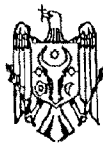




MD/EP 3846810 T2 2024.04.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3846810 (13) T2

(51) Int. Cl:A61K 31/444 (2006.01.01)
A61P 25/06 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0640	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 04/2024, 2024.04.30
(22) Data de depozit: 2019.09.03	(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 42/2023, 2023.10.18
(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19773583.0, 2019.09.03	(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 08/2021, 2021.08.31
(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3846810, 2021.07.14	
(31) Numărul cererii prioritare: 201862726585 P	
(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.09.04	
(33) Țara cererii prioritare: US	
(71) Solicitant: ELI LILLY AND COMPANY, US	
(72) Inventatori: CONLEY Robert Russell, US; DAVAR Gudarz, US; JOHNSON Kirk Willis, US	
(73) Titular: ELI LILLY AND COMPANY, US	
(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Dozare cronică nocturnă a lasmiditanului pentru prevenirea migrenei

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la utilizarea nocturnă cronică de lasmiditan pentru prevenirea migrenei, în special a migrenei rezistente la terapie care este definită în acest document ca migrenă refractară la două sau mai multe regimuri terapeutice anterioare de tratament sau de prevenire cu monoterapie și/sau terapie dublă.

Revendicări: 11

Figuri: 3

2

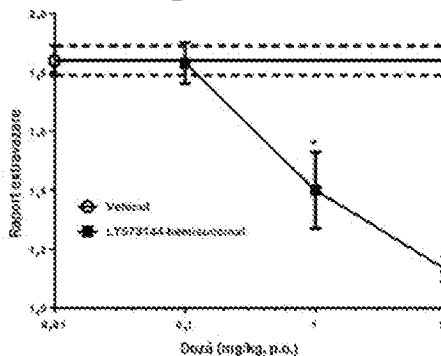


Figura 1

MD/EP 3846810 T2 2024.04.30

(54) Chronic nightly dosing of lasmiditan for migraine prevention**(57) Abstract:**

1
The present invention relates to chronic nightly use of lasmiditan for the prevention of migraine, particularly therapy resistant migraine which is defined herein as migraine refractory to two or more prior monotherapy and/or dual therapy treatment or

2
prevention regimens.
Claims: 11
Fig.: 3

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

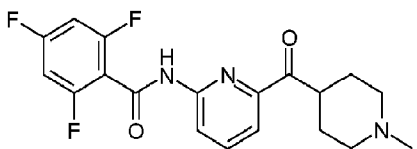
5 Prezentă invenție se referă la administrarea nocturnă de lasmiditan pentru a preveni migrena, în
special pentru a preveni migrena rezistentă la terapie care este definită aici ca migrenă refractară la două
sau mai multe regimuri anterioare de tratament sau prevenire a migrenei cu monoterapie și/sau dublă
terapie. Compozițiile pentru utilizare din prezenta invenție prevăd noi mijloace pentru a modifica starea
de boală a pacienților cu migrenă recurentă, și prin urmare reduc susceptibilitatea pacienților de a avea
10 migrene recurente. Astfel, compozițiile prezente pentru utilizare pentru modificarea bolii prin dozarea de
lasmiditan asigură mijloace orale sigure, tolerabile, eficiente și convenabile pentru a preveni migrenele, și
restabili funcționarea pacienților la o stare relativ fără boala migrenă. În cuprinsul divulgării, referirile la
metodele de tratament trebuie să fie interpretate ca referiri la compușii, compozițiile farmaceutice și
medicamentele din prezenta invenție pentru utilizare în acele metode.

