



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 129587

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2021 00630	(72) Винахідник(и):	Конлі Роберт Расселл (US), Давар Гударз (US), Джонсон Кірк Вілліс (US)
(22) Дата подання заявки:	03.09.2019	(73) Володілець (володільці):	ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	12.06.2025	(74) Представник:	Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/726,585	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	GOADSBY P. J. et al. Migraine - Current understanding and Treatment. N ENGL. J. MED. 24 Jan 2002. Vol. 346. No. 4, P. 257-270 DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr010917 FÄRKKILÄ M. et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT1F receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. LANCET NEUROLOGY. GB, May 2012. Vol. 11. No. 5. P. 405-413 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/ S1474-4422(12)70047-9 Dose-ranging Study of Oral COL-144 in Acute Migraine Treatment. [Published online 10.09.2009]. ClinicalTrials.gov: website. URL: https://web.archive.org/web/20090910220814/clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT00883051, (retrieved 20.03.2024) OSWALD J. C. et al. Lasmiditan for the treatment of acute migraine: a review and potential role in clinical practice. JOURNAL OF PAIN RESEARCH. GB, 08 Oct 2018. Vol. 11. P. 2221-2227 DOI: http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S152216
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	04.09.2018		
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	09.06.2021, Бюл.№ 23		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	11.06.2025, Бюл.№ 24		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2019/049340, 03.09.2019		

(54) ТРИВАЛЕ ВЕЧІРНЄ ВВЕДЕННЯ ДОЗИ ЛАСМІДИТАНУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ МІГРЕНІ**(57) Реферат:**

Цей винахід стосується тривалого вечірнього використання ласмідитану для профілактики мігрені, зокрема стійкої до терапії мігрені, яка у цьому описі визначена як мігрень, рефрактерна до двох або декількох попередніх застосовуваних схем терапії одним лікарським засобом, та/або терапії двома лікарськими засобами, або профілактики мігрені.

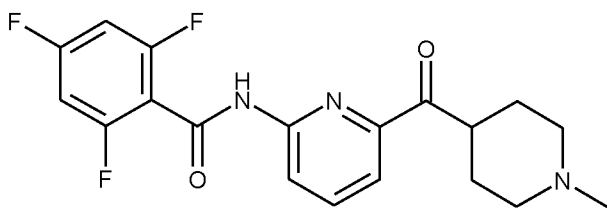
UA 129587 C2

Цей винахід стосується тривалого вечірнього введення ласмідитану для профілактики мігрені, особливо для профілактики стійкої до терапії мігрені, яка у цьому тексті визначається як мігрень, рефрактерна до двох або декількох попередніх застосувань схем терапії або профілактики одним лікарським засобом, та/або терапії або профілактики двома лікарськими засобами. Способи за цим винаходом надають нові засоби для модифікування хворобливого стану у пацієнтів з рецидивуючою мігренню, і, таким чином, зменшують сприйнятливості пацієнтів до рецидивуючої мігрені. Отже, надані способи впливу на хворобливий стан шляхом тривалого введення дози ласмідитану пропонують безпечні, переносимі, ефективні та зручні пероральні засоби для профілактики мігрені та повернення пацієнтів у відносно вільний від мігрені стан.

Мігрень являє собою серйозне хронічне неврологічне захворювання, що заважає нормальному способу життя. Вона характеризується нападами головного болю від помірного до тяжкого ступеня і пов'язана з іншими неприємними симптомами. Напади мігрені зазвичай тривають від 4 год до 72 год, якщо їх не купірувати або купірувати невдало. Люди, які страждають на мігрень, можуть відчувати ауру до початку головного болю, і напади можуть посилюватись навіть незначними фізичними навантаженнями. Крім того, у людей з мігренню протягом життя спостерігаються вищі показники супутньої депресії, тривоги, панічного розладу, розладів сну, хронічних больових синдромів та спроб суїциду, і вони мають більш високий ризик розвитку ішемічного інсульту та інших серцево-судинних захворювань. Поширеність мігрені в США та Західній Європі коливається у межах від 11 % до 12 %, причому серед жінок спостерігаються більш високі показники (від 16 % до 18 %), ніж серед чоловіків (від 6 % до 7 %). Зазначене захворювання є особливо поширеним серед осіб у віці від 25 років до 55 років, і тягар є значним як для пацієнтів, так і для суспільства. Люди, які страждають на мігрень, повідомляють, що біль є найбільш інтенсивним симптомом, що найбільш заважає нормальному життю, під час нападу, тоді як до інших неприємних симптомів належать світлобоязнь, фонофобія, нудота та блювота. Серед тих, у кого спостерігаються часті напади мігрені, 78 % повідомили, що вони не можуть повноцінно місцях виконувати свої обов'язки на роботі, зі зниженням продуктивності на роботі чи в школі впродовж 15 днів на тримісячному інтервалі. Дослідження показують, що у приблизно 90 % людей з мігренню функціональні спроможності погіршуються, приблизно 33 % потребують постільного режиму під час нападів мігрені. Як повідомляється, мігрень є другою причиною загублених років життя через хворобливі симптоми, що суттєво впливає на професійні, навчальні, побутові, сімейні та соціальні обов'язки.

Доступні варіанти лікування мігрені мають незадовільні показники ефективності, стерпності та комплаєнтності пацієнтів. У дослідженні Глобального тягаря хвороб 2013 року на мігрень припадало понад половину всіх років, втрачених через втрату працездатності, які були віднесені до неврологічних розладів (New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders, N.M. Schuster & A.M. Rapoport, Nature Reviews Neurology (2016) 12, 635-650). Тоді як що пацієнти з відносно нечастими нападами мігрені (наприклад, один-два рази на місяць) зазвичай індивідуально протидіють окремим нападам, приймаючи лікарські засоби для лікування нападів як вони трапляються, лише за потреби, пацієнти з більш частими нападами мігрені часто приймають профілактичні препарати. На сьогодні в США для профілактики мігрені доступні чотири дозволені до застосування пероральні препарати: пропранолол (propranolol), тимолол (timolol), дивалпроекс натрію (divalproex sodium) та топірамат (topiramate). Незважаючи на доступність пероральних засобів для профілактичного лікування, у багатьох пацієнтів спостерігають проблеми з низькою сприйнятливостю або стерпністю, і аналіз осіб, які приймали пероральні лікарські засоби для профілактики мігрені, показав низьку комплаєнтність, на своєму лікарському препараті через 6 місяців залишалось лише від 26 % до 29 % пацієнтів, а через 12 місяців на відповідному лікарському препараті залишалось від 17 % до 20 % пацієнтів. Отже, залишається суттєва потреба в альтернативних ефективних та добре стерпних пероральних препаратах, які можуть зменшити частоту нападів мігрені та поліпшити функціонування пацієнта.

Ласмідитан (lasmiditan) являє собою селективний і високоефективний агоніст 5-HT_{1F}-рецепторів, який застосовується для лікування гострої мігрені "на вимогу" (дивись, наприклад, Rubio-Beltran et al., Pharmacol Ther 2018;186:88-97 та Lasmiditan for the Treatment of Migraine, Capi, M. et al., Expert Opinion Investigational Drugs, (2017), Vol. 26, NO. 2, 227-234). Ласмідитан (COL 144, LY 573144, реєстраційний номер CAS 439239-90-4) хімічно може бути описаний як 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід і може бути структурно представлений таким чином:



В попередніх дослідженнях клінічного застосування ласмідитану застосовували схеми лікування "на вимогу" для полегшення мігренозного болю та симптомів і для лікування мігрені. Дивись, наприклад, 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 April 2018, 90 (15 Supplement) S50.008; де автори повідомляють, що через 2 год після першої 200 мг дози ласмідитану (у порівнянні з плацебо) у значно більшій частці пацієнтів ($p < 0,001$) зник головний біль (ласмідитан 200 мг: SAMURAI 32,2 %, SPARTAN 38,8 %; плацебо: SAMURAI 15,3 %, SPARTAN 21,3 %) та найбільш обтяжливий симптом (MBS) (ласмідитан 200 мг: SAMURAI 40,7 %, SPARTAN 48,7 %; плацебо: SAMURAI 29,5 %, SPARTAN 33,5 %). Значущість для обох кінцевих точок також була відзначена у групах з іншими дозами ласмідитану (100 мг, 50 мг) у порівнянні з плацебо. Серед небажаних явищ, що виникають під час терапії (TEAE), про які найчастіше повідомлялось при лікуванні ласмідитаном ($\geq 2\%$ і більше, аніж у разі плацебо) після першої дози, були запаморочення, парестезія, сонливість, втома, нудота та млявість, і більшість перелічених явищ мали ступінь тяжкості від легкого до середнього. З цього аналізу автори дійшли висновку, що первинні та ключові вторинні кінцеві точки були досягнуті, а результати щодо безпечності були стабільними у двох дослідженнях Фази 3. Таким чином, застосування ласмідитану "на вимогу" забезпечує ефективне лікування значної частини пацієнтів з мігренню, однак деякі пацієнти можуть продовжувати мати напади, і вдосконалені методи лікування цих нападів та/або запобігання цим нападам є важливою терапевтичною метою.

Лікування пацієнтів з мігренню часто є незадовільним, оскільки наявна невідкладна та профілактична терапія є неефективною або є погано стерпною. Невідкладне лікування нападів мігрені обмежується застосуванням анальгетиків, комбінацій анальгетиків з кофеїном, ерготамінами та триптанами. Незважаючи на наявність певних профілактичних лікарських засобів від мігрені, багато пацієнтів не реагують на ці методи лікування або не в змозі їх стерпіти. (Опис таких засобів дивись, наприклад, New Therapeutic Approaches for the Prevention and Treatment of Migraine, Diener, H.C. et al., (2015) Lancet Neurology, 14:1010-22). У деяких країнах, таких як США, Німеччина, Франція та Японія, приблизно 43 % пацієнтів зазнали невдачі з профілактичними лікарськими засобами або змінили метод лікування. Серед пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню, які використали пероральне профілактичне лікування, побічні ефекти та недостатня ефективність є найпоширенішими причинами припинення лікування. Попереднє лікування мігрені може залишити значну кількість пацієнтів без належного лікування. Наприклад, до 40 % нападів мігрені, ~30 % пацієнтів не реагують на певний триптан через проблеми з субоптимальною ефективністю або стерпністю (дивись, Dodick D.W., Headache. 2005; 45:156-162, та Tepper D.E., Headache. 2013 (53)577-578). Ці ліки через свою судинозвужувальну дію можуть мати протипоказання, застереження та запобіжні заходи для пацієнтів із серцево-судинними факторами ризику та захворюваннями (дивись, Alwhaibi M, et al. Pain Res Treat. 2016; 2016:8538101, and Gilmore B, Michael M. Am Fam Physician. 2011 (83)271-280). Таким чином, у разі попередньої терапії одним лікарським засобом або терапії двома лікарськими засобами з метою профілактики та/або лікування мігрені значна частина пацієнтів може не досягти полегшення головного болю та/або позбавлення від болю у відповідь на лікування або профілактичну терапію. Крім того, деякі пацієнти, яких у цьому описі називають пацієнтами зі стійкою до терапії мігренню, не зможуть успішно впоратись зі своїми нападами мігрені і страждатимуть від мігрені, рефрактерної до двох або декількох попередніх застосувань схем терапії або профілактики одним лікарським засобом, та/або терапії або профілактики двома лікарськими засобами. У цих пацієнтів, для яких боротьба з мігренню виявилася неуспішною, може бути не один день мігрені на місяць, що істотно заважає нормальному життю.

Існує потреба у більшій кількості різних видів терапії, які можуть виявитись ефективними для профілактики мігрені та/або зменшення сприйнятливості пацієнтів до мігрені, зокрема для профілактики стійкої до терапії мігрені. Стійка до терапії мігрень визначена у цьому описі як мігрень, рефрактерна до двох або декількох попередніх застосувань схем терапії або профілактики одним лікарським засобом, та/або терапії або профілактики двома лікарськими

засобами. Таким чином, існує потреба у нових варіантах профілактики для пацієнтів, які страждають від нападів мігрені і для яких профілактичні лікарські препарати раніше виявились неефективними.

Цим винаходом пропонується тривале вечірнє введення ласмідитану та способи профілактики мігрені. Тривале вечірнє введення ласмідитану являє собою інноваційний підхід до профілактики мігрені шляхом селективного таргетування 5-HT_{1F} тривалим вечірнім введенням, що має на меті синхронізацію з годинами сну пацієнтів. Крім того, цим винаходом пропонується застосування тривалого вечірнього введення ласмідитану для зменшення сприйнятливості пацієнтів до мігрені. Крім того, цим винаходом пропонується тривале вечірнє введення ласмідитану та способи профілактики стійкої до терапії мігрені, яка у цьому описі визначена як мігрень, рефрактерна до двох або декількох попередніх застосувань схем терапії або профілактики одним лікарським засобом, та/або терапії або профілактики двома лікарськими засобами.

Доклінічні дослідження, такі як описані в Прикладі 1, показують, що застосування ласмідитану може спричинити несподівано стійкий позитивний вплив на дисфункціональний стан системи трійчастого нерва. Аналогічно, клінічні дослідження фази III, такі як дослідження, описані в Прикладі 2, показують неочікувані та несподівані підтвердження того, що позитивна динаміка сприйнятливості пацієнтів з мігренню до нападів мігрені з часом може наростати при тривалих періодах застосування ласмідитану "на вимогу". Результатом цих досліджень стала концепція про те, що тривале вечірнє введення ласмідитану забезпечить вдосконалений засіб для зменшення у пацієнтів з мігренню сприйнятливості до мігрені та/або профілактики мігрені у цих пацієнтів клінічно ефективним чином. Цим винаходом пропонується тривале вечірнє введення ласмідитану, таке, що у пацієнта з мігренню буде 8 год, і більш переважно - 12 год, між часом введення та наступним періодом часу, коли пацієнт бажатиме керувати автомобілем або брати участь у аналогічній діяльності. Переваги такої схеми лікування корисною обумовлені тим, що введення ласмідитану може асоціюватись із запамороченням, парестезією, сонливістю, втомою, нудотою та млявістю від легкого до середнього ступеня тяжкості, і, як результат, пацієнтам може бути доцільним уникати водіння певний час після прийому. Крім того, цим винаходом пропонується тривале вечірнє введення ласмідитану, за якого пацієнт з мігренню зможе надалі застосовувати або менші, або вищі дози ласмідитану, так що для кожного окремого пацієнта буде забезпечена ефективна профілактика. Зокрема, цим винаходом пропонується тривале вечірнє введення ласмідитану, переважно із застосуванням сумарної дози на одне вечірнє введення від 25 мг до 200 мг.

Відповідно, цим винаходом пропонується тривале вечірнє введення ласмідитану для зменшення сприйнятливості пацієнтів до мігрені та/або профілактики мігрені, і, зокрема, для профілактики стійкої до терапії мігрені. В способах тривалого вечірнього введення ласмідитану для зменшення сприйнятливості пацієнтів до мігрені та/або профілактики мігрені, і, зокрема, для профілактики стійкої до терапії мігрені, застосовують певні дози та схеми дозування для введення ласмідитану, які описані нижче.

Цим винаходом пропонується тривале вечірнє введення ласмідитану для зменшення сприйнятливості пацієнтів до мігрені та/або профілактики мігрені, і, зокрема, для профілактики стійкої до терапії мігрені, яке включає введення сумарної вечірньої дози, яка становить 25-200 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, такої як гемісукцинатна сіль, і фармацевтично прийняттого розчинника або носія.

Цим винаходом пропонується тривале вечірнє введення ласмідитану для зменшення сприйнятливості пацієнтів до мігрені та/або профілактики мігрені, і, зокрема, для профілактики стійкої до терапії мігрені, яке включає введення сумарної вечірньої дози, яка становить 25 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, такої як гемісукцинатна сіль, і фармацевтично прийняттого розчинника або носія.

Цим винаходом пропонується тривале вечірнє введення ласмідитану для зменшення сприйнятливості пацієнтів до мігрені та/або профілактики мігрені, і, зокрема, для профілактики стійкої до терапії мігрені, яке включає введення сумарної вечірньої дози, яка становить 50 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, такої як гемісукцинатна сіль, і фармацевтично прийняттого розчинника або носія.

Цим винаходом пропонується тривале вечірнє введення ласмідитану для зменшення сприйнятливості пацієнтів до мігрені та/або профілактики мігрені, і, зокрема, для профілактики стійкої до терапії мігрені, яке включає введення сумарної вечірньої дози, яка становить 75 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, такої як гемісукцинатна сіль, і фармацевтично прийняттого розчинника або носія.

Цим винаходом пропонується тривале вечірнє введення ласмідитану для зменшення

сприйнятливості пацієнтів до мігрені та/або профілактики мігрені, і, зокрема, для профілактики стійкої до терапії мігрені, яке включає введення сумарної вечірньої дози, яка становить 100 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, такої як гемісукцинатна сіль, і фармацевтично прийнятного розчинника або носія.

5 Цим винаходом пропонується тривале вечірнє введення ласмідитану для зменшення сприйнятливості пацієнтів до мігрені та/або профілактики мігрені, і, зокрема, для профілактики стійкої до терапії мігрені, яке включає введення сумарної вечірньої дози, яка становить 150 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, такої як гемісукцинатна сіль, і фармацевтично прийнятного розчинника або носія.

10 Цим винаходом пропонується тривале вечірнє введення ласмідитану для зменшення сприйнятливості пацієнтів до мігрені та/або профілактики мігрені, і, зокрема, для профілактики стійкої до терапії мігрені, яке включає введення сумарної вечірньої дози, яка становить 200 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, такої як гемісукцинатна сіль, і фармацевтично прийнятного розчинника або носія.

15 Цим винаходом пропонується сполука 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в профілактиці мігрені, за якої здійснюють її тривале введення увечері. Цим винаходом пропонується сполука 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в профілактиці мігрені, за якої здійснюють її тривале введення увечері протягом щонайменше п'яти вечорів поспіль. Цим винаходом пропонується сполука 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в профілактиці мігрені, за якої здійснюють її тривале введення увечері протягом щонайменше тридцяти вечорів поспіль. Цим винаходом пропонується сполука 2,4,6- трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в профілактиці мігрені, за якої здійснюють її тривале введення увечері кожний другий вечір на інтервалі з щонайменше десяти послідовних діб. Цим винаходом пропонується сполука 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в профілактиці мігрені, за якої здійснюють її тривале введення увечері кожний другий вечір на інтервалі з щонайменше тридцяти послідовних діб. Цим винаходом пропонується сполука 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в профілактиці мігрені, за якої здійснюють її тривале введення увечері, при цьому мігрень є рефрактерною до двох або декількох попередніх застосувань схем терапії та/або профілактики одним лікарським засобом, та/або терапії та/або профілактики двома лікарськими засобами. Застосування за будь-яким із наведених вище варіантів здійснення цього винаходу може передбачати, що 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі від 25 мг до 200 мг. Застосування за будь-яким із наведених вище варіантів здійснення цього винаходу може передбачати, що 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі 25 мг. Застосування за будь-яким із наведених вище варіантів здійснення цього винаходу може передбачати, що 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі 50 мг. Застосування за будь-яким із наведених вище варіантів здійснення цього винаходу може передбачати, що 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі 75 мг. Застосування за будь-яким із наведених вище варіантів здійснення цього винаходу може передбачати, що 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі 100 мг. Застосування за будь-яким із наведених вище варіантів здійснення цього винаходу може передбачати, що 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі 150 мг. Застосування за будь-яким із наведених вище варіантів здійснення цього винаходу може передбачати, що 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі 200 мг.

55 Цим винаходом пропонується сполука 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в профілактиці мігрені, за якої згадану сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять увечері пероральним шляхом у дозі 25-200 мг на дозу. Цим винаходом пропонується сполука 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в профілактиці мігрені, за якої згадану сполуку або її

[illegible]

Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрені у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту 25-200 мг пероральної дози 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензаміду або його фармацевтично прийнятної солі. Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрені у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 25 мг 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензаміду або його фармацевтично прийнятної солі. Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрені у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 50 мг 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензаміду або його фармацевтично прийнятної солі. Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрені у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 75 мг 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензаміду або його фармацевтично прийнятної солі. Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрені у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 100 мг 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензаміду або його фармацевтично прийнятної солі. Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрені у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 150 мг 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензаміду або його фармацевтично прийнятної солі. Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрені у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 200 мг 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензаміду або його фармацевтично прийнятної солі.

Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрені у пацієнта, який цього потребує, що включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 25-200 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, і фармацевтично прийнятного розріджувача або носія.

включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 200 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, та фармацевтично прийнятного розріджувача або носія протягом щонайменше п'яти вечорів поспіль.

5 Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрени у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 25-200 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, та фармацевтично прийнятного розріджувача або носія протягом щонайменше тридцяти вечорів поспіль.

10 Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрени у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 25 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, та фармацевтично прийнятного розріджувача або носія протягом щонайменше тридцяти вечорів поспіль.

15 Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрени у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 50 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, та фармацевтично прийнятного розріджувача або носія протягом щонайменше тридцяти вечорів поспіль.

Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрени у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 75 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, та фармацевтично прийнятного розріджувача або носія протягом щонайменше тридцяти вечорів поспіль.

20 Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрени у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 100 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, та фармацевтично прийнятного розріджувача або носія протягом щонайменше тридцяти вечорів поспіль.

25 Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрени у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 150 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, та фармацевтично прийнятного розріджувача або носія протягом щонайменше тридцяти вечорів поспіль.

30 Цим винаходом наданий спосіб профілактики мігрени у пацієнта, що цього потребує, який включає вечірнє введення пацієнту пероральної дози, яка становить 200 мг ласмідитану або його фармацевтично прийнятної солі, та фармацевтично прийнятного розріджувача або носія протягом щонайменше тридцяти вечорів поспіль.

Незважаючи на те, що багато пацієнтів зможуть успішно долати напади мігренозного болю завдяки прийманню ласмідитану "на вимогу", спроби такого купірування нападів мігренозного болю у значної частини населення можуть не завершитись успіхом. Аналогічно, багато пацієнтів 35 можуть запобігти нападам мігрени застосуванням антагоніста CGRP (пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну) або іншої терапії одним лікарським засобом для профілактики. Проте для значної частини населення жоден із цих підходів не зможе достатньою мірою запобігти або подолати напади мігрени, і у цих пацієнтів можуть бути декілька днів мігрени на місяць, які продовжують істотно погіршувати самопочуття. Крім того, деякі пацієнти, яких у цьому описі називають 40 пацієнтами зі стійкою до терапії мігрени, не зможуть успішно запобігати або подолати свої напади мігрени, і страждатимуть на мігрень, рефрактерну до двох або декількох попередніх застосувань схем терапії та/або профілактики мігрени одним лікарським засобом, та/або терапії та/або профілактики мігрени двома лікарськими засобами.

У значенні, вживаному у цьому описі, пацієнтами зі стійкою до терапії мігрени є пацієнти, 45 які продовжують страждати на мігрень від 3 днів і більше днів на місяць, незважаючи на дві або більше попередні схеми терапії та/або профілактики мігрени одним лікарським засобом, та/або терапії та/або профілактики мігрени двома лікарськими засобами. У значенні, вживаному у цьому описі, словосполучення "дві або декілька попередніх схем терапії та/або профілактики мігрени одним лікарським засобом, та/або терапії та/або профілактики мігрени двома лікарськими 50 засобами" означає попередні незадовільні спроби лікування та/або профілактики мігрени із застосуванням схеми терапії одним лікарським засобом, або терапії та/або профілактики мігрени двома лікарськими засобами, при цьому схеми лікування можуть включати триптани, ерготаміни, нестероїдні протизапальні препарати (NSAID), ненаркотичні анальгетики, лікарські препарати від артеріального тиску, протисудомні засоби, антидепресанти, антагоністи серотоніну, токсин онаботуліну та кофеїн, як окремо, так і двома такими засобами в комбінації. 55 Лікарські препарати, які застосовують для профілактики нападів мігрени, загалом можуть включати бета-блокатори (наприклад, пропранолол (propranolol), атенолол (atenolol), метопролол (metoprolol), надолол (nadolol) та тимолол (timolol)), блокатори кальцієвих каналів (наприклад, верапаміл (verapamil), дилтіазем (diltiazem), німодипін (nimodipine)), трициклічні 60 антидепресанти (наприклад, амітриптилін (amitriptyline), нортриптилін (nortriptyline), іміпрамін

(imipramine)), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (наприклад, флуоксетин (fluoxetine), пароксетин (paroxetine) та сертралін (sertraline)), антиконвульсанти (наприклад, дивалпроекс натрію (divalproex sodium), габапентин (gabapentin) та топірамат (topiramate)), антагоністи серотоніну (наприклад, метисергід (methysergide) та метилергоновін (methylergonovine)), а також інші лікарські препарати, які містять солі магнію (наприклад, оксид магнію, хлорид магнію повільного вивільнення та дигліцинат магнію), вітаміни (наприклад, рибофлавін) та рослинні препарати (наприклад, Mig-99 та петазити (petasites)). Як альтернатива, класом лікарських препаратів, які зазвичай застосовують для профілактики нападів мігрені, можуть бути антитіла або дрібномолекулярні антагоністи CGRP. Такі антагоністи CGRP, відомі фахівцю у цій галузі, включають, наприклад, ептінесумаб (eptinesumab) (ALD403), фреманезумаб (fremanezumab) (TEV-48125), еренумаб (erenumab) (AMG334), уброгепант (ubrogepant) (MK-1602), MK-8031 (атогепант (atogepant)), олцегепант (olcegepant) або римегепант (rimegepant) (BHV-3000); BMS-927711) (дивись, наприклад, New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders, N.M. Schuster & A.M. Rapoport, Nature Reviews Neurology (2016) 12, 635-650).

