tratamento, uma quantidade eficaz de lasmiditan em combinação com uma quantidade eficaz de um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), em que o paciente sofre de enxaqueca resistente à terapia em que as enxaquecas do paciente tenham sido refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla.

[0060] Em outra modalidade a invenção fornece um método de tratar enxaqueca em um paciente, compreendendo administrar simultanea, separada ou sequencialmente a um paciente com necessidade desse tratamento, uma quantidade eficaz de lasmiditan em combinação com uma quantidade eficaz de galcanezumabe, em que o paciente sofre de enxaqueca resistente à terapia em que as enxaquecas do paciente tenham sido refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla. Como descrito a seguir, os métodos de tratamento anteriores representam “uma das modalidades acima”.

[0061] Em outra modalidade a invenção fornece um método de qualquer uma das modalidades acima, em que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0062] Em outra modalidade a invenção fornece um método de qualquer uma das modalidades acima, em que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0063] Em outra modalidade a invenção fornece um método de

qualquer uma das modalidades acima, em que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0064] Em outra modalidade a invenção fornece um método de qualquer uma das modalidades acima, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0065] Em outra modalidade a invenção fornece um método de qualquer uma das modalidades acima, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0066] Em outra modalidade a invenção fornece um método de qualquer uma das modalidades acima, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma ou duas vezes ao dia.

[0067] Em outra modalidade a invenção fornece um método de qualquer uma das modalidades acima, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma vez ao dia.

[0068] Em outra modalidade a invenção fornece um método de qualquer uma das modalidades acima, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma vez ao dia.

[0069] Em outra modalidade a invenção fornece um método de qualquer uma das modalidades acima, em que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma vez ao dia.

[0070] Tratamentos anteriores de enxaqueca podem deixar números significativos de pacientes sem tratamento adequado. Por

exemplo, até 40% de ataques de enxaqueca, ~30% de pacientes, não respondem a um triptano particular, por causa de eficácia subótima ou problemas de tolerabilidade (Ver Dodick DW. *Headache*. 2005;45:156-162, e Tepper DE. *Headache*. 2013(53)577-578). Por causa de seus efeitos vasoconstritores, esses medicamentos podem ter contraindicações, advertências e precauções para pacientes com fatores de risco e doenças cardiovasculares (ver Alwhaibi M, *et al. Pain Res Treat*. 2016; 2016: 8538101 e Gilmore B, Michael M. *AM Fam Physician*. 2011 (83) 271-280). Além disso, as terapias anteriores geralmente são limitadas pelo aparecimento de dores de cabeça por uso excessivo de medicamentos para enxaqueca, onde os pacientes podem ser limitados no número de tratamentos que podem usar em uma determinada janela de tempo para evitar o aparecimento de dor de cabeça por uso excessivo de medicamentos para enxaqueca (Veja, por exemplo, Diener, HC *et al., Chronic Headache Due to Overuse of Analgesics and Anti-Migraine Agents*. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 365–70). Assim, para tratamentos anteriores de enxaqueca em monoterapia ou terapia dupla, uma fração substancial dos pacientes pode não conseguir obter alívio da dor de cabeça e / ou ficar livre da dor em resposta ao tratamento. Além disso, alguns pacientes, aqui referidos como pacientes com enxaqueca resistente à terapia, deixarão de administrar com sucesso seus ataques de enxaqueca e sofrerão com enxaquecas que são refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla. Pacientes com enxaqueca resistente à terapia são aqui definidos como aqueles que continuam a sofrer três ou mais dias de enxaqueca por mês, apesar de dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia e/ou terapia dupla. Conforme usado neste documento, dois ou mais regimes de tratamento anteriores em monoterapia e / ou terapia dupla significam tentativas anteriores de tratamento insatisfatório com um regime de

monoterapia ou terapia dupla, como triptanos, ergotaminas, fármacos anti-inflamatórios não esteróides (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs* - NSAIDs), analgésicos não narcóticos, medicamentos para pressão arterial, anticonvulsivantes, antidepressivos, antagonistas de serotonina, toxina onabotulínica e cafeína, isoladamente ou dois desses agentes em combinação. Além disso, uma população de pacientes não conseguirá administrar com sucesso seus ataques de enxaqueca com galcanezumabe ou lasmiditan individualmente.

[0071] Esses pacientes com controle inadequado da enxaqueca podem ter vários dias de enxaqueca por mês, o que continua a ser significativamente incapacitantes. Uma tentativa de tratamento insatisfatória é aquela em que o paciente conclui, após um curso completo de terapia, que seus sintomas não foram aliviados a ponto de evitar a incapacidade. Medidas de incapacidade para enxaqueca são bem conhecidas do especialista, como Avaliação de Incapacidade por Enxaqueca (*Migraine Disability Assessment*), onde uma pontuação total ≥ 11 pode representar uma incapacidade relacionada à dor de cabeça moderada a grave. Nas modalidades da presente invenção, uma Avaliação de Incapacidade por Enxaqueca igual ou inferior a 10, ou uma avaliação equivalente por medidas conhecidas por especialista, representa prevenção de incapacidade. De preferência, os métodos combinados da presente invenção proporcionam alívio de incapacidade por enxaqueca, de modo que os pacientes relatam uma pontuação total na Avaliação de Incapacidade por Enxaqueca de 10 ou menos. Preferivelmente, em modalidades da presente invenção uma Avaliação de Incapacidade por Enxaqueca ou uma avaliação equivalente por medidas conhecidas pelo técnico no assunto, demonstrará não haver incapacidade clínica. De preferência, os métodos combinados da presente invenção proporcionam alívio da incapacidade por enxaqueca, de modo que, após a administração de lasmiditan, o paciente de

enxaqueca fica livre de incapacidade clínica significativa, em que o paciente não relata incapacidade completa, necessidade de repouso no leito ou interferência marcante nas atividades diárias. Mais preferivelmente, os métodos combinados da presente invenção proporcionam alívio da incapacidade por enxaqueca, de modo que, após a administração de lasmiditan, o paciente com enxaqueca fica livre de interferências leves. Mais preferivelmente, os métodos combinados da presente invenção proporcionam alívio da incapacidade por enxaqueca, de modo que, após a administração de lasmiditan, o paciente de enxaqueca não está, absolutamente, desabilitado. De preferência, pacientes tratados pelos métodos combinados aqui fornecidos evitam o aparecimento de cefaleia por uso excessivo de medicamentos para enxaqueca.

[0072] Alívio sintomático, como alívio da dor de cabeça ou alívio do sintoma mais incômodo do paciente, pode ser definido, por exemplo, como eficácia de acordo com os protocolos de estudo clínico aqui fornecidos. De preferência, os métodos de combinação da presente invenção proporcionam alívio da dor de cabeça e/ou alívio do sintoma mais incômodo dos pacientes. Alívio da dor de cabeça, neste contexto, é avaliado por redução na severidade da dor de moderada ou severa na linha de base para leve ou nenhuma, ou uma redução na severidade da dor de leve na linha de base para nenhuma, duas horas após a dose. Livre de dor de cabeça, neste contexto, é uma redução na gravidade da dor de leve, moderada ou grave na linha de base para nenhuma no momento de avaliação indicado. O sintoma mais incômodo (*most bothersome symptom* - MBS) é identificado pelos participantes no início do ataque de enxaqueca, antes da dosagem, a partir dos sintomas associados de náusea, fonofobia e fotofobia. “Livre do sintoma mais incômodo”, neste contexto, se refere a um resultado relatado pelo paciente de estar livre do MBS associado à enxaqueca 2 horas após a

dose, sendo o MBS definido como o sintoma associado presente e identificado como MBS antes da dosagem.