15 Migrena este o boală neurologică serioasă, cronică, și invalidantă caracterizată prin atacuri de
dureri de cap moderate până la severe asociate cu alte simptome neplăcute. Atacurile de migrenă durează
de obicei de la 4 până la 72 ore dacă sunt netratate sau tratate fără succes. Oamenii cu migrenă pot
de obicei a avea o aură înainte de debutul durerii lor de cap, și atacurile pot fi agravate de către o
activitate fizică minoră. În plus, oamenii cu migrenă au rate mai mari de depresie comorbidă pe parcursul
vieții, anxietate, atacuri de panică, dereglări de somn, sindroame de durere cronică, și încercări de suicid,
20 și sunt la risc mai ridicat pentru accident vascular cerebral ischemic și alte boli cardiovasculare.
Prevalența migrenei în Statele Unite și Europa de Vest variază de la 11% până la 12%, cu rate mai
ridicate printre femei (16% până la 18%) decât la bărbați (6% până la 7%). Boala este în special comună
printre indivizii cu vârste între 25 și 55 ani, și sarcina este considerabilă atât pentru pacienți cât și pentru
societate. Persoanele cu migrenă raportează că durerea este cel mai intens și invalidant simptom în timpul
25 unui atac, în timp ce alte simptome împovărătoare includ fotofobia, fonofobia, greața, și vomitarea.
Dintre cei cu atacuri frecvente de migrenă, 78% au raportat că nu sunt în totalitate eficienți la locurile lor
de muncă, cu 15 zile de productivitate scăzută la locul de muncă sau la școală într-o perioadă de 3 luni.
Cercetarea indică faptul că aproximativ 90% din persoanele cu migrenă au o capacitate redusă de
funcționare, și aproximativ 33% necesită repaus la pat în timpul atacurilor de migrenă. Migrena a fost
30 raportată ca fiind a doua cea mai ridicată cauză a anilor pierduți din cauza dizabilității, interferând
semnificativ cu responsabilitățile ocupaționale, educaționale, gospodărești, familiale, și sociale.

Opțiunile de tratament disponibile pentru migrenă au rate nesatisfăcătoare de eficacitate,
tolerabilitate și aderență la pacienți. În studiul Global Burden of Disease din 2013, migrena a acumulat
peste jumătate din toți anii pierduți din cauza dizabilităților care au fost atribuite tulburărilor neurologice
35 (New strategies for treatment and prevention of primary headache disorders, N. M. Schuster & A. M.
Rapoport, Nature Reviews Neurology (2016) 12, 635-650). În timp ce pacienții cu atacuri de migrenă
relativ nefrecvente (de exemplu, care apar o dată sau de două ori lunar) își gestionează în general atacurile
lor individuale prin luarea medicației pentru tratamentul acut numai când este necesar, pacienții cu atacuri
de migrenă mai frecvente sunt adesea tratați cu medicamente preventive. Patru medicamente orale
40 aprobate sunt în prezent disponibile pentru prevenirea migrenei în SUA: propranolol, timolol, divalproex
de sodiu, și topiramat. În ciuda disponibilității câtorva opțiuni orale pentru tratamentul preventiv, mulți
pacienți au un răspuns slab sau probleme de tolerabilitate, și o analiză a persoanelor care iau o medicație
orală preventivă pentru migrenă a prezentat o aderență slabă cu numai 26% până la 29% rămânând la
medicament la 6 luni, și 17% până la 20% au rămas la medicament la 12 luni. Prin urmare, rămâne o
45 necesitate substanțială pentru agenți alternativi administrați oral eficienți și bine tolerați care pot reduce
frecvența migrenei și îmbunătăți funcționarea pacientului.

Goadsby PJ, și colab. „Migraine-current understanding and treatment” N Engl J Med.
2002;346(4):257-270 revizuieste o anumită înțelegere a epidemiologiei, patofiziologiei, și tratamentului
migrenei.

50 Lasmiditan este un agonist selectiv și extrem de puternic al receptorului 5-HT_{1F} care este în
dezvoltare pentru tratamentul acut la cerere al migrenei (vezi de exemplu Rubio-Beltrán și colab.,
Pharmacol Ther 2018;186:88-97, și Lasmiditan for the Treatment of Migraine, Capi, M. și colab., Expert
Opinion Investigational Drugs, (2017), vol. 26, nr. 2, 227-234). Lasmiditanul (COL 144, LY 573144,
registru CAS nr. 439239-90-4) poate fi descris chimic ca 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-
55 ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă și poate fi reprezentat structural după cum urmează:



Înainte de studiile de dezvoltare clinică a lasmiditanului au fost utilizate regimuri de tratament acute la cerere pentru atenuarea durerilor și simptomelor cauzate de migrenă și tratarea migrenei. Vezi de exemplu, *Studiile de fază 3 (SAMURAI, SPARTAN) de lasmiditan în comparație cu placebo pentru tratamentul acut al migrenei* (S50,008), Linda A. Wietecha, Bernice Kuca, Josephine Asafu-Adjei, Sheena K. Aurora, *Neurology* aprilie 2018, 90 (supliment 15) S50,008; unde autorii au raportat că la 2 ore după prima doză, o proporție semnificativ mai mare de pacienți ($p < 0,001$) nu au avut dureri de cap (lasmiditan 200 mg: SAMURAI 32,2%, SPARTAN 38,8%; placebo: SAMURAI 15,3%, SPARTAN 21,3%) și fără cel mai deranjant simptom (MBS) (lasmiditan 200 mg: SAMURAI 40,7%, SPARTAN 48,7%; placebo: SAMURAI 29,5%, SPARTAN 33,5%) cu lasmiditan 200 mg comparativ cu placebo. Pentru ambele obiective, semnificația a fost de asemenea observată pentru celelalte grupuri de dozare cu lasmiditan (100 mg, 50 mg) în comparație cu placebo. Cele mai frecvent raportate TEAE-uri cu lasmiditan ($\geq 2\%$ și mai mare decât cu placebo) după prima doză au fost amețală, parestezie, somnolență, oboseală, greață, și letargie, și majoritatea evenimentelor au fost ușoare până la moderate în severitate. Din această analiză, autorii au concluzionat că obiectivele primare și secundare cheie au fost îndeplinite și rezultatele în ceea ce privește siguranța au fost consistente de-a lungul celor două studii de fază 3. Astfel, utilizarea acută la cerere de lasmiditan furnizează un tratament eficient pentru o populație substanțială de pacienți cu migrenă, totuși unii pacienți pot continua să aibă atacuri și metodele îmbunătățite pentru tratarea și/sau prevenirea acestor atacuri reprezintă un scop terapeutic important.

Gestionarea pacienților cu migrenă este adesea nesatisfăcătoare deoarece terapiile acute și preventive disponibile sunt fie ineficiente sau fie slab tolerate. Tratamentul acut al atacurilor de migrenă a fost limitat la utilizarea de analgezice, combinații de analgezice cu cafeină, ergotamină, și triptan. În ciuda disponibilității anumitor medicații preventive pentru migrenă, mulți pacienți nu răspund la aceste tratamente sau sunt incapabili să le tolereze. (Pentru o descriere a unor astfel de agenți vezi de exemplu *New Therapeutic Approaches for the Prevention and Treatment of Migraine*, Diener, H.C. și colab., (2015) *Lancet Neurology*, 14:1010-22). În țări cum ar fi Statele Unite, Germania, Franța, și Japonia, aproximativ 43% din pacienți s-au confruntat cu un eșec al medicației lor preventive sau au schimbat tratamentele. Dintre pacienții cu migrenă episodică sau cronică care sunt supuși la un tratament oral preventiv, efectele secundare și o lipsă a eficacității sunt cele mai comune motive pentru întreruperea tratamentului acestora. Tratamentele anterioare pentru migrenă pot lăsa un număr semnificativ de pacienți fără tratamentul adecvat. De exemplu, până la 40% din atacurile de migrenă, ~30% din pacienți, nu reușesc să răspundă la un anumit triptan, din cauza problemelor de eficacitate suboptimă sau de tolerabilitate (vezi Dodick DW. *Headache*. 2005;45:156-162, și Tepper DE. *Headache*. 2013(53)577-578). Datorită efectelor lor vasoconstrictoare, aceste medicații pot avea contraindicații, avertizări, și precauții pentru pacienții cu factori de risc și boli cardiovasculare (vezi Alwhaibi M, și colab. *Pain Res Treat*. 2016; 2016:8538101, și Gilmore B, Michael M. *Am Fam Physician*. 2011(83)271-280). Astfel, pentru prevenirea și/sau tratamentul anterior al migrenei cu monoterapie sau terapie dublă, o fracțiune substanțială a pacienților poate să nu reușească să obțină o ameliorare a durerii de cap și/sau lipsa durerii ca răspuns la terapia de tratament sau de prevenție. În plus, unii pacienți, la care se face referire în acest document ca pacienți cu migrenă rezistentă la terapie, nu vor reuși să gestioneze cu succes atacurile lor de migrenă și vor suferi de migrene care sunt refractare la două sau mai multe regimuri terapeutice anterioare de tratament sau de prevenire a migrenei cu monoterapie și/sau terapie dublă. Acești pacienți cu migrenă controlați inadecvat, pot avea un număr de zile cu migrenă pe lună care continuă să fie semnificativ invalidant.