У значенні, вживаному у цьому описі, до пацієнтів зі стійкою до терапії мігренню належатимуть пацієнти з "рефрактерною мігренню". У значенні, вживаному у цьому описі, рефрактерна мігрень включає, але не обмежується ними, рефрактерну хронічну мігрень та/або рефрактерну епізодичну мігрень. Засоби ідентифікації пацієнтів з рефрактерною мігренню відомі фахівцям. Наприклад, рефрактерна хронічна мігрень визначається фахівцем, як це проілюстровано у запропонованих критеріях цього стану, наданих Європейською федерацією головного болю (European Headache Federation - EHF) (Дивись, Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders (ICHD), 3rd edition). EHF рекомендує визначати рефрактерну хронічну мігрень як бета-хронічну мігрень за ICHD-3 без надмірного вживання ліків у пацієнтів, які не відреагували на лікування щонайменше трьома профілактичними препаратами у достатніх дозах, кожен з випробуванням протягом щонайменше 3 місяців. Запропоновані критерії можна коротко описати таким чином: А. Бета-хронічна мігрень за ICHD-3, без надмірного вживання ліків; В. Профілактичні лікарські засоби від мігрені у достатніх дозах, які застосовувались протягом щонайменше 3 місяців кожен; С. Протипоказання до профілактичної лікарської терапії або відсутність ефекту профілактичної лікарської терапії щонайменше трьома лікарськими препаратами з таких класів: бета-блокатори (пропранолол до 240 мг щоденно, метопролол до 200 мг щоденно, атенолол до 100 мг щоденно, бісопролол до 10 мг щоденно), антиконвульсанти (вальпроєва кислота до 1,5 г щоденно, топірамат до 200 мг щоденно), трицикліки (амітриптилін до 150 мг щоденно) або інші (флунаризин до 10 мг щоденно, кандесартан до 16 мг щоденно, онаботуліновий токсин А 155-95 Од згідно з протоколом PREEMPT), і D. Адекватне лікування психічних та інших супутніх захворювань багатофункціональною групою, якщо така є.

Незадовільною є спроба лікування, при якій пацієнти після повного курсу терапії приходять до висновку, що їхні симптоми не полегшилися настільки, щоб не заважати нормальному життю. Способи за цим винаходом, яким віддають перевагу, надають профілактику втрати функціональності від мігрені таким чином, що після застосування схеми тривалого вечірнього введення ласмідитану пацієнт з мігренню не має істотної клінічної втрати функціональності, при цьому пацієнт не повідомляє про напади мігрені та пов'язану з ними повну непрацездатність, або про необхідність ліжкового режиму, або помітне ускладнення повсякденної діяльності. Способи за цим винаходом, яким віддають більшу перевагу, запобігають втраті функціональності, спричиненій мігренню, таким чином, що після застосування схеми тривалого вечірнього введення ласмідитану пацієнт з мігренню не відчуває помірних впливів мігрені на власний спосіб життя. Способи за цим винаходом, яким віддають більшу перевагу, запобігають непрацездатності, спричиненій мігренню, таким чином, що після застосування схеми тривалого вечірнього введення ласмідитану пацієнт з мігренню взагалі не працездатності має втрати функціональності. Критерії оцінювання втрати функціональності у пацієнтів з мігренню добре відомі фахівцю у цій галузі, наприклад, шкала Migraine Disability Assessment, де загальний бал ≥ 11 може відповідати втраті функціональності, пов'язаній з головним болем, від середнього до важкого ступеня. У варіантах здійснення цього винаходу оцінка у 10 або менше балів за зазначеною шкалою, або еквівалентна оцінка за критеріями, відомими фахівцю у цій галузі, означає уникнення втрати функціональності. Способи за цим винаходом, яким віддають перевагу, запобігають втраті функціональності, спричиненій мігренню, таким чином, що пацієнти повідомляють про загальну оцінку у 10 або менше балів за шкалою Migraine Disability Assessment. У варіантах здійснення цього винаходу, яким віддають перевагу, оцінки за шкалою

Migraine Disability Assessment або еквівалентні оцінки за критеріями, відомими фахівцям у цій галузі, демонструватимуть відсутність клінічної втрати функціональності.

Пацієнтам зі стійкою до терапії мігренню все ще не вдалось позбавитися від рецидивуючих нападів мігрені, а отже, це являє собою критичну незадоволену потребу. Неспроможність цих пацієнтів зі стійкою до терапії мігренню досягти прийняттого полегшення після декількох попередніх застосувань схем лікування демонструє, що їх захворювання особливо важко піддається лікуванню, і ефективність у цій групі являє собою несподіваний і надзвичайний результат. Цей винахід побудований на неочікуваних і несподіваних доклінічних та клінічних спостереженнях, які надають підтвердження того, що ласмідитан має стійкі та відносно тривалі ефекти, які, як видається, зберігаються після того, як сполука більше не присутня на рівнях, які забезпечують фармакологічну дію "на вимогу" при нападі. Відповідно, ці спостереження призвели до концепції тривалого вечірнього введення дози ласмідитану для зменшення сприйнятливості до мігрені. Способи за цим винаходом забезпечують нові засоби для потенційного модифікування хворобливого стану пацієнтів з рецидивуючими нападами мігрені і тим самим зменшують сприйнятливості пацієнтів до повторних нападів мігрені. Ці способи можуть бути особливо корисними для модифікування хворобливого стану пацієнтів з рецидивуючими нападами мігрені, рефрактерної до двох або декількох попередніх застосувань схем терапії та/або профілактики мігрені одним лікарським засобом та/або терапії та/або профілактики мігрені двома лікарськими засобами, що представляє важливу незадоволену медичну потребу. Більш конкретно, існує незадоволена потреба в альтернативних схемах для забезпечення безпечних, стерпних, ефективних та зручних пероральних засобів для профілактики мігрені та відновлення функціонування пацієнтів до відносно вільного від мігрені стану.

У цьому описі наведені нові способи тривалого вечірнього введення ласмідитану для профілактики мігрені та стійкої до терапії мігрені. Вважається, що тривале вечірнє введення ласмідитану буде кращим ніж лікування "на вимогу" та забезпечить нові засоби для модифікування хворобливого стану пацієнтів з рецидивуючими нападами мігрені, і тим самим зменшить сприйнятливості пацієнтів до виникнення повторних нападів мігрені. Вважається, що фармакологічні результати цих схем введення доз призведуть до вищої ефективності профілактики мігрені у пацієнтів, які страждають на мігрень, і профілактики стійкої до терапії мігрені, яка у цьому описі визначена як мігрень, рефрактерна до двох або декількох попередніх застосувань схем терапії або профілактики мігрені одним лікарським засобом та/або терапії двома лікарськими засобами.

Вважається, що способи за даним винаходом забезпечують поліпшену профілактику мігрені, в тому числі у пацієнтів, які страждають на стійку до терапії мігрень, при цьому мігрені пацієнтів були рефрактерними до двох або декількох попередніх застосувань схем терапії одним лікарським засобом та/або терапії двома лікарськими засобами, а також надають особливо корисні поєднання фармакологічних переваг, які включає безпечну, стерпну та ефективну профілактику нападів мігрені, і одночасно забезпечує клінічно допустимий рівень побічних ефектів, таких як запаморочення, парестезія та сонливість. Профілактичні методи за цим винаходом можуть частково забезпечити ці переваги, дозволяючи пацієнту з мігренню достатньою мірою запобігати своїм нападам мігрені шляхом застосування меншої дози ласмідитану, наприклад, 25 мг або 50 мг, які вводяться увечорі, і як альтернатива, якщо індивідуальний пацієнт потребує більшу дозу, пацієнтам можна вводити по 100 мг, 150 мг або 200 мг для досягнення ефективної профілактики. У цьому відношенні профілактичні способи за цим винаходом забезпечують пацієнтам з мігренню значне зменшення та/або, за варіантом, якому віддають більшу перевагу, позбавлення від значних симптомів мігрені та непрацездатності.

У значенні, вживаному у цьому описі, термін "тривале вечірнє введення" включає введення ласмідитану як конкретної схеми лікування, що має на меті забезпечення позитивного ефекту від довгострокового та регулярного введення ласмідитану у зазначених дозах. Зокрема, термін "тривале вечірнє введення" включає введення щовечора протягом не менше п'яти вечорів поспіль або стількох, скільки потрібно для профілактики нападів мігрені у пацієнтів. Крім того, термін "тривале вечірнє введення" включає введення кожний другий вечір на інтервалі з не менше ніж десяти послідовних діб, або стількох, скільки потрібно для профілактики нападів мігрені у пацієнтів. Якщо пацієнт випадково пропускає вечірнє введення, тоді цей пацієнт може просто відновити введення наступного вечора, призначеного для введення, і такий випадок буде продовжувати являти собою "тривале вечірнє введення". Термін "вечірнє" може включати будь-який конкретний час доби, коли пацієнт має намір спати або відпочивати протягом певного періоду часу, який для пацієнта зазвичай відповідатиме періоду сну. Термін "вечірнє" може

включати будь-який конкретний час доби "до циклу сну", де термін "цикл сну" визначений як інтервал сну 24-годинного циклу "сон/не-сон", також відомого як циркадний ритм. Переважно "вечірнє введення" відбуватиметься за 12 год до наступного часового вікна, впродовж якого пацієнт бажає керувати автомобілем. Переважно "вечірнє введення" відбуватиметься за 8 год до наступного часового вікна, впродовж якого пацієнт бажає керувати автомобілем. У значенні, вживаному у цьому описі, термін "вечірнє" означає, що ласмідитан вводять один раз кожні 24 год або один раз протягом кожного календарної доби, переважно протягом не менше 5 днів поспіль, або стількох, скільки потрібно для профілактики мігрені. В контексті цього опису винаходу, при зазначенні дози або діапазону величин дози, що вводиться "увечері" або "за вечір", мають на увазі, що відповідна доза або діапазон величин є максимальною сукупною дозою за вечір або протягом 24-годинного періоду календарної доби. У значенні, вживаному у цьому описі, термін "тривале вечірнє" означає, що ласмідитан вводять увечері щодоби, або кожну другу добу, на постійній послідовній основі, переважно протягом періоду часу не менше ніж 10 днів або стількох, скільки потрібно для профілактики мігрені. У значенні, вживаному у цьому описі, термін "тривале" означає, що ласмідитан вводиться на постійній послідовній основі, при цьому пацієнт вводить дози та/або пацієнта інструктують вводити дози, як частина схеми лікування.

У значенні, вживаному у цьому описі, термін "ласмідитан" включає його фармацевтично прийнятні солі, в тому числі, але без обмеження ними, моногідрохлоридну сіль 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензаміду та гемісукцинатну сіль 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-карбоніл)-піридин-2-іл]-бензаміду. Способи приготування ласмідитану та солей, а також їх композицій та їх лікарських форм відомі фахівцю у цій галузі та описані в WO 2003/084949 та/або WO 2011/123654.

Варіантами здійснення цього винаходу передбачено поєднання ласмідитану із засобами контролювання народжуваності для профілактики менструальної мігрені. Засоби контролювання народжуваності добре відомі фахівцю в галузі, такі як комбіновані пероральні контрацептивні таблетки, які також називають протизаплідними таблетками, які містять комбінацію естрогену (наприклад, етинілестрадіолу) та прогестину.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнтом є людина, у якої діагностований стан або розлад, що потребує профілактики із застосуванням фармацевтичної композиції, описаної у цьому описі. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнтом є людина, яка характеризується як така, що входить до групи ризику з приводу стану або розладу, для якого є показаним введення фармацевтичної композиції, охарактеризованої у цьому описі. У тих випадках, коли розлади, які можна лікувати способами за цим винаходом, відомі за встановленими та прийнятими класифікаціями, такі як мігрень, епізодичний головний біль, хронічний головний біль, хронічний кластерний головний біль та/або епізодичний кластерний головний біль, їх класифікації можуть бути знайдені в різних джерелах. Наприклад, в цей час четверте видання Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) надає діагностичний інструмент для виявлення багатьох розладів, згаданих у цьому описі. Крім того, Міжнародна класифікація хвороб, десята переглянута редакція (International Classification of Diseases, Tenth Revision - ICD-10), надає класифікації багатьох розладів, згаданих у цьому описі. Фахівець у галузі визнає, що існують альтернативні номенклатури, нозології та класифікаційні системи для розладів, згаданих у цьому описі, включаючи ті, що описані в DSM-IV та ICD-10, і що термінологія та класифікаційні системи розвиваються разом із науково-медициним прогресом. У пацієнтів з мігренню також може бути діагностована мігрень з аурую або без неї (1.1 та 1.2), як визначено бета-версією Міжнародної класифікації головного болю, 3 видання (ICHD-3) Міжнародної асоціації головного болю (IHS), (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), Cephalalgia 2013; 33: 629-808). У деяких варіантах здійснення цього винаходу у пацієнта діагностували епізодичну мігрень перед тривалим введення ласмідитану, переважно увечері, для профілактики мігрені. У деяких варіантах здійснення цього винаходу у пацієнта діагностували хронічну мігрень до прийому ласмідитану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт відчуває ауру з мігренозними головними болями. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт не відчуває аури з мігренозними головними болями.

У значенні, вживаному у цьому описі, термін "мігрень" охоплює, але без обмеження ними, напади мігрені. Термін "напад мігрені", вживаний у цьому описі, пояснюється у наведеному нижче опису. Симптоми можуть перекриватись протягом різних фаз нападу мігрені, і не у всіх пацієнтів спостерігаються однакові клінічні прояви. У продромальній фазі більшість пацієнтів мають попереджувальні симптоми, які можуть передувати фазі головного болю до 72 год. До

них належать зміни настрою та активності, дратівливість, втома, тяга до їжі, повторюване позіхання, скутість шиї та фонофобія. Ці симптоми можуть тривати протягом фази аури, головного болю та навіть протягом постдромальної фази. У деяких пацієнтів спостерігається фаза аури, коли приблизно у третини пацієнтів спостерігається транзиторний неврологічний розлад під час нападів. ICHD-3 визначає ауру як 1 або декілька транзиторних повністю оборотних неврологічних розладів, з яких щонайменше 1 повинен мати односторонню локалізацію, яка розвивається протягом 5 хв і більше, і з яких кожен розлад триває від 5 хв до 60 хв. Хоча візуальна аура, яка може демонструвати позитивні (миготлива скотома), негативні (скотома) або обидва явища, виявляється у понад 90 % випадків, можуть виникати також симптоми більш поширених розладів, а саме сенсорного, рухового, мовного, стовбура головного мозку та ретинальної аури. Скороминуща хвиля нейрональної деполяризації кори головного мозку вважається патофізіологічним мозковим механізмом, що лежить в основі клінічного явища мігренозної аури. У фазі головного болю напади головного болю, які можуть тривати від 4 год до 72 год, супроводжуються нудотою, світлобоязном та фонофобією, або тим і іншим. Головний біль характеризується як односторонній, пульсуючий, помірної або важкої інтенсивності та такий, що посилюється при фізичних навантаженнях; двох із цих характеристик достатньо для задоволення діагностичних критеріїв. У постдромальній фазі характерні симптоми відображають симптоми, що спостерігаються під час продромальної фази. До типових постдромальних симптомів належать втома, труднощі з концентрацією уваги та скутість шиї. Залишається незрозумілим, чи починаються ці симптоми в продромальній фазі і зберігаються протягом усієї фази головного болю до постдромальної фази, чи вони також можуть розпочатися у фазі головного болю або навіть з'явитись після закінчення фази головного болю.

Термін "мігренозний головний біль" у значенні, вживаному у цьому описі, стосується головного болю, з аурую або без неї, тривалістю ≥ 30 хв, з обома з таких необхідних характеристик (A і B): A) щонайменше 2 з таких характеристик головного болю: 1) одностороння локалізація, 2) пульсуючий характер, 3) помірна або сильна інтенсивність болю і 4) посилення через або уникнення рутинних фізичних навантажень; та B) під час головного болю щонайменше одне з такого: а) нудота та/або блювота та/або б) світлобоязнь та фонофобія. У значенні, вживаному у цьому описі, термін "ймовірний мігренозний головний біль" стосується головного болю тривалістю більше ніж 30 хв, з аурую або без неї, але з відсутністю однієї з характерних ознак мігрени за визначенням ICHD-3 Міжнародної асоціації головного болю (International Headache Society).

Термін "день мігренозного головного болю" у значенні, вживаному у цьому описі, стосується календарного дня (тут і далі в подібному контексті «день» вживається в сенсі "доба"), в який виникає мігренозний головний біль або ймовірний мігренозний головний біль. Термін "мігренозний головний біль ICHD" у значенні, вживаному у цьому описі, стосується календарного дня, в який виникає мігренозний головний біль. Термін "напад мігренозного головного болю" означає початок в будь-який день, коли реєструється мігренозний головний біль або ймовірний мігренозний головний біль, і закінчення, коли настає день без мігрени. Термін "немігренозний головний біль" стосується всіх видів головного болю тривалістю більше ніж 30 хв, які не відповідають визначенню мігрени або ймовірної мігрени. Термін "день немігренозного головного болю" означає календарний день, в який виникає головний біль без мігрени. Термін "день головного болю" означає календарний день, коли виникає головний біль будь-якого типу (включаючи мігрень, ймовірну мігрень та немігренозний головний біль).

Термін "епізодична мігрень" у значенні, вживаному у цьому описі, стосується 4-14 днів мігренозного головного болю та < 15 днів головного болю протягом 30-денного проміжку часу прогностичного базового періоду. Термін "хронічна мігрень" у значенні, вживаному у цьому описі, стосується щонайменше 15 днів головного болю протягом 30-денного проміжку часу прогностичного базового періоду, з яких щонайменше 8 днів є днями мігренозного головного болю. Термін "день мігренозного головного болю" означає календарний день, коли виникає мігренозний головний біль або ймовірний мігренозний головний біль.

Термін "фармацевтичний" або "фармацевтично прийнятний" у разі вживання у цьому описі як прикметник означає по суті нетоксичний і по суті нешкідливий для реципієнта. Під "фармацевтичною композицією" нижче розуміється, що носій, розчинник, наповнювачі та сіль мають бути сумісними з активним інгредієнтом композиції (наприклад, сполукою за цим винаходом). Фахівцям у цій галузі зрозуміло, що терміни "фармацевтична рецептура (pharmaceutical formulation)" та "фармацевтична композиція (pharmaceutical composition)" є загалом взаємозамінними, і вони вживаються таким чином для цілей цієї заявки. Крім того, сполуки за цим винаходом, наприклад, солі сполук, можуть існувати як у гідратованій, так і у

негідратованій (безводній) формі. До необмежувальних прикладів гідратів належать моногідрати, дигідрати тощо. У разі, коли сполуки за цим винаходом є амінами, вони є основними за своєю природою і, відповідно, реагують з будь-якою з множини неорганічних та органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти. Термін "сіль приєднання кислоти" стосується солі сполуки, одержаної реакцією згаданої сполуки з мінеральною або органічною кислотою. Сполуки за даним винаходом утворюють фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти з широким розмаїттям органічних та неорганічних кислот і включають фізіологічно прийнятні солі, які часто використовуються у фармацевтичній хімії. Такі солі також є варіантами здійснення цього винаходу. "Фармацевтично прийнятна сіль приєднання (кислоти)" утворюється з фармацевтично прийнятною кислотою, як це добре відомо в цій галузі. До таких солей належать фармацевтично прийнятні солі, наведені у прикладах в Berge, S.M, Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, (1977), які добре відомі фахівцям в даній галузі.

Термін "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" означає кількість або дозу ласмідитану у фармацевтичній композиції, таку як загальна кількість, яку вводять під час введення, яка при введенні пацієнту у вигляді разової або множинної дози забезпечує бажаний фармакологічний ефект у пацієнта, наприклад, кількість, здатну активувати рецептори 5-HT_{1F}. У варіанті здійснення цього винаходу, якому віддають перевагу, термін "ефективна кількість" означає кількість ласмідитану, яка при тривалому вечірньому введенні може позбавити пацієнта від нападів мігрені протягом одного або декількох днів після введення. Термін "доза" стосується заздалегідь визначеної кількості ласмідитану, розрахованої для отримання бажаного терапевтичного ефекту у пацієнта. У значенні, вживаному у цьому описі, "мг" означає міліграми. У значенні, вживаному у цьому описі, дози, визначені в "мг", стосуються активного фармацевтичного інгредієнта ласмідитану як еквівалент вільної основи за масою, наприклад, доза "100 мг", стосується 100 мг активного фармацевтичного інгредієнта ласмідитану як еквівалент вільної основи. У значенні, вживаному у цьому описі, ця доза може бути витлумачена для описування доз приблизно зазначеної кількості, при цьому також дози, які на 10 відсотків вище або нижче зазначеної дози, розглядаються як такі, що забезпечують корисні схеми у спосіб, подібний до зазначеної дози.

У значенні, вживаному у цьому описі, термін "профілактика" (або "запобігати" чи "запобігання") відноситься до усунення, запобігання, позбавлення, випередження, зменшення частоти, зупинення або перешкодження симптомам захворювання, розладу та/або стану. Профілактика стосується введення засобу суб'єкту, який не проявляє симптомів захворювання, розладу та/або стану під час введення. На відміну від цього, термін "лікувати" або "лікування" у значенні, вживаному у цьому описі, означає пом'якшення або модуляцію вже наявного захворювання або стану, наприклад, наявного нападу мігрені у пацієнта або суб'єкта. У варіантах здійснення цього винаходу, які посилаються на спосіб профілактики, як описано в цьому описі, такі варіанти здійснення також є додатковими варіантами здійснення для застосування в цій профілактиці або, як альтернатива, для виготовлення лікарського засобу для застосування в цій профілактиці.

У значенні, вживаному у цьому описі, термін "зниження сприйнятливості до мігрені" стосується зміни хворобливого стану пацієнта з мігренню, при цьому етіопатологічні фактори та/або порушення функції органів, як, наприклад, у системі трійчастого нерва, які сприяють сприйнятливості пацієнта до мігрені, модифікуються так, що стосовно мігрені цей пацієнт виявляється наближеним до гомеостазу, і схильність та/або ризик подальшого розвитку мігрені у цього пацієнта зазнає значного клінічного зменшення. "Зниження сприйнятливості до мігрені" може спостерігатися у пацієнта з мігренню, коли у цього пацієнта зменшується кількість днів мігренозного головного болю та/або зменшується кількість нападів мігрені після лікування шляхом тривалого введення ласмідитану, навіть якщо рівні ласмідитану у крові та/або тканинах є досить низькими та/або відсутніми, так що попередньо введені дози більше не взаємодіють з рецепторами 5-HT_{1F} у відомому фармакологічно значущому діапазоні реакції на дозу. Тобто попереднє тривале вечірнє введення ласмідитану більше не існує, але воно призвело до модифікації захворювання у пацієнта. Цією модифікацією захворювання є подальше зниження сприйнятливості до мігрені. Це зниження сприйнятливості до мігрені робить пацієнта ближчим до того стану, в якому він є клінічно вільним від нападів мігрені, і, таким чином, це проявляється значно зменшеним рівнем непрацездатності, спричиненої мігренню, і сприяє відновленню звичної повсякденної діяльності.

У значенні, вживаному у цьому описі, терміни "місяць", "щомісяця" та їх похідні стосуються періоду часу, який становить від 28 днів до 31 дня поспіль, якщо не зазначено інше. Термін "приблизно" у значенні, вживаному у цьому описі, означає в розумній близькості від зазначеного

числового значення, такий як плюс-мінус 10% від зазначеного числового значення.