[0073] Como utilizado neste documento, “enxaqueca refratária” inclui, mas não se limita a, enxaqueca crônica refratária e/ou enxaqueca episódica refratária. Meios de identificação de pacientes com enxaqueca refratária são conhecidos do especialista. Por exemplo, enxaqueca crônica refratária é reconhecida pelo técnico no assunto, conforme ilustrado nos critérios propostos para essa condição, fornecidos pela Federação Europeia de Dor de Cabeça (EHF) (consulte o Comitê de Classificação de Dor de Cabeça da Sociedade Internacional de Cefaleias (IHS). A Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª edição). A EHF recomenda que enxaqueca crônica refratária seja definida como enxaqueca crônica ICHD-3 beta sem uso excessivo de medicamentos em pacientes que não responderam ao tratamento com pelo menos três medicamentos preventivos em dosagens adequadas, cada um com testes de pelo menos três meses. Os critérios propostos podem ser descritos resumidamente da seguinte forma: A. Enxaqueca crônica ICHD-3 beta, sem uso excessivo de medicamentos; B. medicamentos profiláticos para enxaqueca em dosagens adequadas usados por pelo menos três meses cada; C. contraindicações para ou nenhum efeito de medicação preventiva com pelo menos três fármacos das seguintes classes: Betabloqueadores (propranolol até 240 mg por dia, Metoprolol até 200 mg por dia, Atenolol até 100 mg por dia, Bisoprolol até 10 mg por dia), Anticonvulsivantes (Ácido valproato até 1,5 g por dia, Topiramato até 200 mg por dia), Tricíclicos (Amitriptilina até 150 mg por dia) ou outros (Flunarizina até 10 mg por dia, Candesartan até 16 mg por dia, Toxina onabotulínica A 155–195 U de acordo com o protocolo PREEMPT) e D. Tratamento adequado de comorbidades psiquiátricas ou outras por equipe multidisciplinar, se disponível.

[0074] Acredita-se que os métodos de tratamento combinados da presente invenção forneçam tratamento melhorado para enxaqueca, inclusive em pacientes inadequadamente controlados apenas pela terapia com lasmiditan ou galcanezumabe sozinho e/ou pacientes que sofrem de enxaqueca resistente à terapia em que as enxaquecas do paciente tenham sido refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla, além de fornecer uma combinação particularmente vantajosa de benefícios farmacológicos, compreendendo redução e/ou eliminação rápida (particularmente dentro de duas horas, de preferência em uma hora e mais preferivelmente em 30 minutos após a administração de lasmiditan), segura e eficaz da dor de cabeça e, ao mesmo tempo, proporcionam um nível clinicamente tolerável de efeitos adversos, como tontura, parestesia e sonolência. Os métodos de tratamento combinados da presente invenção podem fornecer estes benefícios, em parte, permitindo que o paciente de enxaqueca trate adequadamente seus episódios de enxaqueca com uma dose mais baixa de lasmiditan, por exemplo, 100 mg ou 50 mg e, mais preferivelmente, com uma única dose por dia, evitando assim a necessidade de uma segunda dose por dia. Neste aspecto, os métodos de tratamento combinados da presente invenção proporcionam aos pacientes com enxaqueca uma redução significativa e/ou mais preferivelmente livre de sintomas e incapacidades significativos da enxaqueca. Em outro aspecto, os métodos de tratamento combinados da presente invenção proporcionam aos pacientes com enxaqueca uma redução significativa e, mais preferivelmente livre de sintomas e incapacidades significativos por enxaqueca, por um período prolongado de tempo, por exemplo, 24 horas após a administração de lasmiditan, ou preferivelmente 48 horas após a administração de lasmiditan.

[0075] Como utilizado neste documento, "terapia de combinação"

ou "em combinação" inclui a administração de lasmiditan e um antagonista de CGRP como parte de um regime de tratamento específico destinado a fornecer o efeito benéfico da ação em conjunto desses agentes terapêuticos. O efeito benéfico da combinação inclui, mas não se limita a, ação farmacocinética e/ou farmacodinâmica resultante da combinação de agentes terapêuticos. A administração destes agentes terapêuticos em combinação é tipicamente realizada durante um período de tempo definido (geralmente minutos, horas, dias ou semanas, dependendo da combinação selecionada). A terapia de combinação pretende abranger a administração dos agentes terapêuticos indicados de maneira sequencial, ou seja, em que cada agente terapêutico é administrado em um momento diferente, bem como a administração desses agentes terapêuticos, de maneira substancialmente simultânea. A administração pode ser realizada, por exemplo, administrando ao indivíduo uma forma de dosagem oral única com uma proporção fixa de cada agente terapêutico ou em múltiplas formas de dosagem oral únicas para cada um dos agentes terapêuticos ou administrando uma forma de dosagem oral de lasmiditan e uma forma de dosagem injetável de galcanezumabe. A administração sequencial ou substancialmente simultânea de cada agente terapêutico pode ser realizada por qualquer via apropriada, incluindo, mas não se limitando a, vias orais, vias intravenosas, vias intramusculares e absorção direta através de tecidos de membrana mucosa. Os agentes terapêuticos podem ser administrados pela mesma via ou por diferentes vias. Por exemplo, um primeiro agente terapêutico da combinação selecionada pode ser administrado por injeção intramuscular ou intravenosa, enquanto o outro agente terapêutico da combinação pode ser administrado por via oral. Alternativamente, por exemplo, quando aplicável, todos os agentes terapêuticos podem ser administrados por via oral ou todos os agentes terapêuticos podem ser administrados por

injeção intravenosa. A sequência na qual os agentes terapêuticos são administrados não é estritamente crítica.

[0076] Como utilizado neste documento, "uma vez ao dia" significa que lasmiditan é administrado uma vez em um período de 24 horas ou uma vez em um dia do calendário. Conforme usado aqui, "uma vez ao dia" significa que lasmiditan é administrado uma vez em um período de 24 horas, ou uma vez em um dia do calendário, para prevenção ou tratamento de um ataque de enxaqueca. Neste contexto, "uma vez ao dia" significa que lasmiditan é administrado uma vez em um período de 24 horas, ou uma vez em um dia do calendário, para o tratamento de um ataque de enxaqueca, e esse tratamento pode ocorrer por dois ou mais dias consecutivos.

[0077] Como utilizado neste documento, "mensalmente" significa que galcanezumabe é administrado uma vez em um período de 30 dias ou uma vez em um mês do calendário. Conforme usado aqui, "mensalmente" significa que galcanezumabe é administrado uma vez em um período de 30 dias ou uma vez em um mês do calendário, e o tempo de administração nesse período pode variar. Preferivelmente, neste contexto, "mensalmente", significa que galcanezumabe é administrado uma vez em um período de 30 dias ou uma vez em um mês do calendário e é administrado no mesmo dia do calendário todos os meses ou aproximadamente no mesmo dia do calendário para fornecer um intervalo regular de administração.