Există o necesitate pentru mai multe și diferite terapii care pot dovedi că sunt eficiente în prevenirea migrenei, și/sau reducerea susceptibilității pacienților la migrenă, și în particular pentru prevenirea migrenelor rezistente la terapie. Terapia rezistentă la migrenă este definită aici ca migrenă refractară la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau de prevenire cu monoterapie și/sau terapie dublă. Astfel, există o necesitate pentru noi opțiuni de prevenire pentru pacienții care suferă de atacuri de migrenă și care au eșuat anterior cu medicațiile de prevenire a migrenei. Următoarea descriere face distincție între „invenție” și obiectul „divulgat aici”. Cel din urmă nu definește invenția revendicată ca atare, dar este util pentru înțelegerea modului de practicare al invenției.

Divulgare (adică nerevendicată ca atare):

Sunt divulgate aici administrarea cronică nocturnă de lasmiditan și metode de prevenire a migrenei. Administrarea cronică nocturnă de lasmiditan reprezintă o abordare inovativă pentru prevenirea

migrenei prin țintirea selectivă a 5-HT_{1F} cu administrarea nocturnă pe termen ținută să coincidă cu orele de somn ale pacienților. În plus, este divulgată aici utilizarea administrării nocturne cronice de lasmiditan pentru reducerea susceptibilității pacienților la migrenă. În plus, sunt divulgate aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan și metode de prevenire a migrenei rezistente la terapie, care este definită
5 aici ca migrenă refractară la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament sau prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă.

Studiile preclinice cum ar fi cele descrise în Exemplul 1 sugerează că utilizarea lasmiditanului poate induce o îmbunătățire surprinzător de persistentă a stării disfuncționale a sistemului nervos trigeminal. În mod similar, studiile clinice de fază III cum ar fi cele descrise în Exemplul 2 furnizează
10 dovada surprinzătoare și neașteptată că îmbunătățirea susceptibilității pacienților cu migrenă la atacurile de migrenă se poate acumula în timp cu perioade extinse de utilizare a lasmiditanului la cerere. Aceste studii au condus la conceptul că administrarea nocturnă cronică de lasmiditan va furniza un mijloc îmbunătățit de a reduce susceptibilitatea pacienților cu migrenă la migrenă, și/sau a preveni migrenele pacienților într-o manieră avantajoasă clinic. Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de
15 lasmiditan astfel încât pacientul cu migrenă va avea 8 ore, și mai preferabil 12 ore, între momentul administrării și următoarea fereastră de timp în care pacientul va dori să conducă un automobil sau să se angajeze în activități comparabile. Acest regim este avantajos deoarece tratamentul cu lasmiditan poate fi asociat cu amețea ușoară până la moderată, parestezie, somnolență, oboseală, greață, și letargie, și ca rezultat, pacienții ar putea să evite condusul pe anumite intervale de timp după administrare. În plus, este
20 divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan astfel încât pacientul cu migrenă va fi în plus capabil să utilizeze fie doze mai scăzute sau fie mai ridicate de lasmiditan, astfel încât prevenirea eficientă să fie obținută pentru pacientul individual. Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan, preferabil utilizând o doză totală per administrare de la 25 mg până la 200 mg pe noapte.

Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan pentru reducerea
25 susceptibilității pacienților cu migrenă, și/sau prevenirea migrenei, și în particular pentru prevenirea migrenei rezistente la terapie. Metodele de administrare nocturnă cronică de lasmiditan pentru reducerea susceptibilității pacienților cu migrenă, și/sau prevenirea migrenei, și în particular pentru prevenirea migrenelor rezistente la terapie, utilizează anumite doze și regimuri de dozare pentru administrarea de lasmiditan care sunt descrise mai jos.

Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan pentru reducerea
30 susceptibilității pacienților cu migrenă, și/sau prevenirea migrenei, și în particular pentru prevenirea migrenelor rezistente la terapie, cuprinzând administrarea unei doze nocturne totale de 25-200 mg de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cum ar fi sarea hemisuccinat, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan pentru reducerea
35 susceptibilității pacienților cu migrenă, și/sau prevenirea migrenei, și în particular pentru prevenirea migrenelor rezistente la terapie, cuprinzând administrarea unei doze nocturne totale de 25 mg de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cum ar fi sarea hemisuccinat, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan pentru reducerea
40 susceptibilității pacienților cu migrenă, și/sau prevenirea migrenei, și în particular pentru prevenirea migrenelor rezistente la terapie, cuprinzând administrarea unei doze nocturne totale de 50 mg de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cum ar fi sarea hemisuccinat, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan pentru reducerea
45 susceptibilității pacienților cu migrenă, și/sau prevenirea migrenei, și în particular pentru prevenirea migrenelor rezistente la terapie, cuprinzând administrarea unei doze nocturne totale de 75 mg de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cum ar fi sarea hemisuccinat, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan pentru reducerea
50 susceptibilității pacienților cu migrenă, și/sau prevenirea migrenei, și în particular pentru prevenirea migrenelor rezistente la terapie, cuprinzând administrarea unei doze nocturne totale de 100 mg de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cum ar fi sarea hemisuccinat, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan pentru reducerea
55 susceptibilității pacienților cu migrenă, și/sau prevenirea migrenei, și în particular pentru prevenirea migrenelor rezistente la terapie, cuprinzând administrarea unei doze nocturne totale de 150 mg de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cum ar fi sarea hemisuccinat, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan pentru reducerea susceptibilității pacienților cu migrenă, și/sau prevenirea migrenei, și în particular pentru prevenirea migrenelor rezistente la terapie, cuprinzând administrarea unei doze nocturne totale de 200 mg de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cum ar fi sarea hemisuccinat, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

Este divulgat aici compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în prevenirea migrenei în care compusul, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, sunt administrate nocturn cronic. Este divulgat aici compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în prevenirea migrenei în care compusul, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, sunt administrate nocturn cronic, timp de cel puțin cinci nopți consecutive. Este divulgat aici compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în prevenirea migrenei în care compusul, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, sunt administrate nocturn cronic, timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive. Este divulgat aici compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în prevenirea migrenei în care compusul, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, sunt administrate nocturn cronic, în fiecare altă noapte timp de cel puțin zece nopți consecutive. Este divulgat aici compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în prevenirea migrenei în care compusul, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, sunt administrate nocturn cronic, în fiecare altă noapte timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive. Este divulgat aici compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în prevenirea migrenei în care compusul, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, sunt administrate nocturn cronic, în care migrenele pacienților au fost refractare la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă. O utilizare în conformitate cu oricare dintre divulgările de mai sus, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de la 25 mg până la 200 mg. O utilizare în conformitate cu oricare dintre divulgările de mai sus, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 25 mg. O utilizare în conformitate cu oricare dintre divulgările de mai sus, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 50 mg. O utilizare în conformitate cu oricare dintre divulgările de mai sus, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 75 mg. O utilizare în conformitate cu oricare dintre divulgările de mai sus, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 100 mg. O utilizare în conformitate cu oricare dintre divulgările de mai sus, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 150 mg. O utilizare în conformitate cu oricare dintre divulgările de mai sus, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 200 mg.

Este divulgat aici compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în prevenirea migrenei, în care compusul, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, sunt administrate nocturn oral într-o doză de 25-200 mg per doză.

Invenția:

Prezenta invenție furnizează compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în prevenirea migrenei, în care compusul, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sunt administrate nocturn oral într-o doză de 25-200 mg per doză timp de cel puțin cinci nopți consecutive. Prezenta invenție furnizează compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în prevenirea migrenei, în care compusul, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sunt administrate nocturn oral într-o doză de 25-200 mg per doză timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive. Prezenta invenție furnizează compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în prevenirea migrenei, în care compusul, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sunt administrate nocturn oral într-o doză de 25-200 mg per doză în fiecare altă noapte timp de cel puțin zece nopți consecutive. Prezenta invenție furnizează compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-

ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în prevenirea migrenei, în care compusul, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sunt administrate nocturn oral într-o doză de 25-200 mg per doză în fiecare altă noapte timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive. Prezenta invenție furnizează compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în conformitate cu realizările din prezenta invenție, în care migrenele pacienților au fost refractare la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament sau prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă. Prezenta invenție furnizează compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în conformitate cu realizările din prezenta invenție, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt administrate la o doză de 25 mg. Prezenta invenție furnizează compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în conformitate cu realizările din prezenta invenție, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt administrate la o doză de 50 mg. Prezenta invenție furnizează compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în conformitate cu realizările din prezenta invenție, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt administrate la o doză de 75 mg. Prezenta invenție furnizează compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în conformitate cu realizările din prezenta invenție, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt administrate la o doză de 100 mg. Prezenta invenție furnizează compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în conformitate cu realizările din prezenta invenție, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt administrate la o doză de 150 mg. Prezenta invenție furnizează compusul 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în conformitate cu realizările din prezenta invenție, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt administrate la o doză de 200 mg.

Continuarea divulgării (adică nerevendicată ca atare):

Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan, cuprinzând administrarea unei compoziții farmaceutice de lasmiditan, în care respectiva compoziție este pentru administrare orală și cantitatea de lasmiditan sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este de la aproximativ 25 mg până la aproximativ 200 mg per doză. Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică a unei compoziții farmaceutice de lasmiditan, în care respectiva compoziție este pentru administrare bucală, sublinguală, nazală/intranasală, transdermală, subcutanată, injectabilă, intravenoasă, sau intramusculară și cantitatea de lasmiditan sau de sare acceptabilă farmaceutic a acestuia administrată este de la aproximativ 25 până la aproximativ 200 mg per doză. Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan cuprinzând administrarea unei compoziții farmaceutice de lasmiditan, în care respectiva compoziție este pentru administrare orală și cantitatea de lasmiditan sau de sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este de la aproximativ 25 mg până la aproximativ 100 mg per doză. Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan cuprinzând administrarea unei compoziții farmaceutice de lasmiditan, în care cantitatea de lasmiditan este de 25 mg per doză. Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan cuprinzând administrarea unei compoziții farmaceutice de lasmiditan, în care cantitatea de lasmiditan este de 50 mg per doză. Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan cuprinzând administrarea unei compoziții farmaceutice de lasmiditan, în care cantitatea de lasmiditan este de 75 mg per doză. Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan cuprinzând administrarea unei compoziții farmaceutice de lasmiditan, în care cantitatea de lasmiditan este de 100 mg per doză. Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan cuprinzând administrarea unei compoziții farmaceutice de lasmiditan, în care cantitatea de lasmiditan este de 150 mg per doză. Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică de lasmiditan cuprinzând administrarea unei compoziții farmaceutice de lasmiditan, în care cantitatea de lasmiditan este de 200 mg per doză.

Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică a unei compoziții farmaceutice de lasmiditan în care compoziția cuprinde sarea hemisuccinat a lasmiditanului. Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică a unei compoziții farmaceutice de lasmiditan în care compoziția cuprinde sarea hemisuccinat a lasmiditanului și cantitatea administrată este de 25 mg per doză. Este divulgată aici administrarea nocturnă cronică a unei compoziții farmaceutice de lasmiditan în care compoziția cuprinde

Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 25-200 mg per doză orală de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia. Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 25 mg per doză orală de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia. Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 50 mg per doză orală de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia. Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 75 mg per doză orală de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia. Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 100 mg per doză orală de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia. Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 150 mg per doză orală de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia. Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 200 mg per doză orală de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 25-200 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic. Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 25 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic. Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 50 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic. Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 75 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic. Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 100 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic. Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 150 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic. Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 200 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

Este divulgată aici o metodă pentru utilizarea nocturnă cronică de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în prevenirea migrenei la un pacient. Este divulgată aici o metodă pentru utilizarea nocturnă cronică de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în prevenirea migrenei la un pacient, timp de cel puțin cinci nopți consecutive. Este divulgată aici o metodă pentru utilizarea nocturnă cronică de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în prevenirea migrenei la un pacient, timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive. Este divulgată aici o metodă pentru utilizarea nocturnă cronică de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în fiecare altă noapte în prevenirea migrenei la un pacient, timp de cel puțin zece nopți. Este divulgată aici o metodă pentru utilizarea nocturnă cronică de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în fiecare altă noapte în prevenirea migrenei la un pacient, timp de cel puțin treizeci de nopți. Este divulgată aici o metodă pentru utilizarea nocturnă cronică de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în prevenirea migrenei la un pacient, în care migrenele pacienților au fost refractare la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă. Este divulgată aici o metodă din oricare dintre realizările precedente, în care 2,4,6-

trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de la 25 mg până la 200 mg. Este divulgată aici o metodă din oricare dintre realizările precedente, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 25 mg. Este divulgată aici o metodă din oricare dintre realizările precedente, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 50 mg. Este divulgată aici o metodă din oricare dintre realizările precedente, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 75 mg. Este divulgată aici o metodă din oricare dintre realizările precedente, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 100 mg. Este divulgată aici o metodă din oricare dintre realizările precedente, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 150 mg. Este divulgată aici o metodă din oricare dintre realizările precedente, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 200 mg.