До необмежувальних прикладів пропранололу належать гідрохлорид пропранололу, ANAPRILIN®, AVLOCARDYL®, INDERAL®, OBZIDAN®, REXIGEN®, BETADREN®, DEXPROPRANOLOL® та DOCITON®. До необмежувальних прикладів метопрололу належать фумарат метопрололу, сукцинат метопрололу, тартрат метопрололу, LOPRESSOR®, BETALOC®, TORPOL®, SELOKEN®, SPESIKOR®, SPESICOR® та TOPROL XL®. До необмежувальних прикладів топірамату належать топірамат кальцію, топірамат калію, топірамат натрію та TOPAMAX®. До необмежувальних прикладів валпроату належать валпроат натрію, дивалпроекс натрію, дивалпроекс, вальпроєва кислота, DEPAACON®, DEPAKENE® та DEPAKOTE®. До необмежувальних прикладів амітриптиліну належать гідрохлорид амітриптиліну, памоат амітриптиліну, ELAVIL® та LEVATE®. До необмежувальних прикладів флунаризину належать дигідрохлорид флунаризину, гідрохлорид флунаризину, SIBELIUM®, FLUFENAL®, FLUVERT®, ZINASEN®, ISSIUM®, VERTIX®, NOVO-FLUNARIZINE® та APO-FLUNARIZINE®. До необмежувальних прикладів кандесартану належать циклексетил кандесартану, BIOPRESS®, ATACAND®, AMIAS® та RATAC AND®. До необмежувальних прикладів ботулінічного токсину типу А належать онаботулінумтоксин А, BOTOX®, DYSPORT® та XEOMIN®. До необмежувальних прикладів ботулотоксину типу В належать римаботулінумтоксин В та MYOBLOC®.

У всьому описі, в якому композиції описані як такі, що містять, включають в себе або до складу яких входять конкретні компоненти, передбачається, що композиції також складаються по суті з або складаються із зазначених компонентів. Аналогічно там, де методи або процеси описані як такі, що мають, або включають, або до яких входять конкретні етапи процесу, згадані процеси також складаються по суті з або складаються з описаних етапів процесів. Крім того слід розуміти, що порядок етапів або порядок виконання певних дій є несуттєвим доти, доки цей винахід залишається придатним для здійснення. Більше того, одночасно можна здійснювати два або декілька етапів або дій.

Фахівець у галузі приготування композицій може легко вибрати відповідну форму та режим введення в залежності від конкретних характеристик вибраної сполуки, розладу або стану, що підлягає лікуванню, стадії розладу або стану та інших відповідних обставин (дивись, наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Editor, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, 2012). Зокрема, компоненти цих комбінацій можуть бути об'єднані в одній лікарській формі, де це доречно, або, як альтернатива, вони можуть надаватися в окремих лікарських формах.

У композиції ласмідитан звичайно змішують з наповнювачем, розбавляють наповнювачем або уміщують в такий носій, який може мати форму капсули, саше, паперового або іншого вмістища. У разі, якщо наповнювач використовують як розріджувач, він може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який виконує роль носія або середовища для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть бути у формі таблеток, драже, порошоків, льодяників, саше, крохмальних капсул, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (як у формі твердої речовини, так і у рідкому середовищі), мазей, які містять, наприклад, до 10 % (мас.) активної сполуки, м'яких і твердих желатинових капсул, гелів, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій та стерильних розфасованих порошоків. До деяких прикладів прийнятних наповнювачів належать лактоза, декстроза, сахароза, сорбіт, маніт, крохмалі, аравійська камедь, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічна целюлоза, полівінілпіролідон, целюлоза, вода, сироп та метилцелюлоза. Композиції можуть додатково містити: змашувальні компоненти, такі як тальк, стеарат магнію та мінеральне масло; зволожувальні компоненти; емульгувальні та суспендувальні компоненти; консерванти, такі як метил- та пропілгідроксибензоати; підсолоджувачі; та ароматизатори. Сполуки за цим винаходом можуть бути введені до складу композицій таким чином, щоб забезпечити швидке, пролонговане або уповільнене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнту, застосовуючи процедури, відомі в цій галузі.

Короткий опис фігур

Фіг. 1: Інгібування індукованої стимулюванням трійчастого нерва екстравазації білка плазми у тверду мозкову оболонку пацюків після попередньої обробки гемісукцинатною сіллю 2,4,6-трифтортрифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-карбоніл)-піридин-2-іл]-бензаміду або носієм (H₂O).

Ласмідитан або носій через шпунковий зонд вводять за 1 год до електростимуляції трійчастого ганглія. Дози ласмідитану описані як еквіваленти вільної основи. Дані виражені як коефіцієнт екстравазації (стимульованої/нестимульованої). Дані наведені як середнє значення $\pm$ SEM (середня квадратична помилка середнього). * $p < 0,05$ у зіставленні з носієм (ANOVA (дисперсійний аналіз), з подальшим апостеріорним критерієм Даннета, середнє значення $\pm$

SEM, n=4).

Фіг. 2: Інгібування індукованої стимулюванням трійчастого нерва екстравазації білка плазми у тверду мозкову оболонку пацюків після попередньої обробки гемісукцинатною сіллю 2,4,6-трифтортрифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-карбоніл)-піридин-2-іл]-бензаміду (10 мг/кг, перорально) або носієм (H₂O).

Ласмідитан або носій через шлунковий зонд вводять за 1 год, 24 год або 48 год до електростимуляції трійчастого ганглія. Доза ласмідитану описана як еквіваленти вільної основи. Дані виражені як коефіцієнт екстравазації (стимульованої/нестимульованої). Дані наведені як середнє значення $\pm$ SEM. * $p < 0,05$ у зіставленні з носієм (ANOVA з подальшим апостеріорним критерієм Даннета, середнє значення $\pm$ SEM, n=4).

Фіг. 3. Зменшення непрацездатності протягом 12 місяців із застосуванням ласмідитану при невідкладному лікуванні мігрені: проміжний аналіз змін за шкалою оцінювання впливу мігрені на повсякденну активність пацієнта (MIDAS) у дослідженні GLADIATOR.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Передклінічні дослідження нейрогенного запалення дуральної оболонки та активації системи трійчастого нерва

Мігрень являє собою хворобливий стан, який, як вважають, охоплює нейрогенне запалення дуральної оболонки та активацію системи трійчастого нерва. Рецептор 5-HT_{1F} широко експресується в центральній нервовій системі та периферичних нервах, включаючи трійчасті ганглії, ганглії заднього корінця спинного мозку та каудальне ядро трійчастого нерва. Екстравазація білка плазми (PPE), один із компонентів нейрогенного запалення, може бути індукована в твердій мозковій оболонці пацюків шляхом електричної стимуляції трійчастого ганглія. Беручи до уваги роль трійчастого нерва у фізіології мігрені, це дослідження є корисним для характеристики здатності гемісукцинату ласмідитану блокувати екстравазацію білка плазми у тверду мозкову оболонку пацюків після електричної стимуляції трійчастого ганглія.

З метою дослідження потенціалу ласмідитану модифікувати дисфункцію в тканині-мішені, також визначали тривалість ефекту після прийому разової пероральної дози гемісукцинату ласмідитану. Електрична стимуляція трійчастого ганглія пацюків та морських свинок може бути використана для спричинення нейрогенного запалення в мозкових оболонках (твердій мозковій оболонці). Коротко кажучи, односторонню електростимуляцію лівого або правого трійчастого ганглія із застосуванням стереотаксично імплантованих електродів використовували для спричинення іпсилатерального нейрогенного запалення та посилення екстравазації білків плазми.

Показано, що селективний агоніст 5-HT_{1F} ласмідитан (гемісукцинат ласмідитану) інгібує дуральну екстравазацію білка плазми у пацюків лінії Sprague Dawley після перорального (po) введення. Гемісукцинат ласмідитану значною мірою блокує дуральну PPE через 24 год після перорального прийому одноразової дози 10 мг/кг. Однак згадана сполука не була ефективною через 48 годин після введення дози. Концентрацію ласмідитану в плазмі та головному мозку вимірювали для всіх рівнів дози та часових точок після закінчення кожного експерименту.

Ефективність, яка спостерігається через 24 год після введення дози, не пояснюється експозицією ласмідитану в будь-якому компартменті, отже, на подив та несподівано, означає тривалий фармакологічний ефект, тобто той фармакологічний ефект, який, як вважають, відображає потенційне модифікування сприйнятливості до мігрені. Таким чином, цей винахід, який надає дози та схеми введення доз для застосування ласмідитану для модифікування сприйнятливості до мігрені, підтверджується цим несподіваним спостереженням *in vivo* на моделі нейрогенного запалення дуральної оболонки та активації системи трійчастого нерва.

Оцінювання ефективності сполуки через 1 год після перорального введення

Гемісукцинат ласмідитану розчиняли у стерильній воді. Усі дози ласмідитану описані як еквівалентні дози вільної основи з урахуванням маси солі. Пацюків-самців лінії Sprague-Dawley (Envigo Sprague-Dawley) (250-350 г, n=4/група) утримували без їжі протягом ночі перед введенням дози. Тваринам пероральним шляхом через шлунковий зонд вводили експериментальну сполуку або носій (об'єм дози 2 мл/кг) за 1 год до моменту стимулювання, і повертали у клітки лише з доступною водою. Через приблизно 50 хв після введення дози пацюків анестезували нембуталом (65 мг/кг, внутрішньочеревинно), і імплантували стимулювальні електроди з нержавіючої сталі (Rhodes Medical Systems, Inc.) на глибину 9,2 мм від твердої мозкової оболонки. Вену стегнової кістки оголювали, і за 2 хв до стимулювання у стегнову вену вводили мічений флуоресцеїнізотіоціанатом бичачий сироватковий альбумін (FITC-BSA) (20 мг/кг, внутрішньовенно). FITC-BSA відігравав роль маркера для екстравазації білка. Лівий трійчастий ганглії стимулювали протягом 5 хв при інтенсивності струму 1,0 мА (5 Гц, тривалість імпульсу 5 мс) із застосуванням інструментального стимулятора моделі S48

(Grass) з фотоелектричним ізоляційним модулем PSIУ6 (Grass-Telefactor (запаз Grass Technologies)). Через 5 хв після стимулювання відбирали зразок крові шляхом серцевої пункції, і пацюків умертвляли знекровленням 40 мл фізіологічного розчину. Один мілілітр крові відбирали, завантажували у 1,5 мл пробірку, вкриту EDTA (Fisher, номер за каталогом 540734), та вкладали на лід. Плазму відділяли центрифугуванням при 10000 об/хв (941 g) протягом 30 хв при 4 °С. Верхню частину черепа видаляли для збирання головного мозку та дуральних оболонок. Зразки головного мозку та плазми заморожували при -80 °С до відтавання для кількісного визначення сполуки. Зразки оболонок видаляли з обох півкуль, промивали водою, і розміщували на предметних стеклах для мікроскопа. Предметні стекла сушили протягом 15 хв на грілці для предметних стекел, потім тканини покривали накривними стеклами з 70 % розчином гліцерину/води. Для кількісного визначення барвника FITC-BSA у кожному зразку твердої мозкової оболонки використовували флуоресцентний мікроскоп (Zeiss), споряджений решітчастим монохроматором та спектрофотометром. Екстравазація, спричинена електричним стимулюванням трійчастого ганглія, є іпсилатеральним ефектом (тобто відбувається лише на тому боці твердої мозкової оболонки, в якому стимулювали трійчастий ганглії). Це дозволяє використовувати іншу (нестимульовану) половину твердої мозкової оболонки як контроль. Співвідношення екстравазації у тверду мозкову оболонку на стимульованому боці у зіставленні з нестимульованим боком обчислювали, і описували як коефіцієнт екстравазації для кожної тварини. Середній коефіцієнт екстравазації та стандартну квадратичну помилку середнього (SEM) обчислювали для кожної досліджуваної групи. Контрольні половини дають співвідношення приблизно 1,8. На відміну від цього сполука, яка ефективно запобігає екстравазації в тверду мозкову оболонку на стимульованому боці, матиме співвідношення приблизно 1. Одержані дані аналізували із застосуванням однофакторного дисперсійного аналізу з подальшим апостеріорним критерієм Даннета для визначення статистичної значущості ($p < 0,05$). Рівні сполуки в зразках плазми та головного мозку для кожної тварини аналізували за методами, відомими фахівцю у цій галузі.

Оцінювання ефективності сполуки через 24 год або 48 год після перорального введення

Пацюків-самців лінії Sprague-Dawley (Envigo Sprague-Dawley) (250-350 г, $n=4$ /група) утримували без їжі протягом ночі перед введенням дози пероральним шляхом протягом періоду дослідження. Тваринам пероральним шляхом через шлунковий зонд вводили експериментальну сполуку або носій, і повертали у клітки лише з доступною водою; їжу повертали через 1 год. Через 24 год або 48 год після введення дози тварин анестезували нембуталом (65 мг/кг, внутрішньоочеревинно), і вміщували в стереотаксичну рамку (David Kopf Instruments). Решта протоколу ідентична методу, описаному безпосередньо вище, для оцінювання ефективності сполуки через 1 год після перорального введення.

Результати:

Гемісукцинат ласмідитану залежно від дози пригнічує дуральну екстравазацію білка плазми при оцінюванні через 1 год після перорального введення пацюкам. Дози 1 мг/кг та 10 мг/кг, але не 0,1 мг/кг, статистично відрізняються від показників у тварин, оброблених носієм (Фіг. 1). Для оцінювання фармакологічної тривалості ефекту, пригнічення дуральної екстравазації білкаплазми оцінювали через 1 год, 24 год та 48 год після одноразової пероральної (10 мг/кг) дози ласмідитану. Несподівано ця доза ласмідитану однаково ефективна через 1 год і 24 год після введення, але не через 48 год (Фіг. 2). Рівні незв'язаного ласмідитану у плазмі та головному мозку, визначені через 1 год після введення, збільшувались з дозою, як показано у Таблиці 1. Однак концентрації незв'язаної сполуки у плазмі та головному мозку, визначені через 24 год після введення дози, яка становить 10 мг/кг, не відрізняються від експозицій, пов'язаних з неефективною дозою 0,1 мг/кг, через 1 год. Таким чином, ефективність ласмідитану, що спостерігається через 24 год після введення дози, не обумовлена тривалим профілем впливу сполуки.

Таблиця 1

Рівні незв'язаного ласмідитану в плазмі та головному мозку у пацюків у дослідженнях дуральної екстравазації білка плазми

Доза (мг/кг, перорально)	Час після введення дози (год.)	Концентрація незв'язаної сполуки у плазмі (нМ, середнє $\pm$ SD (середнє квадратичне відхилення); $n=4$)	Концентрація незв'язаної сполуки у головному мозку (нМ, середнє $\pm$ SD; $n=4$)
0,1	1	6,0 $\pm$ 1,9	2,0 $\pm$ 0,1
1	1	67 $\pm$ 19,8	16,6 $\pm$ 3,6

Таблиця 1

Рівні незв'язаного ласмідитану в плазмі та головному мозку у пацієнтів
у дослідженнях дуральної екстравазації білка плазми

Доза (мг/кг, перорально)	Час після введення доз (год.)	Концентрація незв'язаної сполуки у плазмі (нМ, середнє $\pm$ SD (середнє квадратичне відхилення); n=4)	Концентрація незв'язаної сполуки у головному мозку (нМ, середнє $\pm$ SD; n=4)
10	1	767 $\pm$ 254	242 $\pm$ 95
10	24	6,2 $\pm$ 2,5	2,1 $\pm$ 0,9
10	48	BQL	BQL

$FU_{\text{плазма}}=0,459$, $FU_{\text{головний мозок}}=0,117$, BQL - нижче рівня кількісного визначення

Приклад клінічних досліджень

- 5 Показано, що ласмідитан є ефективним для невідкладного лікування мігрені "на вимогу" з аурою або без неї у дорослих. У дослідженнях фази 3 ласмідитан продемонстрував статистично значущу перевагу над плацебо щодо первинної кінцевої точки позбавлення від болю та ключової вторинної кінцевої точки позбавлення від найбільш обтяжливого симптому (MBS) через 2 год після прийому експериментального препарату. Зазвичай, ласмідитан був
- 10 добре стерпним із найбільш поширеними TEAE, включаючи запаморочення, парестезію, сонливість, втому та нудоту. Загалом, ці TEAE були легкими або помірними за ступенем тяжкості та нетривалими. Усі дози ласмідитану були пов'язані з порушенням керування транспортними засобами у дослідженні здорових волонтерів на комп'ютерному тренажері водіння. Пацієнтам слід обмежити керування автотранспортом, експлуатацію важких машин або
- 15 інші подібні дії після прийому експериментального препарату, як описано у формі інформованої згоди (informed consent form - ICF). Клінічні дані програми невідкладного лікування свідчать про те, що одноразові та багаторазові дози ласмідитану з періодичним введенням можуть мати профілактичний вплив на мігрень. Концепція цього винаходу полягає в тому, що тривале введення ласмідитану в одиночній вечірній дозі може зменшити частоту нападів мігрені.
- 20 Розглянуті нижче плани клінічних досліджень додатково ілюструють цей винахід, але вони жодним чином не мають тлумачитись як обмеження обсягу винаходу. Нижче наведені приклади досліджень ласмідитану для профілактики мігрені. Фахівцю у цій галузі буде зрозуміло, що подібні дослідження можна проводити з пацієнтами, які не змогли успішно впоратись з нападами мігрені із застосуванням ласмідитану або галканезумабу окремо. Фахівцю у цій галузі
- 25 буде зрозуміло, що подібні дослідження можна проводити з пацієнтами, які у цьому описі названі пацієнтами зі стійкою до терапії мігренню, які мають напади мігрені, рефрактерні до двох або декількох попередніх застосувань схем терапії одним лікарським засобом, та/або терапії двома лікарськими засобами, та/або профілактики мігрені. Фахівець у цій галузі може проводити подібні дослідження з пацієнтами, які страждають від головного болю, вибраного із
- 30 групи, яку складають епізодичний головний біль, хронічний головний біль, хронічний кластерний головний біль або епізодичний кластерний головний біль, включаючи пацієнтів із стійким до терапії головним болем. Фахівець у цій галузі може легко ідентифікувати, використовуючи методи, охарактеризовані в цьому описі, та методи, відомі в цій галузі, пацієнтів, які не змогли успішно впоратись з нападами мігрені як із застосуванням ласмідитану, так і галканезумабу
- 35 окремо, та/або пацієнтів зі стійкою до терапії мігренню, які мають напади мігрені, рефрактерні до двох або декількох попередніх застосувань схем терапії одним лікарським засобом, та/або терапії двома лікарськими засобами, та/або профілактики мігрені, при цьому згадані пацієнти, визначені подібним чином, можуть бути суб'єктами клінічних досліджень, таких як описані у цьому описі.
- 40 Методи проведення таких клінічних випробувань відомі фахівцю у цій галузі і проілюстровані, наприклад, посиланнями на опубліковані клінічні дослідження ласмідитану, наведеними у цьому описі. Методи оцінювання лікування мігрені включають Результати, про які повідомляє пацієнт (Patient Reported Outcomes - PRO), такі як Шкала оцінювання якості життя (Quality of Life - QOL), включаючи, наприклад: Анкету з оцінювання якості життя пацієнтів з
- 45 мігренню, версія 2.1 (Migraine-Specific Quality of Life, version 2.1 - MSQ v2.1), Методику для оцінювання впливу головного болю на повсякденну активність-6 (Headache Impact Test-6 - HIT-6), Шкалу оцінювання впливу мігрені на повсякденну активність пацієнта (Migraine Disability Assessment Scale - MIDAS), Опитувальник щодо якості життя пацієнтів з мігренню (Migraine Specific Quality of Life Questionnaire - MSQoL). Крім того, щоденник ePRO можна

використовувати для запису головного болю та інших симптомів мігрені. На основі даних щоденника, використовуючи автоматизований алгоритм, дні можна класифікувати як Дні мігренозного головного болю (Migraine Headache Days - MHD) (включаючи Дні ймовірного мігренозного головного болю (probable MHD)). Ймовірний мігренозний головний біль визначається як головний біль тривалістю ≥ 30 хв з аурую або без неї, але з відсутністю однієї з відмітних ознак мігрені за 3 бета-версією ICHD-3. Щомісячну кількість MHD з вживанням лікарських препаратів для невідкладного лікування мігрені можна визначити із застосуванням щоденника ePRO, а оцінювання PGI-S, MSQ та MID AS проводять на ділянці проведення дослідження під час кожного щомісячного відвідування для PGI-S та MSQ і на 3 місяці та 6 місяці для MIDAS із застосуванням пристрою для зберігання даних, що працює з Pixel Slate. Може бути розробленим план досліджень для порівняння ефективності кожної схеми вечірнього введення дози порівняно з плацебо на загальну середню зміну щомісячної кількості днів мігренозного головного болю (MHD) відносно базового рівня під час фази лікування на основі ePRO або інших відповідних клінічних даних. Іншими можливими оцінками результатів може бути середня частка пацієнтів із зниженням у порівнянні з вихідним рівнем, щомісячної кількості днів мігренозного головного болю протягом фази подвійного сліпого лікування, середня зміна у порівнянні з вихідним рівнем, бальної оцінки функціонально-обмежувального домену (R-FR) Анкети з оцінки якості життя пацієнтів з мігренню, версія 2.1 (MSQ v2.1), середня зміна у порівнянні з вихідним рівнем, рейтингу загального враження щодо тяжкості стану пацієнта (PGI-S) (в середньому за вибрані місяці) та/або загальна оцінка результату за Шкалою оцінювання впливу мігрені на повсякденну активність пацієнта (MIDAS). Ці та інші оцінки лікування мігрені добре відомі фахівцю у цій галузі.

Приклад 2: Зменшення втрат функціональності протягом 12 місяців із застосуванням ласмідитану при лікуванні мігрені "на вимогу": проміжний аналіз змін за шкалою оцінювання впливу на повсякденну активність пацієнта (MIDAS) у дослідженні GLADIATOR

У плацебо-контрольованих дослідженнях фази 3 SAMURAI (NCT02439320) та SPARTAN (NCT02605174) оцінювали ласмідитан у дозі 50 мг [лише SPARTAN], 100 мг та 200 мг. У порівнянні з плацебо всі дози ласмідитану показали значно вищі показники позбавлення від болю та позбавлення від найбільш обтяжливих симптомів через дві години після введення дози (Kuca et al. J Head and Face Pain 2017;57:1311-2, Wietecha et al. Cephalgia 2017;37(suppl):367-8). GLADIATOR (NCT02565186) являє собою прогностичне рандомізоване дослідження з відкритою етикеткою фази 3 для оцінювання тривалого періодичного застосування ласмідитану (100 мг або 200 мг) для невідкладного лікування мігрені. Проміжний аналіз впливу ласмідитану на втрату функціональності при мігрені, оцінений за шкалою MIDAS при проведенні GLADIATOR, описаний нижче, надав неочікувані та несподівані підтвердження стійких сприятливих ефектів у пацієнтів із мігренню.

Методи:

Пацієнтам, які завершили дослідження SAMURAI або SPARTAN, було запропоновано взяти участь у дослідженні GLADIATOR з рандомізацією до груп, які одержували ласмідитан у дозі 100 мг або ласмідитан у дозі 200 мг, відповідно, яке являє собою неконтрольоване дослідження з відкритою етикеткою. Пацієнтів рандомізували до груп, які одержували ласмідитан у дозі 100 мг або ласмідитан у дозі 200 мг, незалежно від призначеного лікування у вступних дослідженнях, і які не обов'язково застосовували ласмідитан для всіх своїх нападів мігрені. Цей проміжний аналіз охоплює пацієнтів з оцінками MIDAS на базовому рівні GLADIATOR та оцінками після базового рівня. Наведений аналіз базується на шкалі MIDAS, оцінювання за якою здійснювали на базовому рівні та на 3 місяці, 6 місяці, 9 місяці та 12 місяці. Додатковий аналіз також проводили у підгрупі пацієнтів, які закінчили 12-місячне дослідження. Зміни моделювали за змішаною моделлю аналізу повторних визначень оцінок часу, втраченого через мігрень, у днях за шкалою MIDAS протягом 3 місяців. Включені домени: обмеження активності на роботі, у домашній роботі чи в сім'ї, у соціальній діяльності та на дозвіллі. Шкала MID AS продемонструвала надійність та достовірність; оцінки у балах корелюють із клінічним судженням щодо потреби у медичній допомозі (дивись, Stewart et al. Neurology 1999; 53:988-94, та Stewart et al. Neurology 2001; 56: S20-8).