[0078] Conforme descrito aqui, lasmiditan é administrado em combinação com um antagonista de CGRP, como galcanezumabe, para eliminar enxaquecas. Em uma modalidade, tanto o lasmiditan quanto o antagonista de CGRP são administrados para alívio de enxaqueca aguda. Em outra modalidade, o antagonista de CGRP, como galcanezumabe é administrado para profilaxia e o lasmiditan é administrado para alívio de enxaqueca aguda da dor incidental. A

presente invenção também fornece um método de tratamento de uma condição relacionada a níveis elevados de CGRP, preferivelmente dores de cabeça e/ou enxaquecas compreendendo a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma combinação de lasmiditan e um antagonista de CGRP, como galcanezumabe da presente invenção. Algumas modalidades da presente invenção fornecem um método de tratamento de enxaqueca, dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas e/ou dor de cabeça episódica em salvas compreendendo administrar a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma combinação de lasmiditan e um antagonista de CGRP como galcanezumabe.

[0079] Nos casos em que os distúrbios que podem ser tratados por combinações da presente invenção são conhecidos por classificações estabelecidas e aceitas, como enxaqueca, dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas e/ou dor de cabeça episódica em salvas, suas classificações podem ser encontradas em várias fontes. Por exemplo, atualmente, a quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™)*) (1994, *American Psychiatric Association*, Washington, DC), fornece uma ferramenta de diagnóstico para identificar muitos dos distúrbios aqui descritos. Além disso, a Classificação Internacional de Doenças (*International Classification of Diseases. Décima Revisão (ICD-10)*), fornece classificações para muitos dos distúrbios aqui descritos. O técnico no assunto reconhecerá que existem nomenclaturas, nosologias e sistemas de classificação alternativos para os distúrbios aqui descritos, incluindo aqueles descritos no DSM-IV e ICD-10, e que os sistemas de terminologia e classificação evoluem com o progresso científico médico.

Pacientes com enxaqueca podem, ainda, ser diagnosticados com enxaqueca, com ou sem aura (1.1 e 1.2), conforme definido pela Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª edição (ICHD-3), versão beta, da Sociedade Internacional de Cefaleias(IHS) (*The International Classification of Headache Disorders*, 3ª edition (beta version), Cephalalgia 2013; 33: 629–808).

[0080] O termo "farmacêutico" ou "farmaceuticamente aceitável" quando usado aqui como um adjetivo, significa substancialmente não-tóxico e substancialmente não prejudicial para o destinatário. Por "composição farmacêutica", se entende ainda que o veículo, solvente, excipientes e sal devem ser compatíveis com o ingrediente ativo da composição (por exemplo, um composto da invenção). Entende-se por aqueles técnicos no assunto que os termos "formulação farmacêutica" e "composição farmacêutica" são geralmente intercambiáveis e são assim usados para os fins deste pedido.

[0081] Além disso, os compostos da presente invenção, por exemplo, os sais dos compostos, podem existir na forma hidratada ou não hidratada (anidra). Exemplos não limitativos de hidratos incluem mono-hidratos, di-hidratos, etc. Quando os compostos desta invenção são aminas, eles são de natureza básica e, portanto, reagem com qualquer um de vários ácidos inorgânicos e orgânicos para formar sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis. O termo "sal de adição de ácido" se refere a um sal de um composto preparado por reação do composto com um ácido mineral ou orgânico. Os compostos da presente invenção formam sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis com uma grande variedade de ácidos orgânicos e inorgânicos e incluem os sais fisiologicamente aceitáveis que são frequentemente usados na química farmacêutica. Tais sais são também modalidades desta invenção. Um "sal de adição (de ácido) farmaceuticamente aceitável" é formado a partir de um ácido

farmaceuticamente aceitável, como é bem conhecido no estado da técnica. Esses sais incluem os sais farmaceuticamente aceitáveis exemplificados em Berge, S.M., Bighley, L.D. e Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66: 1, (1977), que são bem conhecidas dos técnicos no assunto.

[0082] O termo "quantidade eficaz" significa uma quantidade de lasmiditan capaz de ativar os receptores 5-HT-1F ou uma quantidade de antagonista de CGRP capaz de inibir a ação de CGRP. Em uma modalidade preferida, "quantidade eficaz" significa uma quantidade de lasmiditan e uma quantidade de antagonista de CGRP capaz de fazer com que um paciente fique livre de dor duas horas após o tratamento da dor de cabeça com lasmiditan.

[0083] O termo "tratar" ou "tratamento", neste contexto, significa curar um estado ou condição de doença já presente, por exemplo, uma enxaqueca ou dor de cabeça em um paciente ou indivíduo. Tratar pode também incluir inibir, isto é, interromper o desenvolvimento adicional de um estado ou condição de doença e aliviar ou melhorar, isto é, causar regressão do estado ou condição de doença, por exemplo, uma enxaqueca. O termo "prevenir" ou "prevenção", neste contexto, significa impedir completamente ou quase completamente um estado ou condição de doença em um paciente ou indivíduo, especialmente quando o paciente ou indivíduo está predisposto ou em risco de contrair um estado ou condição da doença, por exemplo, uma enxaqueca.

[0084] Ao longo da descrição, onde estão descritas composições tendo, incluindo ou compreendendo componentes específicos, é contemplado que as composições também consistam essencialmente em, ou consistam em, os componentes citados. Da mesma forma, onde métodos ou processos são descritos como tendo, incluindo ou compreendendo etapas específicas do processo, os processos também consistem essencialmente em, ou consistem nas etapas de

processamento citadas. Além disso, deve ser entendido que a ordem das etapas ou a ordem para executar determinadas ações é irrelevante desde que a invenção permaneça operacional. Além disso, duas ou mais etapas ou ações podem ser conduzidas simultaneamente.

[0085] Um técnico no assunto de preparo de formulações pode selecionar prontamente a forma e o modo de administração adequados, dependendo das características particulares do composto selecionado, do distúrbio ou condição a ser tratada, do estágio do distúrbio ou da condição e de outras circunstâncias relevantes (ver Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, L.V. Allen, Editor, 22ª Edição, Pharmaceutical Press, 2012). Em particular, os componentes das presentes combinações podem ser combinados na mesma formulação, quando apropriado, ou alternativamente, podem ser formulados separadamente.

[0086] Em uma formulação separada, lasmiditan é geralmente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou encerrado dentro de um veículo que pode estar na forma de cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. O antagonista de CGRP é adequadamente formulado separadamente. Quando o excipiente serve como diluente, pode ser um material sólido, semissólido ou líquido, que atua como veículo, portador ou meio para o ingrediente ativo. Assim, as formulações podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, sachês, hóstias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como sólidos ou em meio líquido), unguentos contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto ativo, cápsulas de gelatina mole e dura, géis, supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós empacotados estéreis. Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose,

água, xarope e metil celulose. As formulações podem incluir adicionalmente: agentes lubrificantes como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agentes umectantes; agentes emulsificantes e de suspensão; agentes conservantes como metil- e propil-hidroxibenzoatos; adoçantes; e aromatizantes. Os compostos da invenção podem ser formulados de modo a proporcionar uma liberação rápida, sustentada ou retardada do ingrediente ativo após administração ao paciente, empregando procedimentos conhecidos na técnica.