Este divulgată o metodă pentru utilizarea nocturnă cronică de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în prevenirea unui grup de dureri de cap la un pacient. Prezenta invenție furnizează o metodă pentru utilizarea nocturnă cronică de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în prevenirea unui grup de dureri de cap la un pacient, timp de cel puțin cinci nopți consecutive. Este divulgată aici o metodă pentru utilizarea nocturnă cronică de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în prevenirea unui grup de dureri de cap la un pacient, timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive. Este divulgată aici o metodă pentru utilizarea cronică de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în fiecare altă noapte în prevenirea unui grup de dureri de cap la un pacient, timp de cel puțin zece nopți. Este divulgată aici o metodă pentru utilizarea cronică de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în fiecare altă noapte în prevenirea unui grup de dureri de cap la un pacient, timp de cel puțin treizeci de nopți. Este divulgată aici o metodă pentru utilizarea nocturnă cronică de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în prevenirea unui grup de dureri de cap la un pacient, în care migrenele pacienților au fost refractare la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă. Este divulgată aici o metodă conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 6, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de la 25 mg până la 200 mg. Este divulgată aici o metodă din oricare dintre divulgările precedente, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 25 mg. Este divulgată aici o metodă din oricare dintre divulgările precedente, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 50 mg. Este divulgată aici o metodă din oricare dintre divulgările precedente, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 75 mg. Este divulgată aici o metodă din oricare dintre divulgările precedente, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 100 mg. Este divulgată aici o metodă din oricare dintre divulgările precedente, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 150 mg. Este divulgată aici o metodă din oricare dintre divulgările precedente, în care 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt administrate la o doză de 200 mg.

Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 25-200 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, pentru cel puțin cinci nopți consecutive.

Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 25 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, timp de cel puțin cinci nopți consecutive.

Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 50 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, timp de cel puțin cinci nopți consecutive.

5 Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 75 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, timp de cel puțin cinci nopți consecutive.

10 Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 100 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, timp de cel puțin cinci nopți consecutive.

15 Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 150 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, timp de cel puțin cinci nopți consecutive.

20 Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 200 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, timp de cel puțin cinci nopți consecutive.

Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 25-200 mg per doză orală de lasmiditan, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive.

25 Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 25 mg per doză orală de lasmiditan, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive.

30 Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 50 mg per doză orală de lasmiditan, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive.

35 Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 75 mg per doză orală de lasmiditan, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive.

40 Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 100 mg per doză orală de lasmiditan, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive.

Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 150 mg per doză orală de lasmiditan, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive.

45 Este divulgată aici o metodă pentru prevenirea migrenei, la un pacient care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea nocturnă la pacient a 200 mg per doză orală de lasmiditan, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive.

50 În timp ce mulți pacienți vor fi capabili să gestioneze cu succes episoadele de migrenă prin tratamentul cu lasmiditan la cerere, o populație a pacienților poate să nu reușească să gestioneze cu succes atacurile lor de migrenă cu acest tratament. În mod similar, mulți pacienți pot fi capabili să prevină migrenele lor cu un antagonist CGRP sau cu o altă monoterapie pentru prevenire. Încă, pentru o populație semnificativă, nici una dintre aceste abordări nu va preveni sau gestiona suficient boala lor, migrena, și acești pacienți pot avea un număr de zile de migrenă pe lună care continuă să-i dezactiveze semnificativ.

55 În plus, unii pacienți, la care se face referire în acest document ca pacienți cu migrenă rezistentă la terapie, nu vor reuși să prevină sau să gestioneze cu succes atacurile lor de migrenă, și vor suferi de migrene care sunt refractare la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă.