Загальний огляд плану дослідження GLADIATOR:

Ключовими критеріями включення були пацієнти, які були прийнятними для досліджень SAMURAI або SPARTAN та мали щонайменше помірну втрату функціональності при мігрені (оцінка MIDAS ≥ 11). Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1:1 для невідкладного (тобто "на вимогу", у відповідь на напад болю) лікування мігрені ласмідитаном у дозі 100 мг протягом 12 місяців, або ласмідитаном у дозі 200 мг протягом 12 місяців. Пацієнти застосовували ласмідитан як перший лікарський засіб для кожного нового нападу мігрені (≤ 4 год від початку

мігренозного болю). Друга доза була дозволена між 2 год та 24 год для порятунку (порятунком: відсутнє позбавлення від головного болю через 2 год, здійснено 2-годинне оцінювання, прийнята друга доза експериментального препарату між 2 год та 24 год після першої дози) або з приводу рецидиву (рецидив: досягнуто статус позбавлення від головного болю через 2 год, але потім трапився рецидив легкого, помірного або сильного мігренозного болю, і була прийнята друга доза експериментального препарату протягом періоду часу тривалістю до 24 год від першої дози) мігрени. Були проведені оцінювання безпеки та ефективності, включаючи шкалу MIDAS на базовому рівні та на 3 місяці, 6 місяці, 9 місяці та 12 місяці.

Шкала MIDAS

(Дивись, наприклад, Stewart et al., Neurology 1999;53:988-94, Stewart et al., Neurology 2001; 56: S20-8). Сума балів за наведеними нижче запитаннями 1-5 являє собою загальний бал за шкалою MIDAS.

1. Скільки днів за останні 3 місяці ви пропустили роботу чи школу через ваші головні болі?

2. Скільки днів за останні 3 місяці ваша продуктивність на роботі чи в школі знизилася вдвічі або більше через ваші головні болі? (Не включаєте дні, які ви зарахували до питання 1, коли ви пропустили роботу чи школу).

3. Скільки днів за останні 3 місяці ви не виконували робіт по домашньому господарству (таких як домашні роботи, ремонт та обслуговування будинку, покупки, догляд за дітьми та родичами) через свої головні болі?

4. На скільки днів за останні 3 місяці ваша продуктивність у роботі по домашньому господарству знизилася вдвічі або більше через ваші головні болі? (Не включаєте дні, які ви зарахували до питання 3, коли ви не виконували роботу по домашньому господарству).

5. Скільки днів за останні 3 місяці ви пропустили сімейні, громадські та розважальні заходи через ваші головні болі?

Додаткові запитання включають:

A. Скільки днів за останні 3 місяці у вас боліла голова? (Якщо головний біль тривав більше 1 дня, рахуйте кожен день).

B. За шкалою від 0 до 10, в середньому, наскільки болісними були ці головні болі? (де 0 - відсутність болю взагалі, і 10 - максимально сильний біль).

РЕЗУЛЬТАТИ:

Короткий опис базових характеристик наданий в Таблиці 2. Дані наведені загалом про 2037 пацієнтів, які отримували лікування в середньому протягом 5,6 місяця. Середній вік - 43,2 року, а вибірка включає 85 % жінок.

Таблиця 2

Досліджувана група	Ласмідитан 100 мг (N=974)	Ласмідитан 200 мг (N=1063)
Вік, років у середньому (SD)	42,8 (12,3)	43,6 (12,4)
Жінки, n (%)	828 (85,0)	904 (85,0)
Індекс маси тіла кг/м ²	31,1 (8,2)	31,0 (8,1)
Чоловіки, n (%)	774 (76,4)	837 (78,7)
Історія мігрени, років у середньому (SD)	18,8 (12,8)	18,8 (12,9)
Напади мігрени/місяць, середня (SD) †	5,2 (1,8)	5,2 (1,8)
Мігрень з аурую, n (%)	356 (36,6)	366 (34,5)
Застосування профілактичних препаратів проти мігрени, n (%)	214 (22,0)	234 (22,0)
Загальна оцінка у бланках за шкалою MIDAS, середнє (IQR)	29,4 (15, 36)	28,9 (15, 35)
Головний біль за останні 3 місяці, днів у середньому (IQR)	15,5 (8, 20)	15,5 (8, 20)
Тяжкість головного болю, середнє значення (IQR) Шкала від 0 (без болю) до 10 (максимально сильний біль)	7,4 (7, 8)	7,3 (6, 8)

† Останні 3 місяці, MIDAS - Шкала оцінювання впливу мігрени на повсякденну активність пацієнта, SD - середнє квадратичне відхилення.

IQR - інтерквартильна ширина.

Визначення оцінки у балах за шкалою MIDAS надано в наведеній нижче таблиці.

Оцінка у балах за шкалою MID AS	Визначення оцінки
0-5	Незначна або відсутність непрацездатності
6-10	Непрацездатність легкого ступеню
11-20	Непрацездатність помірного ступеню
21 +	Непрацездатність тяжкого ступеню

Таблиця 3

GLADIATOR: Загальна оцінка у балах за шкалою MIDAS

Група	Середня загальна оцінка у балах за шкалою MIDAS [IQR]	Суб'єкти
Базовий рівень	29,4 [15, 36]	n=972
Ласмідитан 100 мг 3 місяці	21,2 [10, 26]*	n=818
Ласмідитан 100 мг 6 місяців	19,1 [8, 24,5]*	n=672
Ласмідитан 100 мг 9 місяців	17,3 [7, 21]*	n=541
Ласмідитан 100 мг 12 місяців	15,3 [5,20]*	n=429

*P<0,001 у зіставленні з базовим рівнем, змішана модель для повторних визначень.
Істотних відмінностей між дозами ласмідитану не було.

Таблиця 4

GLADIATOR: Загальна оцінка у балах за шкалою MIDAS

Група	Середня загальна оцінка у балах за шкалою MIDAS [IQR]	Суб'єкти
Базовий рівень	28,9 [15, 35]	n=1063
Ласмідитан 200 мг 3 місяці	21,1 [9, 25]*	n=884
Ласмідитан 200 мг 6 місяців	18,1 [7, 22]*	n=719
Ласмідитан 200 мг 9 місяців	16,1 [5, 19]*	n=581
Ласмідитан 200 мг 12 місяців	13,4 [4, 16]*	n=418

*P<0,001 у зіставленні з базовим рівнем, змішана модель для повторних визначень.
Істотних відмінностей між дозами ласмідитану не було.

5

Таблиця 5

GLADIATOR: Загальна оцінка у балах за шкалою MIDAS для пацієнтів з даними через 12 місяців (аналіз даних пацієнтів, які завершили дослідження)

Група	Середня загальна оцінка у балах за шкалою MIDAS [IQR]	Суб'єкти
Базовий рівень	27,7 [15, 34]	n=429
Ласмідитан 100 мг 3 місяці	20,5 [10, 24,5]*	n=428
Ласмідитан 100 мг 6 місяців	18,2 [8, 24]*	n=428
Ласмідитан 100 мг 9 місяців	16,7 [7, 21]*	n=429

Таблиця 5

GLADIATOR: Загальна оцінка у балах за шкалою MIDAS для пацієнтів з даними через 12 місяців (аналіз даних пацієнтів, які завершили дослідження)

Група	Середня загальна оцінка у балах за шкалою MIDAS [IQR]	Суб'єкти
Ласмідитан 100 мг 12 місяців	15,3 [5, 20]*	n=429

*P<0,001 у зіставленні з базовим рівнем, змішана модель для повторних визначень.
Істотних відмінностей між дозами ласмітидану не було.

Таблиця 6

GLADIATOR: Загальна оцінка у балах за шкалою MIDAS для пацієнтів з даними через 12 місяців (аналіз даних пацієнтів, які завершили дослідження)

Група	Середня загальна оцінка у балах за шкалою MIDAS [IQR]	Суб'єкти
Базовий рівень	26,2 [14, 31]	n=418
Ласмідитан 200 мг 3 місяці	18,6 [9, 22]*	n=418
Ласмідитан 200 мг 6 місяців	16,3 [6, 20]*	n=416
Ласмідитан 200 мг 9 місяців	15,3 [5,17]*	n=418
Ласмідитан 200 мг 12 місяців	13,4 [4, 16]*	n=418

*P<0,001 у зіставленні з базовим рівнем, змішана модель для повторних визначень.
Істотних відмінностей між дозами ласмітидану не було.

Таблиця 7

GLADIATOR: Днів головного болю за шкалою MIDAS протягом 3 останніх місяців

Група	Середня кількість днів головного болю протягом 3 останніх місяців [IQR]	Суб'єкти
Базовий рівень	15,5 [8, 20]	n=974
Ласмідитан 100 мг 3 місяці	11,8 [4,5, 15]*	n=820
Ласмідитан 100 мг 6 місяців	10,6 [4, 14]*	n=673
Ласмідитан 100 мг 9 місяців	9,5 [3, 13]*	n=541
Ласмідитан 100 мг 12 місяців	8,8 [3, 10]*	n=429

*P<0,001 у зіставленні з базовим рівнем, змішана модель для повторних визначень.
Істотних відмінностей між дозами ласмітидану не було.

Таблиця 8

GLADIATOR: Днів головного болю за шкалою MIDAS протягом 3 останніх місяців

Група	Середня кількість днів головного болю протягом 3 останніх місяців [IQR]	Суб'єкти
Базовий рівень	15,5 [8, 20]	n=1063
Ласмідитан 200 мг 3 місяці	11,3 [4, 15]*	n=884
Ласмідитан 200 мг 6 місяців	10,9 [4, 14]*	n=719
Ласмідитан 200 мг 9 місяців	9,0 [3, 12]*	n=582
Ласмідитан 200 мг 12 місяців	8,2 [2,10]*	n=418

*P<0,001 у зіставленні з базовим рівнем, змішана модель для повторних визначень.
Істотних відмінностей між дозами ласмітидану не було.

Таблиця 9

GLADIATOR: Днів головного болю за шкалою MIDAS протягом 3 останніх місяців для пацієнтів з даними через 12 місяців (аналіз даних пацієнтів, які завершили дослідження)

Група	Середня кількість днів головного болю протягом 3 останніх місяців [IQR]	Суб'єкти
Базовий рівень	14,3 [8, 18]	n=429
Ласмідитан 100 мг 3 місяці	10,6 [5, 15]*	n=428
Ласмідитан 100 мг 6 місяців	10,2 [4, 13]*	n=428
Ласмідитан 100 мг 9 місяців	9,2 [3, 12]*	n=429
Ласмідитан 100 мг 12 місяців	8,8 [3, 10]*	n=429

*P<0,001 у зіставленні з базовим рівнем, змішана модель для повторних визначень.
Істотних відмінностей між дозами ласмітидану не було.

Таблиця 10

GLADIATOR: Днів головного болю за шкалою MIDAS протягом 3 останніх місяців для пацієнтів з даними через 12 місяців (аналіз даних пацієнтів, які завершили дослідження)

Група	Середня кількість днів головного болю протягом 3 останніх місяців [IQR]	Суб'єкти
Базовий рівень	14,5 [7, 18]	n=418
Ласмідитан 200 мг 3 місяці	10,6 [4, 15]*	n=418
Ласмідитан 200 мг 6 місяців	10,0 [4, 12,5]*	n=416
Ласмідитан 200 мг 9 місяців	8,5 [3, 12]*	n=418
Ласмідитан 200 мг 12 місяців	8,2 [2, 10]*	n=418

*P<0,001 у зіставленні з базовим рівнем, змішана модель для повторних визначень.
Істотних відмінностей між дозами ласмітидану не було.

Таблиця 11

GLADIATOR: Головний біль за шкалою MIDAS протягом 3 останніх місяців

Група	Середній головний біль протягом 3 останніх місяців [IQR]†	Суб'єкти
Базовий рівень	7,4 [7, 8]	n=974
Ласмідитан 100 мг 3 місяці	7,0 [6, 8]*	n=820
Ласмідитан 100 мг 6 місяців	6,7 [6, 8]*	n=637
Ласмідитан 100 мг 9 місяців	6,7 [6, 8]*	n=541
Ласмідитан 100 мг 12 місяців	6,4 [5, 8]*	n=429

*P<0,001 у зіставленні з базовим рівнем, змішана модель для повторних визначень.

† Шкала 0-10, де 0 - без болю і 10 - максимально сильний біль. Істотних відмінностей між дозами ласмідитану не було.

Таблиця 12

GLADIATOR: Головний біль за шкалою MIDAS протягом 3 останніх місяців

Група	Середній головний біль протягом 3 останніх місяців [IQR]†	Суб'єкти
Базовий рівень	7,3 [6, 8]	n=1063
Ласмідитан 200 мг 3 місяці	6,9 [6, 8]*	n=884
Ласмідитан 200 мг 6 місяців	6,7 [6, 8]*	n=718
Ласмідитан 200 мг 9 місяців	6,5 [6, 8]*	n=580
Ласмідитан 200 мг 12 місяців	6,2 [5, 8]*	n=415

*P<0,001 у зіставленні з базовим рівнем, змішана модель для повторних визначень.

† Шкала 0-10, де 0 - без болю і 10 - максимально сильний біль. Істотних відмінностей між дозами ласмідитану не було.

Таблиця 13

GLADIATOR: Головний біль за шкалою MIDAS протягом 3 останніх місяців для пацієнтів з даними через 12 місяців (аналіз даних пацієнтів, які завершили дослідження)

Група	Середній головний біль протягом 3 останніх місяців [IQR]†	Суб'єкти
Базовий рівень	7,4 [7, 8]	n=429
Ласмідитан 100 мг 3 місяці	7,1 [6, 8]	n=428
Ласмідитан 100 мг 6 місяців	6,9 [6, 8]*	n=428
Ласмідитан 100 мг 9 місяців	6,8 [6, 8]*	n=429
Ласмідитан 100 мг 12 місяців	6,4 [5, 8]*	n=429

*P<0,001 у зіставленні з базовим рівнем, змішана модель для повторних визначень.

† Шкала 0-10, де 0 - без болю і 10 - максимально сильний біль. Істотних відмінностей між дозами ласмідитану не було.

Таблиця 14

GLADIATOR: Головний біль за шкалою MIDAS протягом 3 останніх місяців для пацієнтів з даними через 12 місяців (аналіз даних пацієнтів, які завершили дослідження)

Група	Середній головний біль протягом 3 останніх місяців [IQR]†	Суб'єкти
Базовий рівень	7,4 [7,8]	n=415
Ласмідитан 200 мг 3 місяці	7,0 [6, 8]*	n=415
Ласмідитан 200 мг 6 місяців	6,8 [6, 8]*	n=413
Ласмідитан 200 мг 9 місяців	6,5 [6, 8]*	n=415
Ласмідитан 200 мг 12 місяців	6,2 [5, 8]*	n=415

*P<0,001 у зіставленні з базовим рівнем, змішана модель для повторних визначень.

† Шкала 0-10, де 0 - без болю і 10 - максимально сильний біль. Істотних відмінностей між дозами ласмідитану не було.

Пацієнти, які були рандомізовані до груп, які одержували ласмідитан у дозі 100 мг або ласмідитан у дозі 200 мг, мали в середньому значну втрату функціональності при мігрені на базовому рівні (середній бал за шкалою MIDAS 21+). Пацієнти продемонстрували значне клінічно значуще поліпшення за шкалою MIDAS протягом 12 місяців лікування (підсумовано на Фігурі 3). Втрата функціональності при мігрені, дні головного болю та головний біль протягом 3 останніх місяців зменшувались з плином часу при використанні обох доз. Не було суттєвих відмінностей між дозами ласмідитану для будь-якого результату. Зміни у порівнянні з базовим рівнем в аналізі пацієнтів, які закінчили дослідження, були подібними до результатів загальної групи пацієнтів в кожний момент часу. Цей результат підтверджує те, що відсутність даних/вибіркове видалення не впливають на загальний висновок.

Лікування ласмідитаном призвело до зменшення з плином часу показників втрати функціональності при мігрені за шкалою MIDAS, кількості днів головного болю та тяжкості мігрені, і ці довгострокові ефекти були подібними у групах пацієнтів, які одержували ласмідитан в дозі 100 мг та 200 мг. Спостережуване зниження втрати функціональності протягом декількох місяців, наприклад, до 12 місяців, напролюд і несподівано приводить до концепції, що тривале введення ласмідитану, бажано вечірнє, являє собою засіб для досягнення стійкого, такого, що модифікує захворювання, зменшення сприйнятливості до мігрені у деяких пацієнтів, які страждають на мігрень. Таким чином, винахід, розкритий у цьому описі, підкріплений несподіваними результатами дослідження ласмідитану GLADIATOR.

Приклад 3: Тривале вечірнє введення дози ласмідитану для профілактичного лікування мігрені

Це дослідження перевірить попередню гіпотезу про те, що тривале вечірнє введення дози ласмідитану перевершує плацебо у профілактиці пацієнтів із стійкою до терапії мігренню. Подібне дослідження можна провести на пацієнтах із мігренню без додаткових критеріїв, які полягають у тому, що вони не пройшли попередні спроби профілактики. Важливою кінцевою точкою цього дослідження є загальна середня зміна відносно базового рівня щомісячної кількості днів мігренозного головного болю протягом 3-місячної фази подвійного сліпого лікування у загальній групі пацієнтів (епізодична та хронічна мігрень).

Усі ключові вторинні цілі будуть перевірені як у загальній групі пацієнтів (епізодична та хронічна мігрень), так і в підгрупі пацієнтів з епізодичною мігренню, якщо не зазначено інше. Конкретна методологія (включаючи порядок тестування та групу пацієнтів) для тестування подальших ключових вторинних кінцевих точок буде визначена у плані статистичного аналізу.

Вторинною метою дослідження є порівняння тривалого вечірнього введення дози ласмідитану з плацебо щодо профілактики мігрені в підгрупі пацієнтів з епізодичною мігренню, при цьому згадана вторинна мета відображає загальну середню зміну від базового рівня щомісячної кількості днів мігренозного головного болю протягом 3-місячної фази подвійного сліпого лікування у пацієнтів з епізодичною мігренню. Вторинною метою дослідження є порівняння тривалого вечірнього введення дози ласмідитану з плацебо відносно 50 % рівня

відповіді, при цьому згадана вторинна мета відображає відсоток пацієнтів зі зменшенням ≥ 50 % від базового рівня щомісячної кількості днів мігренозного головного болю протягом 3-місячної фази подвійного сліпого лікування. Вторинною метою дослідження є порівняння тривалого вечірнього введення дози ласмідитану з плацебо відносно змін у функціонуванні, при цьому згадана вторинна мета відображає середню зміну у порівнянні з базовим рівнем бальної оцінки функціонально-обмежувального домену Анкети з оцінювання якості життя пацієнтів з мігренню, версія 2.1 (MSQ v2.1) на 3-му місяці. Вторинною метою дослідження є порівняння тривалого вечірнього введення дози ласмідитану з плацебо відносно 75 % рівня відповіді, при цьому згадана вторинна мета відображає відсоток пацієнтів зі зменшенням ≥ 75 % від базового рівня щомісячної кількості днів мігренозного головного болю протягом 3-місячної фази подвійного сліпого лікування. Вторинною метою дослідження є порівняння тривалого вечірнього введення дози ласмідитану з плацебо відносно 100 % рівня відповіді, при цьому згадана вторинна мета відображає відсоток пацієнтів зі 100 % зменшенням від базового рівня щомісячної кількості днів мігренозного головного болю протягом 3-місячної фази подвійного сліпого лікування.

Це дослідження може бути багатоцільовим рандомізованим паралельним сліпим паралельним плацебо-контрольованим дослідженням тривалого вечірнього введення дози ласмідитану у пацієнтів, які відповідають критеріям Міжнародної класифікації головного болю (ICHD) для діагностики мігрені з аурую або без неї чи хронічної мігрені, а також у пацієнтів, які раніше мали 2-4 невдалих стандартних курсів лікування для профілактики мігрені. Дослідження має 4 періоди, включаючи прогностичний базовий період для визначення прийнятності пацієнта.

Дослідження включає шість етапів лікування: тривале вечірнє введення дози ласмідитану (25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг та 200 мг на добу) та плацебо. Після 1-місячного прогностичного базового періоду пацієнти, які відповідають вимогам, будуть рандомізовані у співвідношенні 1:1 для одержання плацебо або тривалого вечірнього введення дози ласмідитану протягом 3 місячного подвійного сліпого лікування. Ласмідитан вводили увечері за один прийом пероральним шляхом однією або декількома таблетками для досягнення зазначеної досліджуваної дози. Пацієнти, які завершили фазу подвійного сліпого лікування, могли вступити до 3-місячної фази лікування з відкритою етикеткою. У подальшому всі пацієнти у фазі лікування з відкритою етикеткою отримуватимуть тривале вечірнє введення дози ласмідитану у дозі, визначеній для кожного етапу.

У цьому дослідженні буде відібрано приблизно 764 потенційні учасники дослідження для забезпечення рандомізації приблизно 420 пацієнтів з мігренню, з яких приблизно 250 пацієнтів мають епізодичну мігрень, або ці цифри коригуються відповідно до кількості етапів дослідження. Якщо не зазначено інше, статистичний аналіз проводитиметься на групі пацієнтів, що підлягають лікуванню (ITT), яка включає всіх пацієнтів, які рандомізуються та одержують щонайменше одну дозу досліджуваного препарату. Пацієнти з групи ITT будуть проаналізовані відповідно до досліджуваної групи, до якої вони рандомізуються. Під час оцінювання зміни від базової лінії, пацієнт буде включений в аналіз лише у тому випадку, якщо він/вона має вимірювання базового рівня та вимірювання після базового рівня. Первинним аналізом буде оцінена ефективність тривалого вечірнього введення дози ласмідитану у порівнянні з плацебо щодо загальної середньої зміни від базового рівня щомісячної кількості днів мігренозного головного болю та днів ймовірного мігренозного головного болю протягом 3-місячної фази подвійного сліпого лікування. Первинний аналіз буде проведений із застосуванням техніки повторних вимірювань на основі змішаної моделі з обмеженою максимальною правдоподібністю.

Пацієнти можуть брати участь у дослідженні лише у тому разі, якщо вони відповідають усім переліченим критеріям при скринінгу: 1) на момент скринінгу мають вік 18-75 років (включно); 2) мають встановлений діагноз мігрені, як визначено методичними рекомендаціями Міжнародної класифікації головного болю ICHD-3 (1.1, 1.2 або 1.3) (ICHD-3 2018), з анамнезом мігренозного головного болю щонайменше за 1 рік до першого візиту та початком мігрені до 50 років; 3) мають в анамнезі до першого візиту щонайменше 4 дні мігренозного головного болю та щонайменше 1 день без головного болю на місяць в середньому за останні 3 місяці; 4) мають перед першим візитом документацію (медичну або аптечну книжку чи підтвердження лікаря) про попереднє безуспішне використання від 2 до 4 категорій профілактичних лікарських препаратів проти мігрені за останні 10 років із наведеного нижче списку через неадекватну ефективність (тобто максимально стерпну дозу протягом щонайменше 2 місяців) та/або причини з безпеки/стерпності, при цьому цей список включає (a) пропранолол або метопролол (b) топірамат, (c) валпроат або дивалпроекс, (d) амітриптилін, (e) флунаризин, (f) кандесартан, (g) ботулінічний токсин типу А або типу В та (h) ліки, схвалені місцево для профілактики мігрені (кількість пацієнтів, які відповідають лише умовам (f) та (h), не має перевищувати 20 % від

загальної кількості пацієнтів, що беруть участь у дослідженні); 5) від візиту 2 до візиту 3 (прогностичний базовий період), мають 4 днів або більше днів мігренозного головного болю та щонайменше 1 день без головного болю за 30-денний період (щоб уникнути необ'єктивного повідомлення, пацієнтам не повідомлятимуть кількість мігренозних днів або днів головного болю, на яких базується кваліфікація); та 6) від візиту 2 до візиту 3 (прогностичний базовий період), мають досягти достатньої відповідності щоденним записам головного болю ePRO, як це продемонстровано шляхом заповнення щонайменше 80 % щоденних записів у щоденнику.

Вважається, що тривале вечірнє введення ласмідитану для профілактики мігрени буде перевершувати попередню профілактичну терапію, особливо у деяких раніше невдало пролікованих групах пацієнтів, завдяки стійкій дії на систему трійчастого нерва. Вважається, що ці фармакологічні властивості призведуть до вищої ефективності профілактики мігрени у пацієнтів, які страждають на стійку до терапії мігрень. Таким чином, потенційна ефективність, яку забезпечує теперішнє застосування ласмідитану для профілактики мігрени у пацієнтів, чие захворювання було рефрактерним до двох або декількох попередніх застосувань схем терапії одним лікарським засобом, та/або терапії двома лікарськими засобами, або профілактики, становила б важливий додатковий прогрес у профілактиці мігрени. Переважно пацієнти, яких лікували за схемою введення дози за цим винаходом, можуть потенційно відчувати відсутність мігренозного болю та/або свободу від непрацездатності при мігрени, яку оцінювали за методами, добре відомими фахівцю цій галузі, такими як оцінювання за шкалою MIDAS або добре відомими критеріями якості життя. За варіантом, якому віддають перевагу, пацієнти, яких лікували за схемою введення дози за цим винаходом, мають три або менше мігренозних днів на місяць, і за варіантом, якому віддають більшу перевагу, - не більше одного мігренозного дня на місяць. За варіантом, якому віддають перевагу, схеми введення дози за цим винаходом забезпечують поліпшену профілактику мігрени, як розкрито в цьому описі, в той самий час демонструючи бажану клінічну безпеку та стерпність.