Estudos clínicos de exemplo

[0087] Os projetos de estudos clínicos a seguir ilustram ainda mais a invenção, mas não devem ser considerados como limitantes, de nenhum modo, do escopo da invenção. Abaixo são fornecidos exemplos de estudos de lasmiditan em combinação com galcanezumabe no tratamento de enxaqueca. Será entendido pelo técnico no assunto que estudos semelhantes podem ser conduzidos com pacientes que não conseguiram administrar com sucesso seus ataques de enxaqueca com lasmiditan ou galcanezumabe individualmente. Será entendido pelo técnico no assunto que estudos semelhantes podem ser realizados com pacientes, aqui referidos como pacientes com enxaqueca resistente à terapia, que têm ataques de enxaqueca refratários a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla. O técnico no assunto pode realizar estudos semelhantes com pacientes sofrendo de dor de cabeça selecionados no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas, incluindo pacientes com dores de cabeça resistentes à terapia. O técnico no assunto pode identificar prontamente, usando métodos aqui descritos e métodos conhecidos no estado da técnica, pacientes que não conseguiram gerenciar com sucesso seus ataques de enxaqueca com lasmiditan ou galcanezumabe individualmente e/ou pacientes com enxaqueca

resistente à terapia, que têm ataques de enxaqueca que são refratários a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla, em que os pacientes assim identificados podem ser objetos de estudos clínicos como os descritos neste documento.

[0088] Métodos para realizar esses ensaios clínicos são conhecidos do técnico no assunto e ilustrados, por exemplo, pelas citações dos estudos clínicos publicados de lasmiditan e galcanezumabe aqui fornecidos. Métodos para avaliar tratamentos de enxaqueca incluem Resultados relatados pelo paciente (Patient Reported Outcomes (PRO)), como Medidas de qualidade de vida (Quality of Life (QOL) Measures), incluindo, por exemplo: Qualidade de vida específica com Enxaqueca (*Migraine-Specific Quality of Life*, versão 2.1 (MSQ v2.1)), Teste de impacto da dor de cabeça-6 (*Headache Impact Test-6* (HIT-6)), (*Migraine Disability Assessment Scale* (MIDAS)), Questionário de Qualidade de Vida específico para Enxaqueca (*Migraine Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQoL)). Além disso, um diário ePRO pode ser usado para registrar dores de cabeça e outros sintomas de enxaqueca todos os dias. Com base nos dados do diário, usando um algoritmo automatizado, os dias podem ser classificados como Dias de Enxaqueca (*Migraine Headache Days* (MHDs)) (incluindo MHD provável). Uma provável enxaqueca é definida como uma dor de cabeça com ou sem aura e com duração > 30 minutos, mas faltando uma das características da enxaqueca nos critérios da ICHD-3 beta. O número mensal de MHDs com uso medicamentos para enxaqueca aguda pode ser obtido através do diário ePRO, e as avaliações de PGI-S, MSQ e MIDAS são realizadas no local do estudo a cada consulta mensal para PGI-S e MSQ e nos meses três e seis para MIDAS com o uso de um dispositivo tipo “*tablet*”. Um projeto de estudo pode ser formulado para comparar a eficácia de cada regime de dosagem combinado comparado com placebo, tratamento com galcanezumabe sozinho ou tratamento

com lasmiditan sozinho, com base na alteração da média geral em relação à linha de base no número de dias de enxaqueca mensais durante a fase de tratamento, com base no ePRO ou em outros dados clínicos relevantes. Outras medidas de resultado possíveis podem ser a proporção média de pacientes com redução em relação à linha de base de MHDs mensais durante a fase de tratamento duplo-cego, a alteração média em relação à linha de base da pontuação no domínio Restrição de função (R-FR) () do Questionário de qualidade de vida específico para enxaqueca (versão 2.1(MSQ v2.1)), a alteração média em relação à linha de base na classificação global de impressão de gravidade (PGI-S) da linha de base na pontuação da Impressão global de gravidade pelo paciente (PGI-S) (média de meses selecionados) e/ou uma medida de resultado para a pontuação total da Avaliação de incapacidade por enxaqueca(MIDAS). Essas e outras avaliações de tratamento da enxaqueca são bem conhecidas do técnico no assunto.

Tratamento agudo de Enxaqueca com lasmiditan com e sem antagonista de CGRP, como galcanezumabe, por administração intravenosa

[0089] Para demonstrar a eficácia da combinação de lasmiditan e galcanezumabe, o estudo a seguir é realizado uma vez como está escrito abaixo, e uma vez em que os pacientes em avaliação receberam uma dose inicial de 240 mg de galcanezumabe seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg de galcanezumabe. Braços de tratamento dos estudos podem incluir doses unitárias de 50 mg, 100 mg ou 200 mg de lasmiditan para administração oral.

[0090] Em um estudo multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego, com designação de tratamento adaptativa (*adaptive treatment-assignment*), sequencial em grupo, de prova de conceito e de determinação de dose, 130 pacientes são tratados no hospital durante um ataque de enxaqueca. Os pacientes são alocados a um nível de

dose intravenosa de lasmiditan ou placebo em pequenas coortes. A dose inicial é de 2,5 mg. Doses subsequentes são ajustadas, para cima ou para baixo, de acordo com a segurança e eficácia observadas na coorte anterior. A medida principal de resultado é resposta à dor de cabeça, definida como uma melhora da dor de cabeça moderada ou grave na linha de base para dor de cabeça leve ou inexistente duas horas após a dose. O estudo foi desenvolvido para explorar a relação geral de resposta à dose, mas não é capaz de diferenciar doses individuais de placebo, nem de detectar diferenças de efeito para outros sintomas de enxaqueca.

[0091] Quarenta e dois pacientes recebem placebo e 88 recebem lasmiditan em doses de 2,5 a 45 mg. Os pacientes são observados na clínica por quatro horas após o tratamento e usam um cartão diário para registrar sintomas e eventos adversos por até 24 horas. O estudo é encerrado quando uma dose atende às regras de parada de eficácia predefinidas. Pacientes tratados nos grupos de doses de 10, 20, 30 e 45 mg de lasmiditan são avaliados para uma resposta de duas horas à dor de cabeça, em comparação com o grupo placebo. A impressão global do paciente em 2h e a falta de necessidade de medicamento de resgate também são avaliadas quanto a correlações lineares estatisticamente significativas com a dose. Em doses intravenosas de lasmiditan de 2,5 a 45 mg, a eficácia do lasmiditan em combinação com o tratamento concomitante com galcanezumabe é avaliada para o tratamento de enxaqueca aguda.

Métodos

[0092] O estudo pode ser realizado em vários locais e de acordo com a Declaração de Helsinque e os padrões internacionalmente aceitos de Boas Práticas Clínicas. Antes do início, é necessária a aprovação das autoridades reguladoras relevantes e dos comitês de ética independentes. Todos os pacientes são limitados àqueles que

fornecem consentimento informado por escrito.

Projeto de estudo

[0093] O estudo utiliza um projeto prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com atribuição de tratamento adaptativo sequencial em grupo (Olesen J *et al.*, N Engl J Med 2004; 350: 1104-10; Hall DB *et al.*, Contemporary Clinical Trials 2005; 26: 349-63). Os pacientes são alocados a um nível de dose de lasmiditan em pequenas coortes, sendo as 20 primeiras coortes compostas por 6 pacientes (4 recebem lasmiditan e 2 placebo) e coortes subsequentes de 5 pacientes (4 lasmiditan e 1 placebo). A primeira coorte é alocada no nível de dose de 2,5 mg. A dose usada nas coortes subsequentes depende da resposta da dor de cabeça (dor de cabeça moderada ou grave reduzida a leve ou nenhuma em duas horas) da coorte anterior: se 2 ou menos dos 4 pacientes com tratamento ativo responderem, a dose aumentará e se 3 ou mais dos 4 pacientes com tratamento ativo responderem, a dose será reduzida. As regras de ajuste de dose são escolhidas para identificar doses de lasmiditan com eficácia semelhante ou melhor que um triptano oral. Essa sequência de escalonamento ou redução de dose será modificada se 2 ou mais pacientes tratados ativamente em qualquer coorte tiverem um evento adverso severo, caso em que a dose será reduzida para a próxima coorte independentemente da taxa de resposta. A ocorrência de um evento adverso grave relacionado ao fármaco levará à suspensão automática da randomização enquanto se aguarda uma revisão de segurança. A dose mais baixa permitida de lasmiditan é de 1 mg e a mais alta é de 60 mg.