Приклад 4: Дослідження LAIL - Фаза 2. рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження разового вечірнього введення дози ласмідитану для профілактики епізодичної мігрени у дорослих

У дослідженні LAIL ласмідитан вводитимуть один раз на добу за щонайменше 8 год до необхідності керування автомобілем, введення дози рекомендуватимуть перед сном. Відповідно до контексту даного винаходу, це відповідає вечірньому прийому. Пацієнти не мають керувати автотранспортом або займатися іншими діями, які вимагають підвищеної уваги, протягом щонайменше 8 год після прийому кожної дози експериментального лікарського препарату, навіть якщо вони почуваються досить добре для цього. Для мінімізування цих ефектів пацієнтам рекомендується приймати дози експериментального лікарського препарату перед сном. Коли це можливо, з урахуванням обмеження стосовно 8 годин, введення дози рекомендується здійснювати перед сном. Ця схема забезпечує приклад "вечірнього" введення дози у значенні, вживаному у цьому описі, яке може включати будь-який конкретний час доби, коли пацієнт має намір спати або відпочивати протягом певного періоду годин, який пацієнт зазвичай вважає часом сну, і при цьому "вечірнє введення" переважно відбудеться за 8 год до наступного проміжку часу, впродовж якого пацієнт бажає керувати автомобілем. Ця схема також надає приклад "вечірнього" введення дози у значенні, вживаному у цьому описі, що означає, що ласмідитан вводять один раз протягом кожних 24 год або один раз протягом кожного календарного дня (доби), переважно - протягом не менше 5 діб поспіль, або переважно - протягом періоду часу тривалістю не менше 10 діб, або стільки, скільки потрібно для профілактики мігрени. Ця схема також надає приклад "тривалого" введення дози у значенні, вживаному у цьому описі, що означає, що ласмідитан вводять на регулярній послідовній основі, при цьому згаданий пацієнт вводить дози, та/або як частина схеми лікування згаданого пацієнта інструктують вводити згадані дози.

Цілі ³	Кінцеві точки
Первинні	
• Для перевірки гіпотези, яка полягає у тому, що щонайменше 1 доза ласмідитану (50 мг/доба або 100 мг/доба) перевершує плацебо щодо профілактики мігренозного головного болю у пацієнтів з епізодичною мігреною	• Загальна середня зміна від базового рівня за щомісячною кількістю днів мігренозного головного болю протягом 3-місячної фази подвійного сліпого лікування
Ключові вторинні цілі У разі, якщо ласмідитан (50 мг/доба або 100	Конкретна методологія (включаючи порядок тестування, взаємозв'язок та розподіл і

доба) статистично значно перевершує плацебо для первинної мети, будуть перевірені перелічені нижче ключові вторинні цілі з урахуванням множинності:	розповсюдження помилок типу I) для тестів перелічених нижче ключових вторинних кінцевих точок буде зазначена у плані статистичного аналізу (SAP):
Порівняння ласмідитану з плацебо відносно:	
• 50 % частоти відповіді	• Відсоток пацієнтів зі зменшенням $\geq 50\%$ від базового рівня щомісячної кількості днів мігренозного головного болю
• функціонування	• Середня зміна від базового рівня в оцінці ролі функціонально-обмежувального домену MSQ v2.1 на 3-й місяць
• щомісячної кількості днів проведення невідкладного (абортного) лікування мігрени	• Загальна середня зміна від базового рівня за щомісячною кількістю днів застосування лікарських препаратів для невідкладного лікування головного болю
• сну	• Загальна середня зміна від базового рівня за результатами оцінки сну, що повідомляються пацієнтом (PROMIS-SF v1.0 Порушення сну 4a)
Інші вторинні цілі	Кінцеві точки
Порівняння ласмідитану з плацебо відносно:	
• 30 % частоти відповіді	• Відсоток пацієнтів зі зменшенням $\geq 30\%$ від базового рівня щомісячної кількості днів мігренозного головного болю
• 75 % частоти відповіді	• Відсоток пацієнтів зі зменшенням $\geq 75\%$ від базового рівня щомісячної кількості днів мігренозного головного болю
• 100 % частоти відповіді	• Відсоток пацієнтів зі зменшенням 100 % від базового рівня щомісячної кількості днів мігренозного головного болю
• початок 50 % стійкої відповіді	• Початковий місяць статистичного відокремлення частини пацієнтів із щонайменше 50 % зменшенням щомісячної кількості днів мігренозного головного болю, яке підтримується протягом усіх наступних місяців до кінця 3 місяця
• кількості днів з головним болем від помірному до важкого	• Загальна середня зміна від базового рівня за щомісячною кількістю днів з головним болем від помірному до важкого
• початку ефекту	• Початковий місяць статистичного відокремлення середньої зміни від базового рівня за щомісячною кількістю днів мігренозного головного болю, яка демонструється і підтримується протягом усіх подальших місяців до кінця 3 місяця
• щомісячної кількості днів головного болю	• Загальна середня зміна від базового рівня за щомісячною кількістю днів головного болю
• кількості днів мігренозного головного болю за ICHD-3	• Загальна середня зміна від базового рівня за щомісячною кількістю днів мігренозного головного болю за ICHD-3
• щомісячної кількості годин мігренозного головного болю	• Загальна середня зміна від базового рівня за щомісячною кількістю годин мігренозного головного болю
• щомісячної кількості годин головного болю	• Загальна середня зміна від базового рівня за щомісячною кількістю годин головного болю
• непрацездатності та якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я	• Зміни від базового рівня до 3 місяця за такими критеріями: - загальна оцінка та оцінка за окремими пунктами шкали MIDAS - загальна оцінка за MSQ v2.1 та оцінка за

	доменом функціонального та емоційного обмеження
• загального враження пацієнта щодо тяжкості та зміни мігренозного стану	• Середня зміна від базового рівня оцінки за PGI-S на 3 місяці • Середня оцінка за PGI-C на 3 місяці
• симптомів алодинії	• Середня зміна від базового рівня оцінки за ASC-12 на 3 місяці
• нападів мігрені	• Загальна середня зміна від базового рівня за щомісячною кількістю нападів мігрені
• початку нападів мігрені після введення дози	• Загальна середня різниця у термінах початку нападів мігрені
Оцінювати:	
• фармакокінетику ласмідитану	• Середні концентрації ласмідитану в плазмі
• зміни ефективності, безпеки та функціональних результатів	Протягом періоду дослідження IV (вивчення віддалених результатів): • Середні зміни всіх постійних показників ефективності, безпеки та функціональних результатів, які також оцінюються в період подвійного сліпого лікування
Третинні цілі	Кінцеві точки
Порівняння ласмідитану з плацебо відносно:	
• симптомів, пов'язаних з мігренню	• Загальна середня зміна від базового рівня за щомісячною кількістю днів мігренозного головного болю з: - нудотою та/або блювотою - світлобоязню і фонофобією - ауною - продромальними симптомами • Загальна середня зміна від базового рівня за щомісячною кількістю безсимптомних днів та днів без головного болю
• симптомів депресії та тривожності	Середні зміни від базового рівня до 3 місяця за такими показниками: - PHQ-9 - GAD-7 -
• змін якості життя, пов'язаних зі станом здоров'я	• Зміни від базового рівня до 3 місяця за такими показниками: - HCRU - Трудовий статус

Скорочення: ASC-12 - Контрольний список симптомів алодинії з 12 позицій; GAD

- шкала генералізованих тривожних розладів із 7 пунктів; HCRU - Анкета використання ресурсів охорони здоров'я; ICHD - Міжнародна класифікація головного болю; MIDAS - Шкала оцінювання впливу мігрені на повсякденну активність пацієнта; MSQ v2.1 - Анкета з оцінювання якості життя пацієнтів з мігренню, версія 2.1; PGI-S - Загальне враження щодо тяжкості стану пацієнта; PHQ-9 - Опитувальник стану здоров'я пацієнта-9; PROMIS-SF - Коротка форма інформаційної системи вимірювань результатів, повідомлених пацієнтом [v1.0 Порушення сну 4a]; SAP - План статистичного аналізу.

^a Усі цілі стосуються періоду III дослідження (тримісячний подвійний сліпий період лікування), якщо в цій таблиці не вказано "протягом періоду дослідження IV".

^b Визначення базового рівня та кінцевої точки будуть різнитися залежно від оцінки. Для первинних та ключових вторинних цілей базові рівні та кінцеві точки визначені в Розділі 9. Для решти оцінок базові рівні та кінцеві точки будуть визначені в SAP.

Визначення кінцевих точок мігрені та головного болю:

Кінцева точка	Визначення/Критерії
Мігренозний головний біль	Головний біль з аурою або без неї, тривалістю ≥ 30 хв, з обома з наведених нижче необхідних характеристик (А і В): А. Щонайменше 2 з таких характеристик головного болю: • Одностороннє розташування • Пульсуюча якість • Помірна або сильна інтенсивність болю • Погіршення рутинними фізичними навантаженнями або примушення їх уникнення ТА В. Під час головного болю щонайменше одне з такого: • Нудота та/або блювота • Фотофобія та фонофобія (Визначення адаптоване зі стандартного визначення IHS ICHD-3)
Ймовірний мігренозний головний біль	Головний біль тривалості ≥ 30 хв, з аурою або без неї, але з відсутністю однієї з відмітних ознак мігрень за визначенням IHS ICHD-3. Якщо бути точним, це відповідає • або щонайменше двом критеріям А та нульовому критерію В, або • одному критерію А та щонайменше одному критерію В.
День мігренозного головного болю (первинна ціль)	Календарний день, коли виникає мігренозний головний біль або ймовірний мігренозний головний біль.
День мігренозного головного болю за ICHD	Календарний день, коли виникає мігренозний головний біль
Напад мігренозного головного болю	Мігренозний головний біль реєструється з його початком у будь-який день і закінчується, коли настає день без мігрень.
Немігренозний головний біль	Усі головні болі тривалістю ≥ 30 хв, що не відповідають визначенню мігрень або ймовірної мігрень.
День немігренозного головного болю	Календарний день, коли виникає немігренозний головний біль.
День головного болю	Календарний день, коли виникає будь-який тип головного болю (включаючи мігрень, ймовірну мігрень та немігренозний головний біль).

Скорочення: ICHD - Міжнародна класифікація розладів головного болю; IHS - Міжнародна асоціація головного болю.

Загальний план досліджень:

- 5 Дослідження LAIL - Фаза 2, багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження ласмідитану у дорослих пацієнтів з епізодичною мігренню. Дослідження складатиметься з 4 послідовних періодів (дивись Схему нижче та Програму заходів):

• Період I дослідження (скринінг): 3-30 днів

- 10 • Період II дослідження (прогностичний базовий рівень): 30-40 днів після періоду I дослідження

• Період III дослідження (подвійне сліпе лікування): приблизно 90 днів

• Період IV дослідження (подальше лікарське спостереження): до 32 днів Протягом періоду

III дослідження пацієнти будуть випадковим чином із

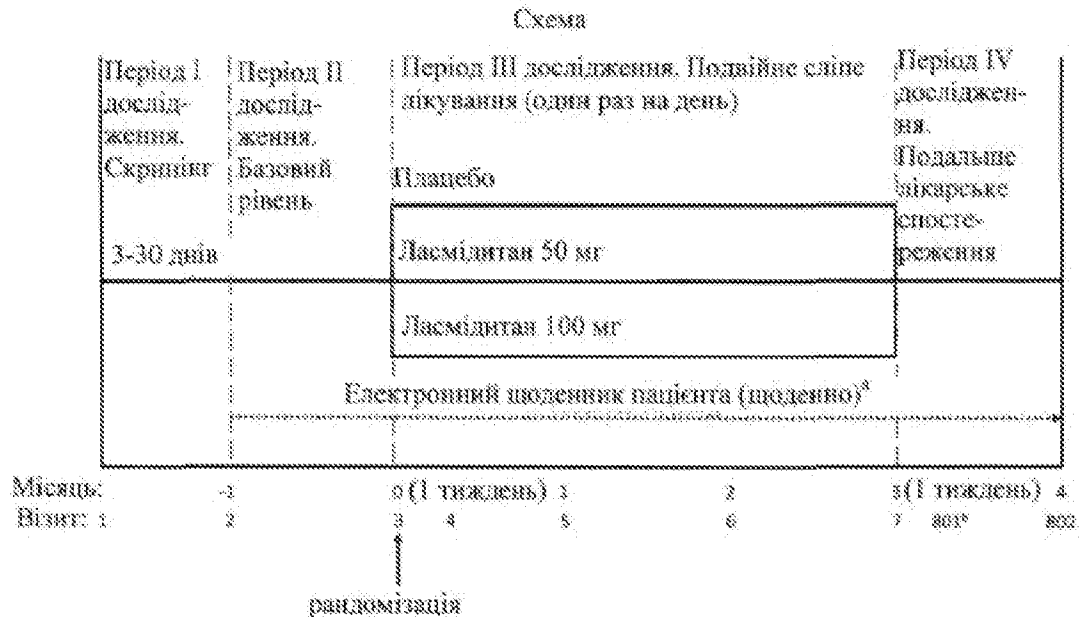
- 15 співвідношенням 2:1:1 розподілені до 1 із 3 пероральних процедур один раз на добу (QD):

• Плацебо

• Ласмідитан

- 50 мг

- 100 мг (дивись Розділ 6.1 щодо підходу до титрування для цієї досліджуваної групи)



5

^a На додаток до щоденного електронного щоденника пацієнта, пацієнти заповнюють паперовий журнал.

10 ^b Візит 801 буде телефонним візитом для оцінювання будь-яких симптомів відміни та побічних явищ, пов'язаних з експериментальним лікуванням.

Програма заходів (SoA):

15 Протягом періоду лікування позапланові візити можуть бути проведені на розсуд дослідника. Період прийнятності прогностичного базового рівня триватиме 30-40 днів. У дослідників та пацієнтів може бути до 5 додаткових днів для призначення візиту 3 (понад 40 днів); проте право приймати участь буде залежати від періоду тривалістю 30-40 днів. Діяльність щодо

20 дострокового завершувального візиту (ET) стосується дострокових припинень, які відбулися до візиту 7. Візит 801 буде телефонним; це відбудеться через 7 днів після візиту 7 або ET. Візит 801 буде використаний для оцінювання будь-яких симптомів відміни та АЕ, пов'язаних з експериментальним лікуванням, а також будь-яких інших запланованих оцінювань відповідно до Програми заходів. Інші оцінювання (включаючи лабораторні тести та додаткові контрольні візити) можуть бути викликані спостережуваними АЕ, у разі необхідності на думку дослідника.

Процедура	SP I Візит 1 Скринінг	SP II Візит 2 Прогностичний базовий рівень	SP III Період лікування (3 місяці)					ET	SP IV Подальше лікарське спостереження		Примітки
			Візит 3	Візит 4	Візит 5	Візит 6	Візит 7		Візит 801	Візит 802	
Місяць дослідження		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Цільовий інтервал (днів) з моменту попереднього			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск інтервалу (дні)				±2	±2	+2	±2		±2	+2	

Допустимий діапазон (днів) між візитами	3-30	30-40									
Оцінки та процедури											
Інформована згода	X										
Демографічні показники	X										
Характеристика мігрені за критеріями HIS	X										
Історія мігрені	X										
Повне об'єктивне обстеження	X						X	X			
Зріст	X										
Маса	X		X				X	X			
Історія хвороби	X										
Вживання речовин	X										Речовина: алкоголь, кофеїн, нікотин, тютюн
Електрокардіограма в 12 відведеннях	X			X			X	X			Виконується перед забором крові
Показники життєво важливих функцій	X		X	X	X	X	X	X		X	Включає артеріальний тиск та пульс у положенні сидячи 3 потрійним вимірюванням. Передозування і дозування перед забором крові.
Критерії включення та виключення	X										
Підтвердження прийнятності		X	X								

Процедура	SPI Візит 1 Скринінг	SPII Візит 2 Прогностичний базовий рівень	SP III Період лікування (3 місяці)					ET	SP IV Подальше лікарське спостереження		Примітки
			Візит 3	Візит 4	Візит 5	Візит 6	Візит 7		Візит 801	Візит 802	
Місяць дослідження		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Цільовий інтервал (днів) з моменту попереднього			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск інтервалу (дні)				±2	+2	±2	+2		+2	±2	

Допустимий діапазон (днів) між візитами	3-30	30-40									
Огляд негативних явищ		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Супутній огляд лікарських препаратів	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Введення електронного щоденника, включаючи оцінювання здатності пацієнта користуватися електронним щоденником	X										
Надання пацієнту електронного щоденника і паперового журналу, а також навчання користування електронним щоденником		X									
Навчальний відеоролик для пацієнта			X								За наявності та там, де це дозволяють місцеві нормативні акти та комісії з етичного контролю, пацієнти переглядатимуть навчальне відео, розроблене з урахуванням очікувань пацієнтів щодо

Процедура	SP I Візит 1 Скри- нінг	SP II Візит 2 Прогно- стичний базовий рівень	SP III Період лікування (3 місяці)					ET	SP IV Подальше лікарське спостере- ження		Примітки
			Візит 3	Візит 4	Візит 5	Візит 6	Візит 7		Візит 801	Візит 802	
Місяць дослідження		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Цільовий інтервал (днів) з моменту попереднього			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск інтервалу (дні)				+2	±2	+2	±2		+2	±2	
Допустимий діапазон (днів) між візитами	3-30	30-40									
											плацебо-контрольованому дослідженні та різниці між лікуванням та дослідженням
Введення дози експериментального препарату			X	X	X	X					
Запис у електронному щоденнику пацієнта		Дивись детальну інформацію.									Пацієнти заповнювати-муть електронний щоденник щоденно, починаючи з Візиту 2. Для детальної інформації щодо електронного щоденника
Запис у паперовому журналі пацієнта		Дивись детальну інформацію.									За необхідності, пацієнти використовуватимуть паперовий журнал для запису вживання супутніх ліків від головного болю. Для детальної інформації щодо паперового журналу пацієнта

Огляд електронного			X	X	X	X	X	X		X	
--------------------	--	--	---	---	---	---	---	---	--	---	--

Процедура	SP I Візит 1 Скри- нінг	SP II Візит 2 Прогно- стичний базовий рівень	SP III Період лікування (3 місяці)					ET	SP IV Подальше лікарське спосте- ре ження		Примітки
			Візит 3	Візит 4	Візит 5	Візит 6	Візит 7		Візит 801	Візит 802	
Місяць дослідження		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Цільовий інтервал (днів) з моменту попереднього			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск інтервалу (дні)				±2	±2	+2	±2		+2	+2	
Допустимий діапазон (днів) між візитами	3-30	30-40									
щоденника та паперового журналу пацієнта											
Рандомізація			X								
Оцінка відповідності експериментального лікарського				X	X	X	X	X			
Збирання невикористаної/ порожньої упаковки експериментального лікарського препарату				X	X	X	X	X			
Клінічні лабораторні тести та графік відбору проб											
Гематологія	X		X		X		X	X			
Клінічна біохімія	X		X		X		X	X			Голодування не потрібно.
Аналіз сечі	X						X	X			

FSH	X										Лише жінки, якщо це необхідно, для підтвердження менопаузального статусу
Серологічна проба на наявність вагітності	X						X	X			Серологічну пробу на наявність вагітності слід проводити лише жінкам дітородного віку. Серологічна проба на наявність вагітності має

Процедура	SP I Візит 1 Скринінг	SP II Візит 2 Прогностичний базовий рівень	SP III Період лікування (3 місяці)					ET	SP IV Подальше лікарське спостереження		Примітки
			Візит 3	Візит 4	Візит 5	Візит 6	Візит 7		Візит 801	Візит 802	
Місяць дослідження		-1	0	N/A	1	2	3	ET		4	Примітки
Цільовий інтервал (днів) з моменту попереднього візиту			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск інтервалу (дні)				±2	±2	+2	+2		+2	±2	
Допустимий діапазон (днів) між візитами	3-30	30-40									
											ставитись після позитивного аналізу сечі для підтвердження. Результати серологічної проби на наявність вагітності збирають під час візиту 7 або дострокового завершувального візиту, якщо пацієнт не переходить у період IV дослідження.
Аналіз сечі на наявність вагітності			X		X	X				X	Аналіз сечі на вагітність проводити тільки жінкам

										дітородного віку. Проводиться на місцевому рівні. Після позитивного аналізу сечі на вагітність на підтвердження ставлять серологічну пробу на наявність вагітності.
Скринінг лікарських препаратів у сечі	X									
Фармакогенетич-			X							Переддоза

Процедура	SPI Візит 1 Скринінг	SPII Візит 2 Прогностичний базовий рівень	SPIII Період лікування (3 місяці)					ET	SP IV Подальше лікарське спостереження		Примітки
			Візит 3	Візит 4	Візит 5	Візит 6	Візит 7		Візит 801	Візит 802	
Місяць дослідження		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Цільовий інтервал (днів) з моменту попереднього візиту			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск інтервалу (дні)				+2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимий діапазон (днів) між візитами	3-30	30-40									
ний зразок											
Діагностичні зразки біомаркерів			X				X	X			Візит 3: переддоза
Фармакокінетика				X	X	X					Візит 6: Додатковий фармакокінетичний зразок буде відібраний із застосуванням техніки мікропроб.
Шкали, анкети та критерії визначення результатів											
C-SSRS базовий рівень/скринінговий візит	X										
C-SSRS з моменту останнього візиту		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Форма-доповнення до профі-	X	X	X	X	X	X	X	X		X	Адміністративні заходи ініцію-

лактики самопошкодження										ються лише спонтанно зареєстрованими подіями.
Форма подальшого відслідковування самопошкодження	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Потрібна, якщо ініціюється формою-доповненням до профілактики самопошкодження відповідно до інструкцій.
MffIS-4			X		X	X	X	X	X	
MSQ v2.1			X		X	X	X	X	X	
PGI-S			X		X	X	X	X		
PGI-C							X	X		
GAD-7			X				X	X	X	

Процедура	SP I Візит 1 Скринінг	SP II Візит 2 Прогностичний базовий рівень	SP III Період лікування (3 місяці)					SP IV Подальше лікарське спостереження		Примітки
			Візит 3	Візит 4	Візит 5	Візит 6	Візит 7	Візит 801	Візит 802	
Місяць дослідження		-1	0	N/A	1	2	3		4	Примітки
Цільовий інтервал (днів) з моменту попереднього візиту			30-45	7	23	30	30	7	23	
Допуск інтервалу (дні)				+2	+2	+2	±2	+2	±2	
Допустимий діапазон (днів) між візитами	3-30	30-40								
PHQ-9			X				X	X	X	
PROMIS-SF v1.0 Порушення сну 4a			X		X	X	X	X	X	
ASC-12			X				X	X		
Оцінювання дорожньо-транспортних пригод/порушень - базовий візит			X							
Оцінювання дорожньо-транспортних пригод/порушень з часу останнього візиту				X	X	X	X	X	X	
Оцінювання немігренозного хронічного болю			X		X	X	X	X	X	Анкета, що проводиться клініцистом для

											оцінювання інших станів хронічного болю. Оцінювання після візиту 3 призначені лише для тих, хто має хронічний больовий стан, виявлений під час візиту 3.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Скорочення: AE - небажане явище; ASC-12 - контрольний список симптомів алодинії з 12 пунктів; C-SSRS - Колумбійська шкала серйозності суїцидальних намірів; ET - достроковий завершувальний візит; FSH - фолікулостимулювальний гормон; GAD-7 - Шкала діагностики генералізованого тривожного розладу з 7 пунктів; IHS - Міжнародна асоціація головного болю; MIBS-4 - Шкала оцінювання тягаря мігрені в інтеріктальний період з 4 пунктів; MSQ v2.1 - Анкета з оцінювання якості життя пацієнтів з мігренню, версія 2.1; PGI-C - Загальне враження щодо зміни стану пацієнта; PGI-S - Загальне враження щодо тяжкості стану пацієнта; PHQ-9 - Опитувальник стану здоров'я пацієнта-9; PK - фармакокінетика; PROMIS-SF - Коротка форма інформаційної системи оцінювання результатів лікування, про які повідомляється пацієнтом [v1.0 Порушення сну 4a]; SP - період дослідження.