[0094] O processo de ajuste de dose para cima e para baixo é encerrado com a seleção de uma dose efetiva quando os seguintes critérios forem atendidos: pelo menos 5 blocos de pacientes foram tratados com esta dose e por pelo menos 4 blocos a regra de decisão exigiu uma redução de dose. Como alternativa, o processo de seleção

de dose pode ser encerrado, sem a seleção de uma dose eficaz, se 5 blocos consecutivos de pacientes tiverem sido tratados com a dose mais alta, com as regras de escalada exigindo um aumento da dose a cada vez.

Triagem e Seleção de Pacientes

[0095] Os pacientes são examinados inicialmente quanto à elegibilidade em uma consulta ambulatorial fora de um ataque de enxaqueca e são convidados a retornar à clínica para tratamento, com medicação do estudo, de um novo ataque de enxaqueca moderado ou grave, 4 horas após o início. Ao retornar à clínica, a elegibilidade para o estudo é reconfirmada e o paciente é randomizado. Os pacientes são elegíveis para o estudo se tiverem entre 18 e 65 anos de idade e tiverem pelo menos 1 ano de história de enxaqueca com ou sem aura que atendam aos critérios diagnósticos IHS 1.1 e 1.2.1 (2004), com início de enxaqueca antes dos 50 anos (Subcomissão de Classificação de Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleias). Classificação Internacional de Cefaleias (segunda edição. Cephalalgia 2004: 24; Suppl1: 1-160). Os pacientes devem ter experimentado entre 1 e 8 ataques de enxaqueca por mês e não estar usando medicação profilática para enxaqueca. Os pacientes estão em boa saúde geral e não apresentam evidências de doença vascular ou hipertensão. Pacientes com intolerância prévia a triptanos são excluídos. Mulheres grávidas ou amamentando são excluídas, assim como mulheres em idade fértil que não estão usando uma forma contraceptiva altamente confiável.

Procedimentos de Estudo

[0096] No retorno do paciente à clínica, instruções para diluição do fármaco em estudo são obtidas a partir de um sistema de randomização on-line por um farmacêutico ou outro pessoal do estudo, independente do investigador, e o fármaco em estudo para infusão é preparado. Tanto

o investigador quanto o farmacêutico estão cegos em relação ao ativo ou ao placebo e apenas o farmacêutico conhece a diluição. Todos os pacientes recebem uma infusão intravenosa de 60 ml por 20 minutos. Dados de eficácia e segurança antes e após administração do fármaco em estudo são inseridos imediatamente em um sistema eletrônico de captura de dados, permitindo que a resposta à dor de cabeça seja usada para direcionar a alocação de dose para coortes subsequentes.

[0097] Após conclusão das avaliações de base, lasmiditan ou placebo são infundidos por via intravenosa por 20 minutos e o paciente é monitorado quanto à segurança e eficácia por pelo menos 4 horas. Os dados são inseridos simultaneamente em um sistema de captura eletrônica de dados on-line. Os pacientes recebem alta da clínica após 4h e continuam registrando sintomas e eventos adversos de enxaqueca por 24h, usando um cartão diário.

Avaliação de Sintomas

[0098] Vários sintomas diferentes são avaliados. A gravidade da dor de cabeça é medida em uma escala de quatro pontos com 0 = sem dor, 1 = dor leve, 2 = dor moderada, 3 = dor intensa. Sintomas associados (náusea, vômito, fotofobia, fonofobia) são registrados como presentes ou ausentes. Incapacidade é documentada em uma escala de quatro pontos com 0 = nenhuma incapacidade, 1 = incapacidade leve, 2 = incapacidade moderada, 3 = incapacidade grave. Dados de impressão global do paciente são coletados em uma escala de sete pontos com 1 = muito melhor, 2 = melhor, 3 = um pouco melhor, 4 = sem alteração, 5 = um pouco pior, 6 = pior, 7 = muito pior.

[0099] A principal medida de eficácia é a resposta à dor de cabeça, definida como uma redução na severidade da dor de cabeça, de moderada ou grave na linha de base para leve ou nenhuma dor de cabeça 2 horas após o início da infusão do fármaco em estudo (Subcomitê de ensaios clínicos de HIS. *Guidelines for Controlled Trials*

in Migraine: second edition, Cephalalgia 2000: 20: 765-786). As medidas secundárias de eficácia são: taxas de resposta à dor de cabeça aos 10 min, 20 min, 40 min, 60 min, 90 min, 180 min e 240 min após o início da infusão do fármaco em estudo; taxas de supressão de dor de cabeça (redução da dor de cabeça de moderada ou grave na linha de base para sem dor de cabeça) 10 minutos, 20 minutos, 40 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 120 minutos, 180 minutos e 240 minutos após o início do fármaco em estudo; taxas de resposta prolongada, definidas como uma dor de cabeça moderada ou grave na linha de base, que se tornou leve ou nenhuma dor de cabeça 2h após o início do fármaco em estudo e que não se repetiu (se tornou moderada ou grave) nas 24 horas seguintes ao início do fármaco em estudo; taxas de suspensão prolongada da definidas como uma dor de cabeça moderada ou grave na linha de base passou (sem dor) 2h após o início do medicamento em estudo e que não se repetiu (se tornou leve, moderada ou grave) dentro de 24 horas após o início do fármaco em estudo; presença de náusea, vômito, fotofobia e fonofobia e grau de incapacidade clínica ao longo do curso do estudo; proporção de pacientes que usam medicação de resgate entre 2 e 24h após o início do fármaco em estudo e impressão global do paciente 2h após o início do fármaco em estudo.

Métodos estatísticos

[00100] O tamanho da amostra-alvo de no máximo 160 pacientes, com pelo menos 20 pacientes tratados com um nível de dose efetivo e pelo menos 10 pacientes tratados com placebo, é selecionado para fornecer dados preliminares apropriados no qual escolher uma faixa de dosagem para avaliação adicional. As propriedades estatísticas dos testes de hipótese para comparar um ou mais níveis de dose ao placebo quando doses são alocadas usando o projeto de atribuição de tratamento adaptativo sequencial ao grupo não são conhecidas. Testes estatísticos formais não são, portanto, usados para declarar o estudo

como "positivo" ou "negativo" e o estudo não possui significância estatística. Além disso, o tamanho da amostra não é embasado por considerações estatísticas.

[00101] Na conclusão do estudo, as taxas de resposta à dor de cabeça são resumidas por nível da dose. O teste de Mantel-Haenszel é usado para testar uma relação dose-resposta. O teste exato de Fisher é usado para comparar as taxas de resposta à dor de cabeça da dose selecionada versus o placebo. Em todas as análises, os resultados para cada nível de dose (incluindo placebo) são combinados em todos os blocos em que a dose foi usada. Todos os pacientes que recebem qualquer medicamento do estudo são incluídos na população analisada. Os pacientes são analisados de acordo com o tratamento e o nível de dose que realmente recebem.