Тривалість фази рандомізованого лікування (3 місяці) вважається достатньою для оцінювання безпеки та ефективності лікарського препарату для профілактики мігрені та відповідає нормативним вимогам щодо сполук із подібними показаннями до застосування та груп пацієнтів. Серед пацієнтів, довільним чином призначених для прийому плацебо в дослідженнях профілактики мігрені, відповідь плацебо через 3 місяці становила від 14 % до 31 % (Speciali et al. 2010), що підкреслює важливість порівняння активного експериментального лікарського препарату з плацебо. З урахуванням короткого періоду напіввиведення ласмідитану, концентрація лікарського препарату має бути номінальною через 2 дні після припинення. У пацієнтів оцінюватимуть ефект відміни протягом перших 7 днів після припинення лікування. Включається 1-місячний період подальшого лікарського спостереження після лікування для продовження оцінювання безпеки пацієнтів та частоти нападів мігрені.

У цьому дослідженні фази 2 будуть розглянуті дві дози ласмідитану: 50 мг та 100 мг. Прогнозується, що системна експозиція ласмідитану 50 мг та 100 мг досягне або перевищить експозицію, яку спостерігали у пацієнтів, які отримували пероральну дозу 1 мг/кг ласмідитану, що призвело до позитивних та статистично значущих ефектів на різних пацієнтських фармакологічних моделях, які вважаються доречними при мігрені. Очікується, що 100 мг дози ласмідитану підтримують середні незв'язані концентрації у головному мозку, які перевищують константу інгібування *in vitro* рецептора 5-HT_{1F}, з більшою тривалістю, ніж концентрація ласмідитану в дозі 50 мг, що може забезпечити більшу ефективність для ласмідитану в дозі 100 мг у порівнянні з ласмідитаном у дозі 50 мг. Незважаючи на те, що ефективність ласмідитану щодо 2-годинної відсутності болю у завершених дослідженнях фази 3 разового нападу, як видається, залежить від дози ласмідитану, частота рецидивів мігрені була такою ж низькою у діапазоні доз від 50 мг до 200 мг протягом 2-24 год після введення дози. У довгостроковому дослідженні з відкритою етикеткою з періодичним лікуванням нападів мігрені ласмідитаном, протягом 12-місячного періоду лікування ласмідитаном спостерігалось зменшення втрати функціональності при мігрені, кількості днів головного болю, тяжкості головного болю та кількості нападів мігрені. Ці висновки були подібними для доз 100 мг та 200 мг.

TEAE, повідомлені при лікуванні ласмідитаном, за результатами завершених досліджень фази 3 з одним нападом, мали переважно неврологічний характер, переважно легкого або середнього ступеня тяжкості, і ймовірність виникнення TEAE зазвичай зростала зі збільшенням дози ласмідитану. На підставі досліджень ласмідитану для невідкладного лікування мігрені, ласмідитан у дозі 100 мг та 200 мг продемонстрував подібну ефективність щодо кінцевих точок, що може бути пов'язано з профілактичним лікуванням мігрені, але введення дози 200 мг показало більшу кількість TEAE. У цьому дослідженні фази 2 буде перевірятись 50 мг та 100 мг введення дози ласмідитану один раз на день для запобігання мігрені.

Схема введення дози:

Ласмідитан вводиться один раз на добу/увечорі за щонайменше 8 год до необхідності керувати автомобілем, і введення дози рекомендується проводити перед сном. Вважається, що така схема лікування забезпечить максимальний рівень стерпності та потенціал для спостереження ефективності ласмідитану для профілактики мігрені. На здорових волонтерах було показано, що невідкладне лікування ласмідитаном погіршує імітовану ефективність водіння в залежності від дози, що зникає через 8 год після введення дози. Оскільки це є важливим потенційним питанням безпеки, пацієнтам, які беруть участь у дослідженні LAIL, буде наказано не керувати транспортними засобами щонайменше протягом 8 год після введення дози. Для забезпечення періоду часу тривалістю щонайменше 8 год перед керуванням автомобілем, у цьому дослідженні рекомендується проведення введення дози перед сном. Незважаючи на те, що TEAE, про які повідомляють про застосуванні ласмідитану, як правило, мають ступінь тяжкості від легкого до середнього та є короткотривалими, рекомендація щодо введення дози перед сном призначена для пом'якшення потенційних проблем зі стерпністю, що спостерігаються при періодичному невідкладному лікуванні ласмідитаном, які вважаються менш прийнятними при тривалому щоденному профілактичному лікуванні. Це включає TEAE (наприклад, сонливість, млявість або втому), які можуть вважатися несприятливими під час неспання. Іншим фактором, що підтверджує рекомендації щодо введення дози перед сном, є те, що напади мігрені досягають піку в ранні ранкові години. Аналіз 3592 нападів мігрені у 1696 дорослих показав, що напади мігрені часто починаються між 4 годинами і 9 годинами ранку (Fox and Davis 1998), причому майже половина нападів починається протягом цього 5-годинного вікна. Незважаючи на те, що тривалий фармакодинамічний ефект ласмідитану вважається перевагою запропонованих схем дозування, введення дози перед сном забезпечить більш високі концентрації лікарського препарату у ранкові години, що є піком для виникнення нападів мігрені.

Вважається, що пацієнт пройшов дослідження, якщо він/вона пройшов усі фази дослідження, включаючи останній візит або останню заплановану процедуру, наведену в Програмі заходів. Кінець дослідження визначається як дата останнього візиту або останньої запланованої процедури, показаної у Програмі заходів для останнього пацієнта.

Досліджувана група:

Усі пацієнти мають відповідати переліченим нижче критеріям відбору. Прийнятність пацієнтів для участі у дослідженні базуватиметься на результатах скринінгової історії хвороби, об'єктивного обстеження, неврологічного обстеження, клінічних лабораторних тестів, електрокардіограм (ECG) та анамнезу мігрені під час скринінгу та прогностичного базового періоду, як описано у розділах Включення та Критерії виключення. Характер будь-яких супутніх захворювань, наявних на момент об'єктивного обстеження, та будь-які попередньо наявні стани мають бути задокументовані. Особи, які не відповідають критеріям участі у цьому дослідженні (несприятливе завершення скринінгу) з конкретних причин, як зазначено вище, можуть бути розглянуті для повторного одноразового скринінгу.

Пацієнти можуть брати участь у дослідженні, лише якщо вони задовольняють всім переліченим нижче критеріям:

1. На момент підписання інформованої згоди пацієнтам має бути від 18 до 75 років включно.
2. Вони повинні мати діагноз мігрені з аурую або без неї, як визначено методичними рекомендаціями Міжнародної класифікації головного болю (1.1, 1.2.1) (ICHD-3 2018) Міжнародної асоціації головного болю (IHS), з мігренозними головними болями в анамнезі за щонайменше 1 рік до візиту 1 та початком мігрені до 50-річного віку.
3. Перед візитом 1 мати в анамнезі від 4 днів до 14 днів мігренозного головного болю та щонайменше 2 напади мігрені на місяць в середньому протягом останніх 3 місяців.
4. Від візиту 2 до візиту 3 (прогностичний базовий період) мати від 4 днів до 14 днів мігренозного головного болю та щонайменше 2 напади мігрені (дивись визначення) за записами в електронному щоденнику. З метою уникнення необ'єктивного повідомлення, пацієнтів не інформували про кількість днів мігрені, на яких базується кваліфікація.
5. Від візиту 2 до візиту 3 (прогностичний базовий період) пацієнти мають досягти достатнього рівня дотримання ведення щоденних записів головного болю ePRO, як це демонструється заповненням щонайменше 80 % щоденних записів у щоденнику.
6. Пацієнти мають бути здатними до надання підписаної інформованої згоди, як описано, що включає дотримання вимог та обмежень, перелічених у формі інформованої згоди (ICF) та у цьому протоколі.
7. Пацієнт має бути надійним і готовим дотримуватися навчальних процедур.
8. Жінки дітородного віку мають пройти негативний тест на вагітність і мають погодитись на використання високоефективного методу контрацепції.

Пацієнтів виключають з дослідження, якщо застосовується будь-який із таких критеріїв:

9. Попередньо використовували ласмідитан, включаючи тих, хто раніше закінчив або відмовився від цього дослідження.

10. Мають підвищену чутливість до ласмідитану або будь-якого наповнювача пероральних таблеток ласмідитану, а також будь-яку чутливість до дитану або відому гіперчутливість до декількох лікарських препаратів, на думку дослідника.

11. Мають у анамнезі застосування моноклональних антитіл проти CGRP для профілактики мігрені протягом 4 місяців до візиту 1.

12. Мають у анамнезі безуспішне застосування більше 4 класів лікарських препаратів для профілактики мігрені.

13. Протягом 3 місяців до візиту 1 приймали не більше 9 доз трипанів на місяць та ≤ 9 доз триптану протягом прогностичного базового періоду.

14. На даний момент зазнають лікарської терапії або приймають інші лікарські препарати для профілактики мігренозних головних болів, на розсуд дослідника. Введення ботулотоксину типу А і типу В на ділянці голови або шиї з терапевтичною метою, має бути припиненом щонайменше за 3 місяці до візиту 2. Прийом лікарських препаратів, застосування провідникової анестезії або пристроїв (наприклад, транскраніальна магнітна стимуляція) на ділянці голови або шиї чи для профілактики мігрені необхідно припинити щонайменше за 30 днів до візиту 2.

15. Мають в анамнезі постійний щоденний головний біль, кластерний головний біль або підтипи мігрені, включаючи мігрень із аурую стовбура головного мозку (мігрень базилярного типу) (1.2.2), геміплегічну (спорадичну або сімейну) мігрень (1.2.3) або ретинальну мігрень (1.2.4), визначені IHS ICHD-3.

16. Мають в анамнезі головний біль (наприклад, кластерний головний біль, головний біль від надмірного вживання ліків), окрім мігрені або головного болю напруженого типу, як визначено IHS ICHD-3, протягом 3 місяців до рандомізації.

17. До візиту 1 мали в анамнезі >15 днів головного болю (мігрень, ймовірна мігрень або будь-який інший головний біль) на місяць в середньому протягом останніх 3 місяців або підозри на хронічну мігрень, як визначено IHS ICHD-3.

18. Мають в анамнезі травми голови або шиї протягом 6 місяців до візиту 1.

19. Мають в анамнезі травматичне пошкодження голови, пов'язане зі значними змінами в якості або частоті головного болю.

20. Мають позитивні результати скринінгу сечі на будь-які наркотичні речовини під час візиту 1.

21. Мають в анамнезі рецидивні випадки запаморочення та/або вертіго, включаючи доброякісне пароксизмальне позиційне запаморочення, хворобу Мен'єра, вестибулярну мігрень та інші вестибулярні розлади.

22. Мають значні порушення функції нирок або печінки, на думку дослідника, або якщо вони відповідають критеріям моніторингу печінки.

23. Жінки, які годують груддю.

24. Мають гострий, серйозний або нестабільний медичний стан, який, на думку дослідника, вказує на медичну проблему, яка виключає участь у дослідженні (наприклад, симптоматична брадикардія).

25. Пацієнт не має бажання або не може справлятися з використанням пристрою для збору даних.

Несприятливі результати скринінгу визначаються як пацієнти, які погоджуються брати участь у клінічному дослідженні, але згодом їх випадковим чином не призначають для експериментального лікування. Особи, які не відповідають критеріям для участі в цьому дослідженні (несприятливі результати скринінгу), можуть пройти повторний скринінг лише в тому випадку, якщо: Пацієнти застосовують супутні лікарські засоби, які потребують стабільної дози протягом певного періоду часу до візиту 2, а для задоволення вимогам тривалості необхідним є додатковий час. Інтервал між скринінгом та повторним скринінгом має становити щонайменше 45 днів або довше, якщо це потрібно для зазначених часових рамок у критеріях включення/виключення або супутньому списку ліків.

Експериментальний лікарський препарат визначається як будь-який дослідницький лікарський препарат та/або плацебо, призначений для введення учаснику дослідження (пацієнту) відповідно до протоколу дослідження. Це дослідження включає подвійне сліпе лікування ласмідитаном у дозі 50 мг та 100 мг або плацебо, що вводиться перорально QD для профілактики мігренозного головного болю. Ласмідитан вводять QD за щонайменше 8 год до необхідності керувати автомобілем, що рекомендується робити перед сном. Для збереження сліпого методу протягом усього дослідження пацієнти у всіх досліджуваних групах

отримуватимуть дві таблетки на день (по одній кожної величини) з подвійною імітацією, щоб гарантувати сліпий метод експериментального лікування QD.

Досліджувана група	Таблетки, що вводяться (QD)			
	Активна речовина		Плацебо	
	Ласмідитан 50 мг	Ласмідитан 100 мг ^a	Плацебо, що відповідає 50 мг ласмідитану	Плацебо, що відповідає 100 мг ласмідитану
Ласмідитан 50 мг	X			X
Ласмідитан 100 мг		X	X	
Плацебо			X	X

^a Початкова доза ласмідитану буде титруватись: протягом першого тижня лікування пацієнти цієї досліджуваної групи отримуватимуть 50 мг ласмідитану QD, після цього 100 мг QD.

5 Експериментальний препарат буде вводиться приблизно в один і той самий час доби, а рекомендований прийом буде перед сном. Пацієнти записуватимуть дату та час введення вибраної дози у своєму електронному щоденнику. Модифікування дози в цьому дослідженні не допускається.

10 Це подвійне сліпе дослідження (тобто і пацієнт, і дослідник не будуть мати інформації щодо експериментального лікування). Будуть використані такі фактори стратифікації: Географічний регіон або країна, Частота мігрені на базовому рівні (<8 у зіставленні з ≤8 днями мігренозного головного болю на місяць).

15 Залучення пацієнтів з низькою частотою мігренозного головного болю (тобто <8 днів мігренозного головного болю на місяць) припиняється, якщо кількість таких пацієнтів перевищує 176. Якщо дослідник, персонал ділянки проведення, що здійснює оцінювання, або пацієнт одержують інформацію щодо подробиць дослідження, пацієнт має припинити приймати участь у дослідженні.

20 Дотримання пацієнтом умов експериментального лікування будуть оцінювати під час кожного візиту. Методи оцінювання дотримання умов включатимуть пряме опитування та підрахунок повернутих таблеток. Під час кожного відвідування статус відповідності досліджуваного препарату будуть визначати на основі відсотка прийнятих таблеток від загальної кількості призначених.

25 Показання до застосування, дати прийому та введення дози будь-яких лікарських препаратів або вакцин (включаючи всі безрецептурні лікарські препарати від мігрені або лікарські препарати, що відпускаються за рецептом, а також інші умови, вітаміни та/або домішки рослинного походження), які пацієнт одержує на момент включення до дослідження або одержує під час дослідження, мають бути зафіксовані, разом з причиною застосування, датою введення, включаючи дати початку та закінчення, інформацією про введення дози, включаючи дозу та частоту, шлях введення.

30 За необхідності пацієнти використовуватимуть свій паперовий журнал, щоб реєструвати вживання супутніх ліків від мігрені. Персонал дослідження має реєструвати всі супутні лікарські препарати протягом участі пацієнта у дослідженні.

35 Усі дози ласмідитану були пов'язані з порушенням керування транспортними засобами у дослідженні здорових волонтерів на комп'ютерному тренажері водіння. Пацієнтам слід обмежити керування автотранспортом, експлуатацію важких машин та інші подібні дії після прийому експериментального лікарського препарату, як описано в ICF. Для мінімізації цих ефектів пацієнтам рекомендується приймати дози ласмідитану перед сном. Вони також мають почекати щонайменше 8 год, перш ніж керувати автотранспортом, працювати з важкою технікою або виконувати інші подібні дії.

40 Пацієнти, які припиняють дослідження або прийом експериментального лікарського препарату протягом фази подвійного сліпого лікування (період III дослідження), негайно переходять до періоду IV дослідження. Пацієнти, які з будь-яких причин передчасно припинили прийом експериментального препарату, мають здійснити реєстрацію побічних ефектів та інші процедури подальшого лікарського спостереження, передбачені протоколом. Тимчасове припинення заборонено.

45 Електронний щоденник будуть використовувати для збору інформації для первинного оцінювання ефективності. На додаток до інформації, зібраної із застосуванням електронного щоденника та паперового журналу пацієнта, на ділянці проведення дослідження буде здійснюватись оцінювання відповідно до програми заходів. Вторинні оцінки ефективності

включають Анкету з оцінювання якості життя пацієнтів з мігренню, версія 2.1 (MSQ v2.1). MSQ v2.1 являє собою самостійний інструмент оцінювання стану здоров'я, який був розроблений для визначення фізичного та емоційного впливу на функціонування, що особливо турбує людей, які страждають на мігренозний головний біль. Цей інструмент складається з 14 пунктів, які стосуються 3 доменів (Jhingran et al. 1998b): Функціонально-обмежувального, Функціонально-профілактичного та Емоційного функціонування. Обмежувальний домен спеціально визначає ступінь непрацездатності, пов'язаної з впливом на виконання звичайної діяльності, тоді як профілактичний домен спрямовується на повне функціональне порушення, а емоційний домен оцінює почуття, пов'язані з днями щомісячної втрати працездатності, спричиненої мігренозними головними болями. Відповіді надаються із застосуванням 6-бальної шкали Лікерта, яка варіюється від "жодного разу" до "весь час". Неопрацьовані оцінки в балах для кожного домену обчислюються як сума відповідей за пунктами, при цьому загальна сума надає загальну необроблену оцінку, яку потім перетворюють на шкалу від 0 до 100, при цьому вищі оцінки вказують на кращий стан здоров'я, а позитивна зміна оцінок вказує на функціональне поліпшення (Jhingran et al. 1998a; Martin et al. 2000). Згаданий інструмент був розроблений з 4-тижневим періодом відкликання і вважається надійним, достовірним та чутливим до змін функціональних порушень внаслідок мігрени (Jhingran et al. 1998b; Bagley et al. 2012).

Ще однією вторинною оцінкою ефективності буде Інформаційна система оцінювання результатів лікування, про які повідомляє пацієнт (Коротка форма 4a, пов'язана з порушеннями сну) (PROMIS®). PROMIS® є частиною ініціативи Національного Інституту Охорони Здоров'я (National Institutes of Health) з розробки дорожньої карти. Заявленою метою цієї установи є "забезпечення клініцистів та дослідників доступом до ефективних, точних, достовірних та сприйнятливих критеріїв оцінювання стану здоров'я та добробуту, про які повідомляють дорослі та діти" (HealthMeasures 2013). Ініціатива PROMIS використовувала сучасну теорію вимірювань та суворо науковий підхід до розробки інструментів, що включає кількісні, якісні та змішані методи. Цей підхід надав пацієнтам інформаційні банки для самостійного звітування з чудовими психометричними властивостями. Інформаційний банк для самостійного звітування пацієнтів PROMIS-SD (HealthMeasures WWW) був розроблений шляхом ітеративного процесу бібліографічного пошуку, збору та сортування пунктів, експертної перевірки вмісту, якісного дослідження пацієнтів та пілотного тестування. 27 визначених пунктів оцінюють самостійно надавані уявлення про якість сну, глибину сну та відновлення, пов'язане зі сном. Сюди входять відчутні труднощі та занепокоєння щодо сну або засинання, а також уявлення про достатність сну та задоволення від сну. PROMIS-SD продемонструвала відмінні властивості вимірювання, включаючи внутрішню несуперечність та погоджувальну точність. Точність цього інформаційного банку підтверджувалась кореляцією від помірного до високого ступеня з існуючими шкалами та можливістю розрізняти осіб із порушеннями сну та без них (Buysse et al. 2010). PROMIS-SD була протестована і продемонструвала підтвердження достовірності (наприклад, очікувані асоціації, розрізнення серед відомих груп) у широкому діапазоні груп населення (Busse et al., 2013, Cook et al., 2012, Fenton et al., 2011, Stachler et al., 2014). Подальші дослідження з використанням аналізу пунктів та клінічного судження скоротили згадану шкалу з 27 пунктів до 8 пунктів. Автори повідомили, що версія з 8 пунктів має "більшу точність вимірювання, ніж Пітсбурзький індекс якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index - PSQI)" (Yu et al., 2012). Подальше зменшення кількості пунктів дозволило отримати версію з 4 пунктів (PROMIS-SF SD 4a). Отримані 4 пункти визначають якість сну, ініціювання сну, проблеми зі сном та заспокоєність. Дослідження, проведене Jensen et al., (2016), продемонструвало, що версія з 4 пунктів має належну надійність та обґрунтованість. Кожне запитання має 5 варіантів відповідей, які варіюються від 1 до 5. Для підрахунку балів загальний необроблений бал визначають шляхом підсумовування значень відповіді на кожне запитання. Після розрахунку загального необробленого бала, відповідну таблицю перетворення оцінок з Посібника з оцінювання порушень сну PROMIS використовують для перетворення загальної необробленої оцінки у Т-оцінку для кожного учасника. Т-оцінка перетворює необроблену оцінку в стандартизовану оцінку із середнім значенням 50 та стандартним квадратичним відхиленням (SD) 10. Більш висока оцінка означає більші порушення сну.

Інша вторинна оцінка ефективності може включати Шкалу оцінювання впливу мігрени на повсякденну активність пацієнта (Migraine Disability Assessment - MIDAS). MIDAS являє собою шкалу оцінки пацієнта, яка була розроблена для кількісної оцінки непрацездатності, пов'язаної з головним болем, протягом 3-місячного періоду. Цей інструмент складається з 5 пунктів, які відображають кількість днів, про які повідомляється як про пропущені, або зі зниженою продуктивністю на роботі чи вдома та на соціальних заходах. На кожне запитання дана відповідь у вигляді кількості днів протягом останніх 3 місяців оцінювання, в діапазоні від 0 до 90,

а загальний бал являє собою суму 5 числових відповідей. Вище значення вказує на більший ступінь непрацездатності (Stewart et al. 1999, 2001). Цей інструмент вважається надійним та достовірним, і він співвідноситься з клінічним судженням щодо потреби у медичній допомозі (Stewart et al. 1999, 2001). Для клінічної інтерпретабельності були розроблені 4 категоріальні оцінки на основі загального балу: I ступінь (від 0 до 5) - для незначної або відсутності непрацездатності, II ступінь (від 6 до 10) - для легкої непрацездатності, III ступінь (від 11 до 20) - для середньої непрацездатності, і IV ступінь (21+) - для важкої непрацездатності. Категорія важкого ступеня непрацездатності згодом була поділена на IV-A ступінь (тяжкий [від 21 до 40]) та IV-B ступінь (дуже важкий [від 41 до 270]), оскільки велика частка пацієнтів із хронічною мігренню має IV ступінь (Blumenfeld et al. 2011). Два додаткові запитання (A і B) збирають інформацію про частоту головних болів та інтенсивність головного болю. Вони не враховані в шкалі MIDAS, але включені для надання клінічно важливої інформації, яка може допомогти у прийнятті рішень щодо лікування та подолання болю.

Інша вторинна оцінка ефективності може включати Загальне враження щодо тяжкості стану пацієнта. Шкала Загального враження щодо тяжкості стану пацієнта (PGI-S) (Guy, 1976) являє собою інструмент оцінювання пацієнта, який оцінює тяжкість існуючого захворювання. PGI-S включає цілий ряд можливих відповідей, від 1 ("нормальний, зовсім не хворий") до 7 ("надзвичайно хворий"). Загальне враження щодо зміни стану пацієнта може бути ще однією вторинною оцінкою ефективності. Шкала Загального враження щодо зміни стану пацієнта (PGI-C) (Guy 1976) являє собою інструмент оцінювання пацієнта і визначає зміну симптомів пацієнта. Це 7-бальна шкала, в якій оцінка 1 вказує на те, що пацієнту "набагато краще", оцінка 4 означає, що пацієнт не зазнав "ніяких змін", а оцінка 7 означає, що пацієнту "набагато гірше". Інша вторинна оцінка ефективності може включати Контрольний список симптомів алодинії з 12 пунктів. ASC-12 (Lipton et al 2008) являє собою достовірний, кількісний та заповнюваний пацієнтом інструмент з 12 пунктів для визначення наявності та тяжкості шкірної алодинії у поєднанні з нападами головного болю. Інструмент був розроблений для надання градаційних, а не дихотомічних (наявність/відсутність) відповідей. ASC-12 запитує, як часто пацієнт відчуває посилений біль або неприємні відчуття на шкірі під час найтяжчого типу головного болю, коли є задіяним за кожним з 12 пунктів, наприклад, розчісує волосся, носить окуляри, а також знаходиться під впливом тепла або холоду. Кожен з 12 пунктів має такі варіанти відповіді: мене не стосується (0 балів), ніколи (0 балів), рідко (0 балів), менше половини часу (1 бал) і половину часу або більше (2 бали). Загальний бал варіюється від 0 до 24 і дає такі категорії алодинії (Lipton et al., 2008): жодної (від 0 до 2 балів), легка (від 3 до 5 балів), помірна (від 6 до 8 балів) та важка (9 балів або більше).

Інші оцінки ефективності включають інформацію, зібрану через електронний щоденник та паперовий журнал пацієнтів. Реакція пацієнтів на лікарські препарати від гострої мігрені буде реєструватись на ділянці проведення дослідження. Описи інших третинних оцінок наведені нижче.