Eficácia

[00102] A associação linear entre taxa de resposta e nível de dose é avaliada estatisticamente com o teste de Mantel-Haenszel quanto à tendência. A proporção de pacientes em cada grupo que obtém uma resposta à dor de cabeça em períodos de 10 minutos a 4h é tabulada. Os principais parâmetros secundários de eficácia são tabulados para cada grupo, incluindo a impressão global do paciente em 2h e o uso de medicamentos de resgate em até 24h. Os parâmetros de eficácia secundários são: Supressão da dor em 2 horas, Resposta prolongada à dor, suspensão prolongada da dor, Náusea em 2 horas, Fotofobia em 2 horas, Fonofobia em 2 horas, nenhuma incapacidade/incapacidade leve em 2 horas, Uso de medicação de resgate, 2-24 horas, Impressão: muito melhor / melhor em 2 horas.

[00103] A eficácia aguda antiemética do tratamento com lasmiditan com ou sem tratamento concomitante com galcanezumabe é testado. Um projeto de estudo adaptativo à dose para cima e para baixo é usado para minimizar a exposição do paciente ao fármaco em estudo

ou placebo, enquanto ainda rastreia de maneira rápida e confiável a eficácia e tolerabilidade em uma ampla faixa de doses. O início do alívio da dor de cabeça pode ser evidente em 20 a 40 minutos. após o início de uma infusão intravenosa de 20 minutos.

[00104] O clínico pode avaliar os resultados de eficácia do estudo para determinar a porcentagem de incapacidade relatada após a administração intravenosa de lasmiditan, a porcentagem de incapacidade moderada ou grave relatada, as impressões globais do paciente e a porcentagem de pacientes que relatam sentir-se "muito melhor" ou "melhor" 2 horas após a dose. O clínico também pode avaliar resultados-alvo (*endpoints*) secundários (fotofobia, fonofobia e náusea).

Um estudo randomizado de faixa de dosagem, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo de lasmiditan oral com e sem Galcanezumabe no tratamento agudo de Enxaqueca

[00105] Para demonstrar a eficácia da combinação de lasmiditan e galcanezumabe, o estudo a seguir é realizado uma vez como está escrito abaixo, e uma vez em que os pacientes em avaliação receberam uma dose inicial de 240 mg de galcanezumabe seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg de galcanezumabe.

[00106] É realizado um estudo para avaliar a eficácia (resposta à dor de cabeça em duas horas) de uma série de doses orais de lasmiditan. Um objetivo secundário é explorar o curso temporal e o efeito de uma série de níveis de dose de lasmiditan nas características da enxaqueca, incluindo: resposta à dor de cabeça, proporção de pacientes sem dor, recorrência de dor de cabeça, náusea, fotofobia, fonofobia, vômito, incapacidade, uso de medicação de resgate e impressão global do paciente. O estudo explora a segurança e a tolerabilidade de uma série de doses de lasmiditan em termos de eventos adversos, exame físico, sinais vitais, avaliações laboratoriais e ECGs. O protocolo do estudo

está descrito abaixo.

[00107] Este é um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com faixa de dosagem em indivíduos com enxaqueca. Os pacientes são solicitados a tratar um único ataque de enxaqueca com medicação em estudo em casa. A participação de cada sujeito no estudo consiste em uma visita de triagem com um contato telefônico para dentro de 5 dias confirmar a elegibilidade, um período de tratamento de até 8 semanas durante o qual é solicitado que o paciente trate um ataque de enxaqueca com uma dose única de um dos quatro níveis de dose de lasmiditan oral ou placebo e uma visita de acompanhamento dentro de 14 dias após o tratamento

[00108] Após a triagem, os indivíduos são divididos aleatoriamente para receber lasmiditan oral (50, 100, 200 ou 400 mg) ou placebo correspondente para uso como primeiro tratamento de um novo ataque de enxaqueca. Os indivíduos são instruídos a não tratar um ataque até que sua elegibilidade seja confirmada por telefone quando todas as avaliações de triagem estiverem concluídas. Uma vez confirmada a elegibilidade, pede-se aos pacientes que tratem seu próximo ataque de enxaqueca em 4 horas após o início, desde que a gravidade da dor de cabeça esteja pelo menos moderada naquele momento e não melhorando. Os participantes registram sua resposta nas próximas 48 horas usando um cartão diário. Solicita-se aos pacientes que não usem medicamentos de resgate até pelo menos 2 horas após tomar o medicamento em estudo. Após o tratamento de um ataque, os indivíduos entram em contato com a clínica para agendar uma visita de acompanhamento o mais rápido possível e dentro de 14 dias após o tratamento. Os pacientes são alocados a um dos quatro níveis de dose de lasmiditan ou placebo correspondente na proporção de 1: 1: 1: 1: 1, de acordo com uma lista de randomização predefinida. Pelo menos 340 pacientes tratam um ataque com medicação em estudo.

Critérios para Inclusão / Exclusão:

[00109] Inclusão: os pacientes são incluídos no estudo apenas se todos os seguintes critérios forem atendidos:

[00110] Pacientes com enxaqueca com ou sem aura que preenchem os critérios de diagnóstico de IHS 1.1 e 1.2.1 (2004); Histórico de enxaqueca há pelo menos 1 ano; Início de enxaqueca antes dos 50 anos; Histórico de 1 a 8 ataques de enxaqueca por mês; Pacientes do sexo masculino ou feminino com idade entre 18 e 65 anos; Pacientes do sexo feminino com potencial para engravidar devem estar usando uma forma de contracepção altamente eficaz (por exemplo, contraceptivo oral combinado, DIU, abstinência, parceiro vasectomizado); Capaz e disposto a dar consentimento informado por escrito; Capaz e disposto a preencher um cartão diário de enxaqueca para registrar detalhes do ataque tratado com medicação em estudo.

[00111] Exclusão: Os pacientes são excluídos do estudo se qualquer um dos seguintes critérios for atendido: Histórico de reação adversa potencialmente fatal ou intolerável a qualquer triptano; Uso de fármacos profiláticos para enxaqueca prescritos nos 30 dias anteriores à visita de triagem e durante a participação no estudo (exceto o galcanezumabe, conforme o projeto); Mulheres grávidas ou amamentando; Mulheres com potencial para engravidar não usando métodos contraceptivos altamente eficazes; Histórico ou evidência de doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, epilepsia ou qualquer outra condição que coloque o paciente em risco aumentado de convulsões; Histórico de hipertensão (controlada ou não controlada); Histórico de hipotensão ortostática; Pressão arterial sistólica > 160mmHg ou diastólica >90mmHg diastólica em 2 medidas repetidas na triagem; Uso atual de fármacos cardiovasculares hemodinamicamente ativos; Histórico nos últimos 3 anos ou evidência atual de abuso de qualquer droga, prescrição ou ilícito ou álcool;

Insuficiência renal ou hepática significativa; Participação anterior neste ensaio clínico; Participação em qualquer ensaio clínico de um fármaco ou dispositivo experimental nos 30 dias anteriores; Qualquer condição médica ou teste de laboratório que, a critério do investigador, torne o paciente inadequado para o estudo; Infecção conhecida por hepatite B ou C ou HIV; Pacientes que são funcionários do patrocinador; Parentes ou funcionários diretamente subordinados ao investigador; Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Composto I, outros agonistas do receptor 5-HT_{1F} ou a qualquer excipiente do medicamento; Pacientes que foram tratados com medicação em estudo em um estudo de lasmiditan anterior (pacientes selecionados, mas não tratados com esse protocolo não estão excluídos).