Опитувальник стану здоров'я пацієнта-9 (PHQ-9) являє собою заповнюваний пацієнтом інструмент з 9 пунктів, який був розроблений для виявлення MDD (великий депресивний розлад) та визначення тяжкості симптомів депресії (Kroenke et al., 2001). 9 пунктів стосуються діагностичних критеріїв MDD з Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів, четверте видання (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - DSM-IV), які і досі застосовуються в Діагностичному та статистичному посібнику з психічних розладів, п'яте видання (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition - DSM-V): втрата почуття задоволення, пригнічений настрій, проблеми зі сном, відчуття втоми, зміна апетиту, почуття провини, самообвинувачення або почуття нікчемності, проблеми з концентрацією уваги, відчуття уповільненості або неспокою, та думки про те, що краще померти або нашкодити собі. Кожен пункт оцінюється за 4-бальною шкалою (0 - ніколи, 1 - кілька днів, 2 - більше половини часу, 3 - майже кожен день) на основі симптомів за останні 2 тижні. Загальний бал варіюється від 0 до 27, при цьому рівні тяжкості депресії визначаються таким чином: 0-4 мінімальна, 5-9 легка, 10-14 середня, 15-19 помірно важка та 20-27 важка. Інструмент вважається надійним та придатним для використання в наукових дослідженнях та клінічних дослідженнях (Kroenke et al. 2001), в тому числі серед пацієнтів з мігренню (Seo and Park 2015a).

Шкала діагностики генералізованого тривожного розладу із 7 пунктів (GAD-7) являє собою заповнюваний пацієнтом опитувальник із 7 пунктів, який був розроблений для скринінгу GAD та визначення тяжкості симптомів тривоги (Spitzer et al., 2006). Інструмент був розроблений на основі критеріїв симптомів GAD в DSM-IV (які все ще застосовуються в DSM-V), а також огляду існуючих шкал тривожності, і пункти спрямовані на таке: відчуття нервозності, неконтрольоване занепокоєння, надмірне занепокоєння, релаксація тривожного стану, неспокій, дратівливість та

страх. Пацієнт визначає, наскільки його турбували ці симптоми протягом останніх 2 тижнів. Кожен із 7 пунктів оцінюється за 4-бальною шкалою (0 - зовсім ні, 1 - декілька днів, 2 - більше половини днів, 3 - майже кожен день); загальний бал варіюється від 0 до 21. Рівні ступеня тяжкості тривоги визначаються таким чином: 0-4 - мінімальний, 5-9 - легкий, 10-14 - помірний та 15-21 - тяжкий. Інструмент вважається надійним та придатним для використання в наукових дослідженнях та клінічних дослідженнях (Spitzer et al. 2006), в тому числі серед пацієнтів з мігренню (Seo and Park 2015b).

Заплановані часові моменти для всіх оцінювань безпеки наведені в Програмі заходів (SoA). Повне об'єктивне обстеження включатиме, як мінімум, оцінювання серцево-судинної, дихальної, шлунково-кишкової та неврологічної систем. Зріст та маса також будуть виміряні та записані. Дослідники мають звертати особливу увагу на клінічні ознаки, пов'язані з попередніми серйозними захворюваннями. Небажані явища (AE) реєструються на основі обстежень. Показники життєво важливих функцій включатимуть температуру тіла, кров'яний тиск та пульс. Кров'яний тиск і пульс будуть вимірювати тричі у положенні сидячи перед забором крові та введенням експериментального лікарського препарату. Зріст та маса оцінюватимуть, як зазначено у Програмі заходів. Будь-які клінічно значущі результати визначення показників життєво важливих функцій, що призводять до діагнозу, слід повідомляти як небажані явища.

У кожного пацієнта під час візитів, показаних у Програмі, буде виконана одна цифрова електрокардіограма (ECG) в 12 відведеннях. Електрокардіограми мають реєструватись відповідно до рекомендацій для конкретного дослідження, включених до порадики з ECG. Результати ECG скринінгу будуть зчитувати локально. Решту електрокардіограм централізовано. Пацієнти мають лежати на спині протягом приблизно 5-10 хв до запису електрокардіограми і залишатись у положенні лежачи на спині, але не сплячи, під час запису електрокардіограми. Будь-які клінічно значущі результати електрокардіограми, що призводять до діагнозу, слід повідомляти як небажані явища.

Результати лабораторних досліджень, за винятком результатів лабораторних досліджень, які можуть перешкодити сліпому дослідженню, будуть передаватись досліднику. В Додатку 2 наведений перелік клінічних лабораторних досліджень, які мають бути проведені, та Програма заходів для термінів та періодичності. Дослідник має переглянути лабораторний звіт, задокументувати цей огляд та зафіксувати будь-які клінічно значущі зміни, що відбулися під час дослідження, у розділі небажаних явищ CRF (індивідуальна реєстраційна карта). Клінічно значущими аномальними лабораторними висновками є ті, які не пов'язані з основним захворюванням, якщо дослідник не вважає їх більш серйозними, ніж очікувані для стану учасника. Усі лабораторні тести зі значеннями, які вважаються клінічно суттєво ненормальними під час участі у дослідженні, слід повторювати доти, доки ці показники не повернуться до нормального або базового рівня, або більше не вважатимуться клінічно значущими дослідником або медичним монітором. Якщо такі значення не повертаються до нормального/базового рівня протягом періоду часу, який дослідником визнається розумним, слід визначити етіологію та повідомити організатора. Усі лабораторні оцінювання, які вимагаються протоколом, як визначено в Додатку 2, мають проводитися відповідно до лабораторного порадики та Програми заходів. Будь-які клінічно значущі результати лабораторних досліджень, що призводять до діагнозу, слід повідомляти як небажані явища. Якщо у досліджуваного пацієнта спостерігається підвищений рівень $ALT \geq 3X$ ULN, $ALP \geq 2X$ ULN або $TBL \geq 2X$ ULN, тестування печінки слід повторити протягом 3-5 днів, включаючи ALT, AST, ALP, TBL, прямий білірубін, гамма-глутамілтрансферазу і креатиніназу для підтвердження відхилення та для визначення збільшення чи зменшення їх рівня. Якщо аномалія зберігається або погіршується, клінічний та лабораторний моніторинг має розпочинатися дослідником та за консультацією з медичним монітором дослідження. Моніторинг ALT, AST, TBL та ALP слід продовжувати доти, доки рівні не нормалізуються або не повернуться до приблизно базових рівнів.

Оскільки ласмідитан є лікарським препаратом, що проникає до центральної нервової системи, під час дослідження слід здійснювати моніторинг суїцидальних намірів та поведінки із застосуванням Колумбійської шкали серйозності суїцидальних намірів (C-SSRS). C-SSRS являє собою шкалу, яка фіксує випадки виникнення, тяжкість та частоту суїцидальних намірів та поведінки протягом періоду оцінки із застосуванням опитувальника (Posner et al., 2011). Шкала включає запропоновані запитання для отримання типу інформації, необхідної для того, щоб визначити, чи мали місце суїцидальні думки або поведінка. C-SSRS застосовується відповідним чином підготовленим медичним працівником, що має принаймні однорічний досвід догляду за пацієнтом/клінічний досвід відповідно до Програми заходів.

Для подальшого оцінювання впливу ласмідитану на керування автомобілем, пацієнтам буде запропоновано відповісти на запитання, пов'язані з аваріями транспортних засобів та

порушеннями правил дорожнього руху, згідно з Програмою заходів.

Під час візитів та у часових точках, зазначених у Програмі заходів, будуть відбирати зразки венозної крові для визначення плазмових концентрацій ласмідитану та його метаболіту або метаболітів. Під час забору проби крові слід реєструвати час (цілодобово) та дату введення останньої дози (як правило, з попереднього вечора) перед забором крові. Слід також зафіксувати точний час та дату забору крові. Для визначення концентрацій у плазмі ласмідитану та його метаболіту (метаболітів) будуть використовувати перевірене дослідження. Інформацію про концентрацію лікарських препаратів, яка може перешкодити сліпому дослідженню, не будуть повідомляти на ділянки проведення дослідження або персоналу, що здійснює сліпе дослідження, доки дослідження не перестануть здійснювати сліпим методом.

Дослідницькому персоналу під час документування відповідей пацієнтів буде рекомендовано вдаватися до опитувальника Використання ресурсів у галузі охорони здоров'я та статусу зайнятості (Health Care Resource Utilization and Employment Status - HCRU). Опитувальник HCRU складається з 3 питань, що стосуються кількості відвідувань лікарні швидкої допомоги, ночівлі в лікарні та будь-яких інших відвідувань медичного працівника, що відбулися після останнього візиту пацієнта, поза візитами, пов'язаними з участю цього пацієнта у клінічних дослідженнях. Пацієнтів також конкретно запитуватимуть про кількість медичних заходів, пов'язаних з мігренозним головним болем. Базовий візит включатиме ті самі запитання, але з часовими рамками, що охоплюють останні 6 місяців. Також буде задано питання щодо статусу зайнятості, враховуючи взаємозв'язок та потенційну суперечливість заходів із охорони здоров'я, таких як MIDAS.

Головна гіпотеза полягає у визначенні того, що щонайменше 1 доза ласмідитану (50 мг/день або 100 мг/день) перевершує плацебо у профілактиці мігренозного головного болю у пацієнтів з епізодичною мігренню. Приблизно 541 пацієнт буде підданий скринінгу для одержання довільно розподілених 292 пацієнтів із співвідношенням 2:1:1 до груп: плацебо (n=146), ласмідитану 50 мг (n=73) або ласмідитану 100 мг (n=73). Припускаючи, що швидкість припинення лікування становить 20 % та рівень ефекту 0,55, підраховано, що цей обсяг вибірки забезпечить приблизно 90 % потужності критерію, щоб найбільш ефективна доза ласмідитану відокремлювалась від плацебо при односторонньому рівні значущості 0,05 або 0,1, або переважно - при двосторонньому рівні значущості 0,05, для групи пацієнтів, що підлягає лікуванню (ITT) у цьому дослідженні.

Три аналітичні групи визначені таким чином: група ITT, група безпеки та група дослідження віддалених результатів. До груп ITT та безпеки належать усі пацієнти, які рандомізовані та отримують щонайменше одну дозу експериментального препарату. Група дослідження віддалених результатів включає всіх пацієнтів, які вступають у фазу дослідження віддалених результатів (період IV дослідження). Якщо не зазначено інше, всі аналізи ефективності будуть проводитись відповідно до принципу ITT на групі ITT; тобто пацієнти будуть піддані аналізу відповідно до лікування, до якого вони були рандомізовані, незалежно від того, чи отримували вони насправді інше лікування. Аналізи безпеки будуть проводитись на групі безпеки, на основі лікування, яке отримував пацієнт. Аналіз для фази подальшого лікарського спостереження (період IV дослідження) базуватиметься лише на групі дослідження віддалених результатів. Якщо не зазначено інше, аналіз буде проводитись на групі ITT для аналізу ефективності та на групі безпеки для аналізу безпеки. Коли оцінюється зміна від базового рівня, пацієнт буде включений в аналіз лише у тому випадку, якщо він/вона має вимірювання базового рівня та вимірювання після базового рівня. Безперервні змінні ефективності при повторних вимірюваннях аналізуватимуть із використанням методів моделі змішаних ефектів для повторних вимірювань (mixed model repeated measures - MMRM). MMRM включатиме фіксовані категоріальні ефекти лікування, категорію базової частоти днів мігренозного головного болю (<8 у зіставленні з ≥8 днів мігренозного головного болю/місяць), об'єднані середні квадратичні помилки, місяць та взаємодію за місяцями лікування, а також постійні фіксовані коваріати базової взаємодії та базової взаємодії за місяцями. Для моделі первинної кінцевої точки категорія базової частоти днів мігренозного головного болю буде виключена з коваріат, оскільки значення безперервного базового щомісячного мігренозного головного болю вже є в моделі. Для аналізу періоду III дослідження візит 3 визначається як базовий рівень, а всі заплановані візити між візитом 5 та візитом 7 визначаються як спостереження після базового рівня. Для безперервних змінних ефективності без повторних вимірювань буде використана модель коваріаційного аналізу (ANCOVA) з останнім спостереженням (LOCF), яка включає основні ефекти лікування, категорію базової частоти днів мігренозного головного болю та об'єднані середні квадратичні помилки, а також безперервну фіксовану коваріату базового рівня. Для статистичних порівнянь буде використана сума квадратів типу III для прогнозованих граничних

середніх (LSMeans). Для аналізу періоду III дослідження візит 3 визначений як базовий рівень, а останнім спостереженням, що не пропускається, між візитом 3 та візитом 7 буде спостереження після базового рівня. Бінарні змінні ефективності з повторними вимірюваннями аналізуватимуться із використанням узагальненої лінійної змішаної моделі (GLIMMIX) як аналіз змішаних ефектів для повторних вимірювань на основі псевдоймовірності. Модель GLIMMIX включатиме фіксовані категоріальні ефекти лікування, місяць та взаємодію за місяцями лікування, а також значення безперервної фіксованої коваріати базового рівня. Для бінарних змінних ефективності без повторних вимірювань, порівняння між досліджуваними групами буде проводитись з використанням логістичних регресій із тими самими модельними термінами, що і модель ANCOVA. Об'єднані середні квадратичні помилки можуть бути вилучені для забезпечення збіжності моделей. Для постійних змінних безпеки з повторними вимірюваннями застосовуватимуться методи MMRM, а також модель ANCOVA зі ставленням LOCF, якщо це буде визнано доцільним. Коли модель ANCOVA використовується для визначення безпеки, згадана модель буде включати основний ефект лікування, а також постійну фіксовану коваріату базового рівня. Для статистичного порівняння буде використана сума квадратів типу III для прогнозованих граничних середніх. Щодо категоріальних змінних безпеки (таких як АЕ та інших категоріальних змін, що становлять інтерес), а також категоріальних базових характеристик, порівняння між досліджуваними групами проводитимуть за допомогою точного критерію Фішера. Ефекти лікування будуть оцінюватись на основі двостороннього рівня значущості 0,05 для всіх аналізів ефективності та безпеки, якщо не зазначено інше. Помилка типу I через багаторазове порівняння для первинних та ключових вторинних цілей буде контролюватись згідно з процедурою багаторазового порівняння, визначеною в SAP. Коригування множинності для аналізу інших даних (інших вторинних цілей або третинних цілей) не буде. Середні квадратичні помилки будуть об'єднані, якщо це буде визнано необхідним для цілей статистичного аналізу. Додатковий дослідницький аналіз даних буде проведений, якщо це буде визнано доцільним.

Кількість та відсоток пацієнтів ІТТ, які завершили дослідження або припинили його достроково, будуть табульовані для всіх досліджуваних груп для періоду III дослідження. Причини припинення будуть порівняні між досліджуваними групами для періоду III дослідження з групою ІТТ. Крім того, будуть підсумовані підкатегорії припинення через рішення пацієнта. Для періоду IV дослідження кількість та відсоток пацієнтів ІТТ, які вступають у період IV дослідження, буде табульовано для всіх досліджуваних груп, а також серед тієї кількості та відсотка пацієнтів, які завершили період IV дослідження. Для досліджуваних груп періоду IV дослідження буде наведена лише описативна статистика. Розподіл пацієнтів дослідником буде підсумовано для періоду III дослідження для всіх пацієнтів ІТТ. Розподіл пацієнтів дослідником також буде перелічено для всіх періодів дослідження.

Наведені нижче характеристики пацієнтів на базовому рівні будуть узагальнені за досліджуваними групами для всіх пацієнтів ІТТ. Демографічні (вік, стать, етнічне походження, зріст, маса, індекс маси тіла), мігрень та/або показники головного болю з електронного щоденника за 30-денний базовий період, споживання алкоголю, тютюну, кофеїну та нікотину, історія хвороби та попередні захворювання. Історія хвороби та попередні захворювання будуть підсумовані за переважним терміном у межах класу систем органів (SOC).

Частка пацієнтів, що отримували супутні лікарські препарати, зібрана за даними електронної індивідуальної реєстраційної карти (eCRF), та лікарські препарати для невідкладного лікування, зібрана в журналі реєстрації лікарських препаратів від головного болю, буде підсумована для всіх пацієнтів ІТТ для періоду III дослідження та періоду IV дослідження окремо.

Протягом періоду III дослідження пацієнт вважатиметься загалом сумісним з експериментальним препаратом, якщо всі невідсутні дані про відповідність з візитів 5-7 підтверджуватимуть відповідність. Відсоток пацієнтів, сумісних з експериментальним препаратом під час кожного окремого візиту і в цілому, буде порівнюватись між досліджуваними групами із застосуванням точного критерію Фішера.

Сумісність буде розрахована за результатами заповненого пацієнтом електронного щоденника для кожного 1-місячного періоду (включаючи базовий рівень, місяць 1, місяць 2, місяць 3 та місяць 4), а також для періоду III дослідження в цілому (від місяця 1 до місяця 3). Сумісність за щоденником за щоденником періоду обчислюється за формулою:

Очікувана кількість днів за щоденником протягом вказаного періоду $\times 100$

Первинною кінцевою точкою ефективності є загальна середня зміна від базового періоду за щомісячною кількістю днів мігренозного головного болю протягом 3-місячної фази подвійного сліпого лікування (період III дослідження), а первинний аналіз оцінить ефективність ласмідитану

у порівнянні з плацебо у загальній групі ITT. Первинний аналіз буде проведений із використанням методу MMRM на основі обмеженої максимальної ймовірності. Аналіз включатиме фіксовані категоріальні ефекти лікування, об'єднані середні квадратичні помилки, місяць і взаємодію за місяцями лікування, а також постійні фіксовані коваріати базової кількості днів мігренозного головного болю та базової кількості днів мігренозного головного болю за місяць. Для моделювання помилок в межах окремого пацієнта буде використана неструктурована коваріаційна структура. Для оцінки домінаторних ступенів свободи буде використана апроксимація Кенварда-Роджера (Kenward and Roger 1997). Якщо модель не збігається ні з матрицею Гесса, ні з матрицею G, позитивно визначеними згідно з алгоритмом підгонки за замовчуванням, що використовується програмою PROC MIXED, буде реалізований алгоритм оцінювання Фішера шляхом вказування опції SCORING у SAS®. Якщо модель все ще не збігається, її можна підігнати із застосуванням коваріаційних матриць наступного порядку, заданих зменшуваною кількістю параметрів коваріації, доки не буде досягнута збіжність: гетерогенна матриця Тепліца, гетерогенна ауторегресивна матриця першого порядку, матриця Тепліца, ауторегресивна матриця першого порядку. У разі, коли неструктурована коваріаційна матриця не використовується, для оцінювання середніх квадратичних помилок параметрів фіксованих ефектів буде використовуватись "листова" оцінювальна функція (Diggle and Kenward 1994). "Листкова" оцінювальна функція реалізується шляхом вказування опції EMPIRICAL у SAS®. У разі використання "листової" оцінювальної функції, апроксимацію Кенварда-Роджера для домінаторних ступенів свободи використовувати не можна. Натомість деномінаторні ступені свободи будуть розділені на частини між пацієнтами та в межах окремого пацієнта із застосуванням опції DDFM=BETWITHIN у SAS®. Для проведення аналізу буде використана програма PROC MIXED SAS®.

Вторинні критерії будуть проаналізовані з використанням групи ITT для фази подвійного сліпого лікування (період III дослідження). Моделі аналізу для безперервних вторинних критеріїв будуть такими самими, як і для первинних аналізів (Розділ 9.4.3.1), а модель GLIMMIX буде використана для аналізу відсотка пацієнтів із зменшенням щомісячної кількості днів мігренозного головного болю ≥ 50 % від базового рівня.

Для контролю загальної помилки типу I будуть відібрані основні та підмножина вторинних цілей. Стробоаний аналіз вторинних цілей буде перевірений за допомогою процедури багаторазового порівняння, яка зберігає загальну помилку типу I на двосторонньому альфа-рівні 0,05. У разі, якщо будь-яка з нульових гіпотез відхиляється для первинних кінцевих точок, відібрані вторинні кінцеві точки будуть перевірені відповідно до процедури багаторазового порівняння.

Будуть проаналізовані зміни вторинних та третинних критеріїв відносно базового рівня. Визначення цих базових рівнів будуть включені до SAP. Крім того, буде проведено категоріальний аналіз для частотного критерію. Для аналізу інших вторинних або третинних кінцевих точок коригування на множинність здійснюватись не буде.

Безпека та стерпність лікування будуть оцінені шляхом підсумовування такого: TEAE, SAE, AE, що призводять до припинення лікування, показників життєво важливих функцій та маси, ECG, результатів лабораторних тестів, C-SSRS, дорожньо-транспортних пригод/порушень, AE, пов'язаних з відміною. Якщо не зазначено інше, категоріальний аналіз безпеки включатиме як заплановані, так і позапланові візити. Порівняння між досліджуваними групами для всіх категоріальних критеріїв безпеки буде проведений із застосуванням точного критерію Фішера для періоду III дослідження з групою безпеки. Для аналізів періоду IV дослідження буде надана лише описативна статистика. Аналіз безперервних даних щодо безпеки буде проведений для періоду III дослідження та періодів III/IV дослідження з використанням групи безпеки. У цих аналізах використовуватимуться лише значення, зібрані під час запланованих візитів.

Небажані явища, які виникли після початку лікування, визначені як повідомлення про небажані явища недуги, які вперше виникли або погіршились протягом постбазової фази порівняно з базовою фазою. Для кожного TEAE рівень тяжкості явища (легкий, середній або важкий), що повідомляється, буде визначений відповідно до думки пацієнта або лікаря. Для обчислень, що виникають при лікуванні, буде використовуватись Термін найнижчого рівня (LLT) Медичного словника з питань регуляторної діяльності (MedDRA). Для кожного LLT як тяжкість базового рівня буде використовуватись максимальна тяжкість на базовому рівні. У разі, якщо максимальний ступінь тяжкості протягом постбазового рівня перевищує максимальний ступінь тяжкості на базовому рівні, явище вважається таким, що виникає під час лікування для конкретного постбазового періоду. Аналізи безпеки для кожного періоду дослідження використовуватимуть як базовий рівень усі візити до останнього запланованого візиту за попередній період дослідження. Для кожного пацієнта та TEAE, максимальною тяжкістю для

рівня MedDRA, що відображається (термін, якому віддають перевагу, термін високого рівня або SOC), є максимальна постбазова тяжкість, що спостерігається з усіх пов'язаних LLT, що відображаються для цього рівня MedDRA. Для статеспецифічних явищ, знаменник та обчислення відсотка включатимуть лише пацієнтів певної статі.

5 Концентрації ласмідитану та його метаболіту (метаболітів) будуть проілюстровані графічно та узагальнені описово, що може включати візуальне порівняння концентрацій ласмідитану методом збору. Популяційний підхід може бути використаний для характеристики фармакокінетики ласмідитану у пацієнтів з мігренню, оцінювання величини варіабельності фармакокінетики, пов'язаної з введенням дози перед сном, та виявлення потенційних факторів, які можуть впливати на фармакокінетику. За необхідності, дані інших клінічних досліджень, що оцінюють ласмідитан, можуть бути поєднані з даними цього дослідження для підтримування аналізів. Якщо це виправдано та ґрунтується на наявності даних, може також бути досліджений взаємозв'язок "експозиція-відповідь" концентрації ласмідитану з кінцевими точками ефективності та/або кінцевими точками безпеки, а також потенційні фактори, які можуть вплинути на ці кінцеві точки. За необхідності, можуть бути проведені додаткові аналізи.

15 Тести, докладно описані нижче, будуть проводитись центральною лабораторією. Вимоги, що стосуються протоколу щодо включення або виключення пацієнтів, детально описані в протоколі. Додаткові тести можуть бути проведені в будь-який час протягом дослідження, якщо це визнається необхідним дослідником або вимагається місцевими нормами.