Critérios para avaliação incluem:

[00112] Eficácia / Farmacodinâmica: Gravidade da dor de cabeça (escala de 4 pontos: nenhuma, leve, moderada, grave); Recidiva de dor de cabeça em 48 horas; Presença ou ausência de náusea; fonofobia, fotofobia, vômito; Incapacidade (escala de 4 pontos: nenhuma, leve, moderada, grave); Requisito para medicação de resgate entre 2 e 48 horas (sim ou não); Impressão global do paciente (escala de 7 pontos); Tempo para alívio da dor de cabeça e tempo para não sentir dor.

Segurança:

[00113] Exame físico; Eventos adversos (relatados espontaneamente); Sinais vitais; Eletrocardiogramas de 12 derivações; Parâmetros laboratoriais clínicos; Análise estatística.

Eficácia:

[00114] Este estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em grupo paralelo e controlado por placebo é desenvolvido para avaliar a eficácia e segurança de lasmiditan oral com e sem galcanezumabe concomitante no tratamento agudo da enxaqueca. A proporção de indivíduos com alívio da dor de cabeça 2 horas após a dose é o principal

parâmetro de eficácia. A análise de eficácia primária testa a hipótese nula de que as proporções de indivíduos com alívio da dor de cabeça 2 horas após a dose são as mesmas nos cinco ramos do estudo, versus a hipótese alternativa de uma tendência linear positiva nas taxas de resposta, usando o teste Cochran-Armitage para tendência. A análise primária é realizada na população com intenção de tratar modificada, definida como todos os indivíduos que tratam um ataque com a medicação em estudo, usando um teste unilateral no nível de significância de 5%. Pacientes que não documentam a gravidade da dor de cabeça em 2 horas ou usam medicamentos de resgate antes desse período são excluídos do conjunto de análises.

[00115] Usando um modelo de regressão logística incluindo os dados dos cinco grupos de tratamento, análises adicionais de eficácia comparam cada grupo de dose ativa ao grupo placebo. Análises adicionais também são baseadas em um conjunto de pacientes por protocolo.

[00116] O tamanho da amostra é estimado assumindo uma taxa de resposta de 40% no braço placebo e uma taxa de 65% no braço de dose ativa mais alta. Supondo que os grupos de tratamento sejam igualmente espaçados e que as razões de chances de resposta sejam iguais entre pares de grupos de doses adjacentes, o tamanho de amostra necessário é estimado usando a abordagem de Nam (1987). Com base na randomização 1: 1: 1: 1: 1, é necessário um tamanho total de amostra de 330 pacientes (66 por grupo) para obter 90% de poder estatístico (power), com base em um teste unilateral no nível de significância de 5%.

[00117] Segurança: Eventos adversos podem ser resumidos e taxas de evento podem ser apresentadas por grupo de tratamento. Dados laboratoriais são resumidos por grupo de tratamento em termos de mudança do status da linha de base. Uma população de segurança

pode consistir em todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo ou placebo. Eventos adversos podem ser codificados pelo Dicionário médico para atividades reguladoras (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* versão 19.1). Parâmetros de segurança podem ser calculados como eventos adversos emergentes do tratamento (*treatment-emergent adverse events* - TEAEs), eventos adversos graves (*serious adverse events* - SAEs), mortes, interrupções devidas a eventos adversos, taxas de interrupção, sinais vitais, peso corporal e imunogenicidade.

[00118] Uma análise primária pode avaliar a eficácia de cada regime de dosagem combinada em comparação com placebo, galcanezumabe sozinho ou lasmiditan sozinho, pela mudança média geral em relação à linha de base no número de dias de enxaqueca mensais (MHDs) durante a fase de tratamento, com base no ePRO ou outros dados clínicos relevantes. Outras medidas de resultado podem ser a proporção média de pacientes com redução em relação à linha de base $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e 100% em MHDs mensais durante a fase de tratamento duplo-cego. A alteração média em relação à linha de base no escore do domínio de Restrição de função (R-FR) do Questionário de Qualidade de Vida Específico de Enxaqueca versão 2.1 (MSQ v2.1) pode ser calculada como uma média de meses selecionados do estudo. A alteração média geral em relação à linha de base no número de MHDs durante a fase de tratamento duplo-cego pode ser calculada. Uma alteração média em relação à linha de base na classificação da Impressão Global de Gravidade (PGI-S) pelo paciente (média de meses selecionados) pode ser calculada. Uma medida de resultado para a pontuação total da Avaliação da Incapacidade por Enxaqueca (MIDAS) pode ser calculada em um momento selecionado, como no final do estudo.

[00119] Estudos de monoterapia - fase III para lasmiditan e

galcanezumabe, usados separadamente, foram realizados e publicados. Veja por exemplo para lasmiditan, *Phase 3 Studies (SAMURAI, SPARTAN) of Lasmiditan Compared to Placebo for Acute Treatment of Migraine* (S50.008), Linda A. Wietecha, Bernice Kuca, Josephine Asafu-Adjei, Sheena K. Aurora, *Neurology* Abril 2018, 90 (suplemento 15) S50.008; onde os autores relataram que, 2 horas após a primeira dose, proporções significativamente maiores de pacientes ($p < 0,001$) estavam sem dor de cabeça (lasmiditan 200 mg: SAMURAI 32,2%, SPARTAN 38,8%; placebo: SAMURAI 15,3%, SPARTAN 21,3%) e sem o sintoma mais incômodo (MBS) (lasmiditan 200 mg: SAMURAI 40,7%, SPARTAN 48,7%; placebo: SAMURAI 29,5%, SPARTAN 33,5%) com lasmiditan 200 mg em comparação com placebo. Para ambos os resultados-alvo (*endpoints*), também foi observada significância para outros grupos de doses de lasmiditan (100 mg, 50 mg) em comparação ao placebo. Os TEAEs mais frequentemente relatados com lasmiditan ($\geq 2\%$ e maior que o placebo) após a primeira dose foram tontura, parestesia, sonolência, fadiga, náusea e letargia, e a maioria dos eventos teve gravidade leve a moderada. A partir dessa análise, os autores concluíram que os objetivos primários e secundários principais foram alcançados e os resultados de segurança foram consistentes nos dois estudos da Fase 3. E veja por exemplo para galcanezumabe, *Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic 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 e Jun Yan Yang, *Cephalalgia* 0 (0) 1–13, 2018, em que os autores concluíram que a média de dias mensais de enxaqueca foram reduzidos em 4,3 e 4,2 dias por galcanezumabe 120 e 240 mg, respectivamente, e 2,3 dias por placebo. As diferenças entre os grupos (CIs 95%) versus placebo foram 2,0 (-2,6, -1,5) e 1,9 (-2,4, -1,4),

respectivamente. Ambas as doses foram superiores ao placebo em todos os principais resultados-alvo secundários. Dor no local da injeção foi o evento adverso emergente do tratamento mais comum, relatado em taxas semelhantes em todos os grupos de tratamento. Ambas as doses de galcanezumabe tiveram significativamente mais reações no local da injeção e prurido no local da injeção, e o grupo de 240 mg apresentou significativamente mais eritema no local da injeção do que o placebo. A partir dessa análise, os autores concluíram que o galcanezumabe 120 ou 240 mg administrado uma vez ao mês era eficaz, seguro e bem tolerado.