20

Клінічні лабораторні тести

Гематологія ^a	Клінічна біохімія ^a
Гемоглобін	Натрій
Гематокрит	Хлорид
Кількість еритроцитів (RBC)	Бікарбонат
Середній об'єм еритроцита	Калій
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті	Загальний білірубін
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті	Прямий білірубін
Лейкоцити (WBC)	Загальний білок
Визначення лейкоцитарної формули	Лужна фосфатаза (ALP)
Сегментовані нейтрофіли	Аланінамінотрансфераза (ALT)
Лімфоцити	Аспартатамінотрансфераза (AST)
Моноцити	Гамма-глутамілтрансфераза (GGT)
Еозинофіли	Азот сечовини крові (BUN)
Базофіли	Креатинін
Тромбоцити	Креатинінкіназа (CK)
Морфологія клітин крові	Сечова кислота
	Кальцій
	Глюкоза
Скринінгове тестування сечі на підконтрольні препарати (UDS) ^{a,b}	Альбумін
Аналіз сечі ^{a,c}	Холестерин (загальний)
Питома маса	Тригліцериди
pH	
Білок	Гормони (жіночі)
Глюкоза	Вагітність (сироватка ^{a,b,d} і сеча ^e)
Кетони	Фолікулостимулювальний гормон (FSH) ^{a,b,f}
Білірубін	
Уробіліноген	Фармакогеномний зразок ^g
Кров	
Нітрит	Фармакокінетичні (PK) зразки ^{a,g} (концентрація

ласмідитану)

Лейкоцитестераза в сечі
Мікроскопічне дослідження осаду

Збережені зразки^f

Дослідні зразки біомаркерів

Сироватка

5 Скорочення: ALT - аланінамінотрансфераза; ALP - лужна фосфатаза;
AST - аспартатамінотрансфераза; BUN - азот сечовини крові; СК - креатинкіназа;
FSH - фолікулостимулювальний гормон; GGT - гамма-глутамілтрансфераза;
PK - фармакокінетика; RBC - еритроцити; WBC - лейкоцити.

^aАналізується призначеною лабораторією.

^bВиконується лише під час скринінгу.

10 ^cРезультати будуть підтверджені центральною лабораторією/іншою під час первинного тестування.

^dСироватковий тест на вагітність повинен проводитись лише жінкам дітородного віку.

^eСечовий тест на вагітність повинен проводитись лише жінкам дітородного віку. Робиться місцево та перед введенням дози.

15 ^fЛише жінкам, якщо це необхідно для підтвердження менопаузального статусу (докладніше у розділі Критерії включення)

^gРезультати не будуть надаватись на ділянки проведення дослідження.

Скорочення

Термін	Визначення
5-HT	5-гідрокситриптамін
ACE	ангіотензинперетворювальний фермент
AE	Небажане явище: Будь-яке несприятливе медичне явище у пацієнта або суб'єкта клінічного дослідження, якому вводили фармацевтичний препарат, яке необов'язково має причинно-наслідкові зв'язки із цим лікуванням. Отже, небажаним явищем може бути будь-яка несприятлива та ненавмисна ознака (включаючи ненормальний лабораторний показник), симптом або захворювання, тимчасово пов'язане із застосуванням лікарського (експериментального) препарату, незалежно від того, пов'язане воно чи ні з лікарським (експериментальним) препаратом
ALP	Лужна фосфатаза
ALT	Аланінамінотрансфераза
ARB	Блокатор рецептора ангіотензину
ASC-12	Контрольний список симптомів алодинії з 12 пунктів
AST	Аспартатамінотрансфераза
Сліпе дослідження	Одиначним сліпим дослідженням є дослідження, в якому дослідник та/або його персонал знають про лікування, але пацієнт не знає чи навпаки, або коли організатор знає про лікування, але дослідник та/його персонал і пацієнт не знають. Подвійним сліпим дослідженням є дослідження, в якому ні пацієнт, ні будь-хто з-посеред персоналу дослідника або організатора, які беруть участь у лікуванні або клінічному оцінюванні пацієнтів, не знають про отримане лікування.
CGRP	Пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну
CIOMS	Рада міжнародних науково-медичних організацій (Council for International Organizations of Medical Sciences)

скарга	Скарга - це будь-яке письмове, електронне або усне повідомлення, у якому заявляється про недоліки, пов'язані з ідентичністю, якістю, чистотою, довговічністю, надійністю, безпекою або ефективністю чи активністю лікарського засобу або системи доставки лікарських препаратів.
відповідність	Дотримання всіх вимог, пов'язаних з дослідженням, вимог належної клінічної практики (good clinical practice - GCP) та застосовних нормативних вимог.
COA/eCOA	Оцінювання клінічного результату/електронне оцінювання клінічного результату
CONSORT	Порадник зі складання звітів щодо рандомізованих досліджень в паралельних групах
CRP	Лікар з клінічних досліджень: Особа, відповідальна за медичне проведення дослідження. Обов'язки лікаря з клінічних досліджень може виконувати лікар, науковий співробітник з клінічних досліджень, лікар з безпеки лікарських препаратів, інший медичний працівник.
CRS	Науковий співробітник з клінічних досліджень
C-CASA	Колумбійський класифікаційний алгоритм оцінювання суїциду (Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment)
C-SSRS	Колумбійська шкала серйозності суїцидальних намірів (Columbia-Suicide Severity Rating Scale)
DMC	Комітет з моніторингу даних
DNA	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ECG	Електрокардіограма
EDC	Електронний збір даних
eCRF	Електронна форма звіту про справу
eDiary	Електронний щоденник (тобто, пристрій, із застосуванням якого пацієнт повідомляє про результати у електронній формі, на який посилаються як на електронний щоденник)
зарахування	Акт призначення пацієнта на лікування. Пацієнтами, які беруть участь у дослідженні, є ті, кому призначено лікування.
взяти участь	Пацієнтами, які беруть участь у дослідженні, є ті, хто підписує форму інформованої згоди безпосередньо або через своїх юридично прийнятних представників.
ERB	Комісія з питань етики
ET	Достроковий завершувальний візит
EU	Європейський Союз
FSH	Фолікулостимулювальний гормон
GAD-7	Шкала діагностики генералізованого тривожного розладу з 7 пунктів
GAD	Генералізований тривожний розлад
GCP	Належна клінічна практика
GLIMMIX	Узагальнена лінійна змішана модель

HIPAA	Закон про мобільність та підзвітність медичного страхування
IB	Брошура дослідника
ICF	Форма інформованої згоди
ICH	Міжнародна рада з гармонізації
ICHD	Міжнародна класифікація головного болю
IHS	Міжнародна асоціація головного болю
IQR	Міжквартильний розмах
Інформована згода	Процес, із застосуванням якого пацієнт або пацієнтка добровільно підтверджує свою готовність взяти участь у певному дослідженні, після того як його поінформували про всі аспекти дослідження, які мають значення для рішення пацієнта про участь. Інформована згода документується із застосуванням письмової, підписаної та датованої форми інформованої згоди.
Проміжний аналіз	Проміжний аналіз являє собою аналіз даних клінічних досліджень, розділених на досліджувані групи, який проводиться до створення/блокування бази даних остаточної звітності.
Експериментальний препарат	Фармацевтична форма активного інгредієнта або плацебо, які випробовується або використовується як еталон в клінічному випробуванні, включаючи препарати у продажу, які використовують або складають (вводять до складу композиції або упаковують) способом, відмінним від схваленої лікарської форми, або препарати у продажу, які використовують для несанкціонованого призначення або препарати у продажу, які використовуються для одержання додаткової інформації про схвалену лікарську форму.
IRB/IEC	Інституційна комісія з перевірки/Незалежний комітет з питань етики
ITT	Намір лікувати: Принцип, який стверджує, що ефект від політики лікування може бути найкраще оцінений шляхом оцінювання на основі наміру лікувати пацієнта (тобто запланована схема лікування), а не фактичного проведеного лікування. Це призводить до того, що за пацієнтом, віднесеним до досліджуваної групи, слід проводити лікарське спостереження, здійснювати оцінювання та піддавати аналізу як членів цієї групи, незалежно від їх сумісності із запланованим курсом лікування.
IWRS	Інтерактивна система веб-відповідей
LLT	Термін найнижчого рівня
LOCF	Метод останнього спостереження, перенесеного вперед
LSMeans	Прогнозовані граничні середні
MAOI	Інгібітор моноаміноксидази
MBS	Найбільш обтяжливий симптом
MDD	Великий депресивний розлад
MedDRA	Медичний словник з питань регуляторної діяльності
MIBS-4	Шкала оцінювання тягаря мігрені в інтеріктальний період з 4 пунктів
MSQ v2.1	Анкета з оцінювання якості життя пацієнтів з мігренню, версія 2.1

mITT	Модифікований намір лікувати
MMRM	Модель змішаних ефектів для повторних вимірювань
NIMH	Національний інститут психічного здоров'я
NRI	Інгібітор зворотного захоплення норепінефрину
NSAID	Нестероїдний протизапальний препарат
PGI-C	Загальне враження щодо зміни стану пацієнта
PGI-S	Загальне враження щодо стану пацієнта
PHQ-9	Опитувальник стану здоров'я пацієнта-9
PK/PD	фармакокінетика/фармакодинаміка
ePRO	Результати, що повідомляються пацієнтом у електронному вигляді
PROMIS-SF	Коротка форма інформаційної системи оцінювання результатів лікування, про які повідомляє пацієнт [v1.0 Порушення сну 4a]
QD	Один раз на добу
QTcF	Скоригований QT (формула Фредеріка)
RNA	Рибонуклеїнова кислота
SAE	Серйозне небажане явище
SAP	План статистичного аналізу
SAC	Центр статистичного аналізу
скрінінг	Акт визначення, чи відповідає людина мінімальним вимогам, щоб стати частиною групи потенційних кандидатів для участі у клінічному дослідженні.
SNRI	Інгібітор зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну
SP	Період дослідження
SSRI	Селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну
SUSARs	Підозрювані несподівані серйозні побічні реакції
TBL	Загальний білірубін
TCA	Трициклічний антидепресант
TENS	Черезшкірна електрична стимуляція нервів
TEAE	Небажане явище, що виникає під час терапії: Несприятливе медичне явище, яка виникає протягом визначеного періоду лікування, відсутнє перед лікуванням або яке погіршується відносно стану, який передував лікуванню, і якому не обов'язково слід мати причинно-наслідковий зв'язок із цим лікуванням
ULN	Верхня межа норми
US	Сполучені Штати Америки

ПОСИЛАННЯ

- 5 Bagley C.L., Rendas-Baum R., Maglente G.A., Yang M., Varon S.F., Lee J., Kosinski M. Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. Headache. 2012; 52(3):409-421.
- Berger A., Bloudek L.M., Varon S.F., Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. Pain Pract. 2012; 12(7):541-549.

- Blumenfeld A.M., Varon S.F., Wilcox T.K., Buse D.C., Kawata A.K., Manack A., Goadsby P.J., Lipton R.B. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011; 31(3):301-315.
- Blumenfeld A.M., Bloudek L.M., Becker W.J., Buse D.C., Varon S.F., Maglante G.A., Wilcox T.K., Kawata A.K., Lipton R.B. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the Second International Burden of Migraine Study (IBMS-II). *Headache*. 2013; 53(4):644-655.
- Bordini C.A., Mariano da Silva H., Garbelini R.P., Teixeira S.O., Speciali J.G. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *J Headache Pain*. 2005; 6(5):387-391.
- Breslau N., Schultz L., Lipton R., Peterson E., Welch K.M. Migraine headaches and suicide attempt. *Headache*. 2012; 52(5):723-731.
- Buse D.C., Bigal M.B., Rupnow M., Reed M., Serrano D., Lipton R. Development and validation of the Migraine Interictal Burden Scale (MIBS): A self-administered instrument for measuring the burden of migraine between attacks. *Neurology*. 2007; 68:A89.
- Buse D.C., Rupnow M.F., Lipton R.B. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(5):422-435.
- Busse M., Stromgren K., Thorngate L., Thomas K.A. Parents' responses to stress in the neonatal intensive care unit. *Crit Care Nurse*. 2013; 33(4):52-59.
- Buyse D.J., Yu L., Moul D.E., Germain A., Stover A., Dodds N.E., Johnston K.L., Shablesky-Cade M.A., Pilkonis P.A. Development and validation of patient-reported outcome measures for sleep disturbance and sleep-related impairments. *Sleep*. 2010; 33(6):781-792.
- [C-SSRS] The Columbia Lighthouse Project. The Columbia Protocol for Research. Columbia-Suicide Severity Rating Scale Scoring and Data Analysis Guide. Version 2.0. \Available at: <http://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/ScoringandDataAnalysisGuide-for-Clinical-Trials-1.pdf>. Accessed June 13, 2019.
- Cook K.F., Bamer A.M., Amtmann D., Molton I.R., Jensen M.P. Six patient-reported outcome measurement information system short form measures have negligible age- or diagnosis-related differential item functioning in individuals with disabilities. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012; 93(7): 1289-1291.
- D'Amico D., Solari A., Usai S., Santoro P., Bernardoni P., Frediani F., De Marco R., Massetto N., Bussone G.; Progetto Cefalee Lombardia Group. Improvement in quality of life and activity limitations in migraine patients after prophylaxis. A prospective longitudinal multicentre study. *Cephalalgia*. 2006; 26(6):691-696.
- Diamond S., Bigal M.E., Silberstein S., Loder E., Reed M., Lipton R.B. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2007; 47(3):355-363.
- Diggle P., Kenward M.G. Informative drop-out in longitudinal data analysis. *J Royal Statist Soc Series C: Appl Statist*. 1994; 43(1):49-93.
- [DSM-IV] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (text revision). Washington, DC, 2000.
- [DSM-V] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Arlington, VA, 2013.
- Durham P.L. CGRP-receptor antagonists--a fresh approach to migraine therapy? *N Engl J Med*. 2004;350(11):1073-1075.
- Edmeads J., Findlay H., Tugwell P., Pryse-Phillips W., Nelson R.F., Murray T.J. Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour, and medication use: a Canadian population survey. *Can J Neurol Sci*. 1993; 20(2): 131-137.
- Evers S., Afra J., Frese A., Goadsby P.J., Linde M., May A., Sandor P.S.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009; 16(9):968-981.
- Fenton B.W., Palmieri P., Diantonio G., Vongruenigen V. Application of Patient-Reported Outcomes Measurement Information System to chronic pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011; 18(2): 189-193.
- Ferrari M.D. The economic burden of migraine to society. *Pharmacoeconomics*. 1998; 13(6):667-676.
- Ford J.H., Jackson J., Milligan G., Cotton S., Ahl J., Aurora S.K. A real-world analysis of migraine: a cross-sectional study of disease burden and treatment patterns. *Headache*. 2017; 57(10):1532-1544.
- Fox A.W., Davis R.L. Migraine chronobiology. *Headache*. 1998; 38(6):436-441.

- [GBD] Global Burden of Disease 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100): 1211-1259.
- 5 Gil-Gouveia R., Oliveira A.G., Martins I.P. The impact of cognitive symptoms on migraine attack-related disability. *Cephalalgia*. 2016; 36(5):422-430.
- Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002; 346(4):257-270.
- Gonzalez J.M., Johnson F.R., Runken M.C., Poulos C.M. Evaluating migraineurs' preferences for
10 migraine treatment outcomes using a choice experiment. *Headache*. 2013; 53(10): 1635-1650.
- Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, MD: National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch. 1976; p. 217-222. Available at: <https://archive.org/details/ecdeuassessmentml933guyw>. Accessed June 10, 2019.
- Hawkins K., Wang S., Rupnow M.F. Indirect cost burden of migraine in the United States. *J Occup
15 Environ Med*. 2007; 49(4):368-374.
- HealthMeasures. PROMIS instrument development and validation: scientific standards, version 2.0. May 2013. Available at:
http://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/PROMISStandards_Vers2.0_Final.pdf.
Accessed July 12, 2019.
- 20 [HealthMeasures], PROMIS Sleep Disturbance (PROMIS-SD). Available at:
<http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis/measure-development-research/validation>. Accessed July 12, 2019.
- Hepp Z., Dodick D.W., Varon S.F., Gillard P., Hansen R.N., Devine E.B. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015; 35(6):478-
25 488.
- [IHS ICHD-3] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1):1-211.
- Jensen R.E., King-Kallimanis B.L., Sexton E., Reeve B.B., Moinpour C.M., Potosky A.L., Lobo T., Teresi J.A. Measurement properties of PROMIS sleep disturbance short forms in a large, ethnically
30 diverse cancer cohort. *Psychol Test Assess Model*. 2016; 58(2):353-370.
- Jhingran P., Davis S.M., LaVange L.M., Miller D.W., Helms R.W. MSQ: Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire. Further investigation of the factor structure. *Pharmacoeconomics*. 1998a; 13(6):707-717.
- Jhingran P., Osterhaus J.T., Miller D.W., Lee J.T., Kirchdoerfer L. Development and validation of
35 the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire. *Headache*. 1998b; 38(4):295-302.
- Kenward M.G., Roger J.H. Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. *Biometrics*. 1997; 53(3):983-997.
- Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001; 16(9):606-613.
- 40 Leonardi M., Raggi A., Ajovalasit D., Bussone G., D'Amico D. Functioning and disability in migraine. *Disabil Rehabil*. 2010; 32(Suppl 1):S23-S32.
- Linde M., Dahlof C. Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs-a nation-wide population-based survey in Sweden. *Cephalalgia*. 2004; 24(6):455- 465.
- Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M., Freitag F., Reed M.L., Stewart W.F.; AMPP Advisory Group.
45 Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68(5):343-349.
- Lipton R.B., Bigal M.E., Ashina S., Burstein R., Silberstein S., Reed M.L., Serrano D., Stewart W.F.; American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*. 2008; 63(2):148-158.
- 50 Loder E., Biondi D. General principles of migraine management: the changing role of prevention. *Headache*. 2005; 45(suppl 1): S33-S47.
- Loder E.W., Rizzoli P. Tolerance and loss of beneficial effect during migraine prophylaxis: clinical considerations. *Headache*. 2011; 51(8): 1336-1345.
- Mansfield C., Gebben D.J., Sutphin J., Tepper S.J., Schwedt T.J., Sapra S., Shah N. Patient
55 preferences for preventive migraine treatments: a discrete-choice experiment. *Headache*. 2019; 59(5):715-726.
- Martelletti P. The therapeutic armamentarium in migraine is quite elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11(2):175-177.
- Martin B.C., Pathak D.S., Sharfman M.I., Adelman J.U., Taylor F., Kwong W.J., Jhingran P.
60 Validity and reliability of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ Version 2.1).

Headache. 2000; 40(3):204-215.

Messali A., Sanderson J.C., Blumenfeld A.M., Goadsby P.J., Buse D.C., Varon S.F., Stokes M., Lipton R.B. Direct and indirect costs of chronic and episodic migraine in the United States: a web-based survey. Headache. 2016; 56(2):306-322.

5 Michel P., Dartigues J.F., Lindoulsi A., Henry P. Loss of productivity and quality of life in migraine sufferers among French workers: results from the GAZEL cohort. Headache. 1997; 37(2):71-78.

Mitsikostas D.D., Belesiotti I., Arvaniti C., Mitropoulou E., Deligianni C., Kasioti E., Constantinidis T., Dermitzakis M., Vikelis M.; Hellenic Headache Society. Patients' preferences for headache acute and preventive treatment. J Headache Pain. 2017; 18(1): 102.

10 [MRF] Migraine Research Foundation. Migraine Facts. 2017. Available at: <http://migraineresearchfoundation.org/about-migraine/migraine-facts/>. Accessed June 15, 2017.

Rapoport A. How to Choose a Preventive Medication for Migraine. American Headache Society Information for Health Care Professionals. 2018. Available at https://americanheadachesociety.org/wp-content/uploads/2018/05/Alan_Rapoport_-_Migraine_Prevention_Medications.pdf. Accessed July 12, 2019.

15 Sacco S., Kurth T.. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep. 2014; 16(9):524.

Seo J.G., Park S.P. Validation of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and PHQ-2 in patients with migraine. J Headache Pain. 2015a; 16:65.

20 Seo JG, Park SP. Validation of the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) and GAD-2 in patients with migraine. J Headache Pain. 2015b; 16:97.

Silberstein S.D., Holland S., Freitag F., Dodick D.W., Argoff C., Ashman E.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2012; 78(17): 1337-1345.

Silberstein S.D. Preventive migraine treatment. Continuum (Minneapolis Minn). 2015; 21(4 Headache):973-989.

30 Speciali J.G., Peres M., Bigal M.E. Migraine treatment and placebo effect. Expert Rev Neurother. 2010; 10(3):413-419.

Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B., Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. Arch Intern Med. 2006; 166(10): 1092-1097.

35 Stachler R.J., Schultz L.R., Nerenz D., Yaremchuk K.L. PROMIS evaluation for head and neck cancer patients: a comprehensive quality-of-life outcomes assessment tool. Laryngoscope. 2014; 124(6): 1368-1376.

Woldeamanuel Y.W., Cowan R.P. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. J Neurol Sci. 2017; 372:307-315.

40 Yu L., Buysse D.J., Germain A., Moul D.E., Stover A., Dodds N.E., Johnston K.L., Pilkonis P.A. Development of short forms from the PROMIS™ sleep disturbance and Sleep-Related Impairment item banks. Behav Sleep Med. 2011; 10(1):6-24.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

45 1. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль для застосування у профілактиці мігрени шляхом вечірнього введення перорально дози цієї сполуки або солі, яка становить 25-200 мг, протягом щонайменше п'яти діб поспіль.

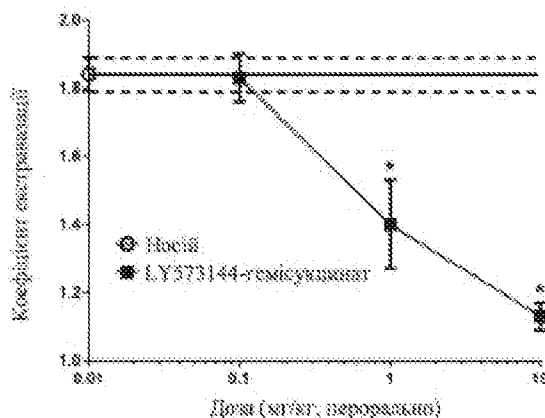
50 2. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 для застосування у профілактиці мігрени шляхом введення перорально дози цієї сполуки або солі, яка становить 25-200 мг, увечері протягом щонайменше тридцяти діб поспіль.

55 3. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-2, де мігрени є рефрактерними до двох або більше раніше застосовуваних схем терапії та/або профілактики одним лікарським засобом та/або терапії та/або профілактики двома лікарськими засобами.

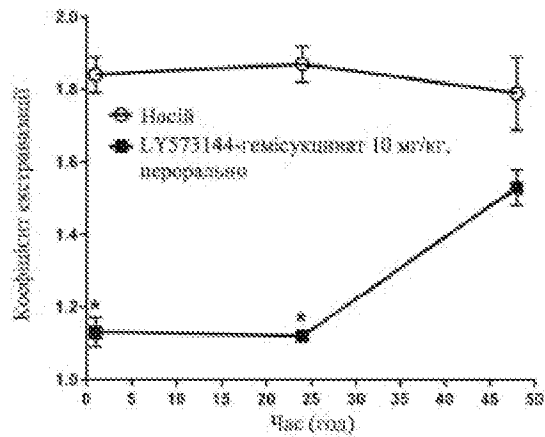
4. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-3, де доза становить 25 мг.

60 5. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-3, де доза становить 50 мг.

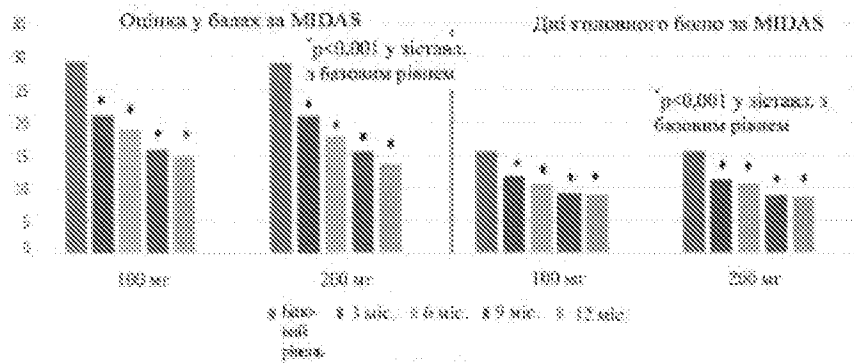
6. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-3, де доза становить 75 мг.
7. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-3, де доза становить 100 мг.
- 5 8. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-3, де доза становить 150 мг.
9. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-3, де доза становить 200 мг.
- 10 10. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль для застосування у профілактиці мігрені шляхом введення перорально дози цієї сполуки або солі, яка становить 25-200 мг, увечері кожний другий вечір на інтервалі з щонайменше десяти послідовних діб.
11. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 10 для застосування у профілактиці мігрені шляхом введення перорально дози цієї сполуки або солі, яка становить 25-200 мг, увечері кожний другий вечір на інтервалі з щонайменше тридцяти послідовних діб.
- 15 12. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 10-11, де мігрені є рефрактерними до двох або більше раніше застосовуваних схем терапії та/або профілактики одним лікарським засобом та/або терапії та/або профілактики двома лікарськими засобами.
- 20 13. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 10-12, де доза становить 25 мг.
14. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 10-12, де доза становить 50 мг.
- 25 15. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 10-12, де доза становить 75 мг.
16. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 10-12, де доза становить 100 мг.
17. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 10-12, де доза становить 150 мг.
- 30 18. 2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпіперидин-4-ілкарбоніл)-піридин-2-іл]-бензамід або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 10-12, де доза становить 200 мг.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3