[00120] Acredita-se que a combinação de lasmiditan e galcanezumabe para uso em tratamento de enxaqueca será superior a cada monoterapia isoladamente, particularmente em certas populações previamente tratadas sem sucesso, por ação combinada na via CGRP em combinação com uma ação complementar de lasmiditan para diminuir a sinalização de glutamato. Acredita-se que a combinação dessas propriedades farmacológicas resultará em eficácia superior para o tratamento de enxaqueca em pacientes que sofrem de enxaquecas resistentes à terapia. Enquanto cada agente, ou seja, lasmiditan e galcanezumabe sozinho, demonstrou eficácia no tratamento de enxaqueca, a presente invenção, que fornece um método de tratar enxaqueca em um paciente, compreendendo administrar simultânea, separada ou sequencialmente a um paciente com necessidade desse tratamento, uma quantidade eficaz de lasmiditan em combinação com uma quantidade eficaz de galcanezumabe, pode fornecer vantagens potenciais adicionais para pacientes com enxaqueca, e mais particularmente para pacientes com enxaqueca que individualmente não experimentam eficácia adequada do tratamento de enxaqueca quando tratados com galcanezumabe ou com lasmiditan sozinho.

[00121] Assim, a eficácia potencial fornecida pelo presente uso

combinado de galcanezumabe e lasmiditan, no tratamento de pacientes inadequadamente controlados apenas pela terapia com lasmiditan ou galcanezumabe sozinho e/ou no tratamento de pacientes com enxaqueca cuja doença tenha sido refratária a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla, representaria um importante avanço adicional na terapia de enxaqueca. Preferivelmente, os métodos de combinação presentemente fornecidos para tratar enxaqueca em um paciente, compreendendo administrar simultânea, isolada ou sequencialmente a um paciente com necessidade desse tratamento, uma quantidade eficaz de lasmiditan em combinação com uma quantidade eficaz de galcanezumabe, podem ainda fornecer eficácia àqueles pacientes com enxaqueca inadequadamente tratados de modo que eles possam ficar livres da dor 2 horas após o tratamento com lasmiditan, ou mais preferivelmente 1 hora após o tratamento com lasmiditan, e ainda mais preferivelmente também sentiriam alívio dos sintomas mais incômodos 2 horas após o tratamento com lasmiditan. De preferência, os pacientes tratados pelas combinações da presente invenção também podem potencialmente experimentar um alívio prolongado da dor e/ou mais preferivelmente supressão da dor de enxaqueca e/ou supressão da incapacidade por enxaqueca, conforme avaliado por métodos bem conhecidos do especialista, como avaliação MIDAS ou medidas bem conhecidas de qualidade de vida. Preferivelmente, pacientes tratados com as combinações da presente invenção experimentariam três ou menos dias de enxaqueca por mês, e mais preferivelmente não mais de um dia de enxaqueca por mês. De preferência, as combinações da presente invenção podem fornecer vantagens potenciais adicionais na forma de eficácia, como descrito imediatamente acima, no tratamento de dor de cabeça selecionada no grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de

cabeça episódica em salvas. Preferivelmente, as terapias combinadas da presente invenção proporcionarão um tratamento de enxaqueca melhorado, conforme descrito aqui, ao mesmo tempo em que demonstram segurança clínica e tolerabilidade desejáveis.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento de enxaqueca em um paciente.

2. Uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento de enxaqueca em um paciente.

3. Uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento de enxaqueca em um paciente, inadequadamente controlada por terapia com lasmiditan ou com um antagonista de CGRP sozinho.

4. Uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento de enxaqueca em um paciente, inadequadamente controlada por terapia com lasmiditan ou com galcanezumabe sozinho.

5. Uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento de enxaqueca em um paciente sofrendo de enxaqueca resistente à terapia, em que as enxaquecas do paciente foram refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia e/ou terapia dupla.

6. Uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento de enxaqueca em

um paciente que sofre de enxaqueca resistente à terapia, em que as enxaquecas do paciente foram refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia e/ou terapia dupla.

7. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4, ou 6, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg, seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma ou duas vezes ao dia.

8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4, ou 6, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma ou duas vezes ao dia.

9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4, ou 6, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma ou duas vezes ao dia.

10. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4, ou 6, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma ou duas vezes ao dia.

11. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4, ou 6, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma ou duas vezes ao dia.

12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4, ou 6, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma ou duas vezes ao dia.

13. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4, ou 6, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma vez ao dia.

14. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4, ou 6, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrada em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma vez ao dia.

15. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4, ou 6, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma vez ao dia.

16. Uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento de uma dor de cabeça selecionada dentre o grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente.

17. Uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento de uma dor de cabeça selecionada dentre o grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente.

18. Uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento de uma dor de cabeça selecionada dentre o grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça

crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas, inadequadamente controlada por terapia com lasmiditan ou um antagonista de CGRP sozinho em um paciente.

19. Uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento de uma dor de cabeça selecionada dentre o grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas, inadequadamente controlada por terapia com lasmiditan ou galcanezumabe sozinho em um paciente.

20. Uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento de uma dor de cabeça selecionada dentre o grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente sofrendo de dores de cabeça resistentes à terapia, em que as dores de cabeça do paciente foram refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla.

21. Uso de lasmiditan em combinação simultânea, separada ou sequencial com galcanezumabe caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento de uma dor de cabeça selecionada dentre o grupo que consiste em dor de cabeça episódica, dor de cabeça crônica, dor de cabeça crônica em salvas ou dor de cabeça episódica em salvas em um paciente sofrendo de dores de cabeça resistentes à terapia, em que as dores de cabeça do paciente foram refratárias a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla.

22. Uso, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado

pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma ou duas vezes ao dia.

23. Uso, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma ou duas vezes ao dia.

24. Uso, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose de carga inicial de 240 mg seguida de uma dose mensal de manutenção de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma ou duas vezes ao dia.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma ou duas vezes ao dia.

26. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma ou duas vezes ao dia.

27. Uso, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma ou duas vezes ao dia.

28. Uso, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 50 mg uma vez ao dia.

29. Uso, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 100 mg uma vez ao dia.

30. Uso, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato que galcanezumabe é administrado em uma dose mensal de 120 mg, e lasmiditan é administrado em uma dose de 200 mg uma vez ao dia.

31. Invenção, caracterizada por qualquer uma de suas modalidades ou quaisquer categorias aplicáveis de reivindicação, por exemplo, produto, processo, ou uso englobado pela matéria inicialmente descrita, revelada ou ilustrada no presente pedido de patente.

RESUMO

Patente de Invenção: **"USOS COMBINADOS DE LASMIDITAN E DE UM ANTAGONISTA DE CGRP NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DE ENXAQUECA E OUTRAS DORES DE CABEÇA"**.

A presente invenção se refere a combinações de lasmiditan e um antagonista de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), por exemplo a combinação de lasmiditan e galcanezumabe, e a métodos de uso das combinações para tratamento de enxaqueca, particularmente enxaqueca inadequadamente controlada por terapia com lasmiditan ou um antagonista de CGRP sozinho, e mais particularmente, para tratar enxaqueca resistente à terapia que é definida neste documento como enxaqueca refratária a dois ou mais regimes de tratamento anteriores com monoterapia ou terapia dupla.