Cum s-a definit aici, pacienții cu migrenă rezistentă la terapie vor fi cei care continuă să sufere de 3 sau mai multe zile de migrenă pe lună în ciuda a două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă. Așa cum s-a utilizat în acest document, două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă înseamnă încercări anterioare de tratament nesatisfăcătoare cu o monoterapie sau cu terapie dublă sau cu un regim de prevenire, regimurile de tratament putând include triptani, ergotamine, medicamente antiinflamatorii nonsteroidiene (NSAID-uri), analgezice nonnarcotice, medicații pentru presiunea sanguină, anticonvulsive, antidepresive, antagoniști de serotonină, toxină onabotulină, și cafeină, fie singuri sau fie doi astfel de agenți în combinație. Medicațiile utilizate pentru a preveni atacurile de migrenă pot include în general beta-blocanți (de exemplu propranolol, atenolol, metoprolol, nadolol, și timolol), blocanți ai canalelor de calciu (de exemplu verapamil, diltiazem, nimodipină), antidepresive triciclice (de exemplu amitriptilină, nortriptilină, imipramină), inhibitori selectivi ai reabsorbției de serotonină (de exemplu fluoxetină, paroxetin, și sertralină), anticonvulsive (de exemplu divalproex de sodiu, gabapentină, și topiramă), antagoniști de serotonină (de exemplu metisergidă și metilergonovină), și alte tratamente care includ săruri de magneziu (de exemplu oxid de magneziu, clorură de magneziu cu eliberare lentă, și diglicinat de magneziu), vitamine (de exemplu riboflavin), și plante medicinale (de exemplu Mig-99 și petazite). Alternativ, clasa de medicamente utilizate în mod obișnuit pentru a preveni atacurile de migrenă poate consta din antagoniști de anticorpi sau molecule mici la CGRP. Astfel de antagoniști CGRP cunoscuți specialistului calificat includ de exemplu eptinesumab (ALD403), fremanezumab (TEV-48125), erenumab (AMG334), ubrogepant (MK-1602), MK-8031 (atogepant), olcegepant, sau rimegepant (BHV-3000; BMS-927711) (vezi de exemplu New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders, N. M. Schuster & A. M. Rapoport, *Natură Reviews Neurology* (2016) 12, 635-650).

Cum s-a definit aici, pacienții cu migrenă rezistentă la terapie vor include pacienții cu „migrenă refractară”. Așa cum s-a utilizat în acest document migrena refractară include dar nu este limitată la, migrena refractară cronică și/sau migrena refractară episodică. Mijloacele de identificare a pacienților cu migrenă refractară sunt cunoscute specialistului calificat. De exemplu, migrena refractară cronică este recunoscută de către specialistul calificat, cum s-a ilustrat în criteriile propuse pentru această afecțiune furnizate de Federația Europeană a Cefaleei (EHF) (*Vezi* Comitetul de Clasificare al Cefaleei al Societății Internaționale de Cefalee (IHS). Clasificarea Internațională a Tulburărilor de Cefalee, ediția a 3-a). EHF recomandă ca migrena refractară cronică să fie definită ca migrenă cronică beta ICHD-3 fără utilizarea excesivă de medicamente la pacienții care nu au reușit să răspundă la tratamentul cu cel puțin trei medicații preventive la doze adecvate, fiecare cu studii de cel puțin 3 luni. Criteriile propuse pot fi descrise pe scurt după cum urmează: A. migrenă cronică beta ICHD-3, fără utilizare excesivă de medicamente; B. medicații profilactice pentru migrenă în doze adecvate utilizate timp de cel puțin 3 luni fiecare; C. contraindicații pentru, sau nici un efect al medicației preventive cu cel puțin trei medicamente din următoarele clase: beta blocanți (propranolol până la 240 mg zilnic, metoprolol până la 200 mg zilnic, atenolol până la 100 mg zilnic, bisoprolol până la 10 mg zilnic), anticonvulsive (acid valproat până la 1,5 g zilnic, topiramă până la 200 mg zilnic), triciclice (amitriptilină până la 150 mg zilnic), sau altele (flunarizină până la 10 mg zilnic, candesartan până la 16mg zilnic, onabotulinumtoxin A (155-195 U în conformitate cu protocolul PREEMPT), și D. Tratament adecvat al comorbidităților psihiatrice sau al altor comorbidități de către o echipă multidisciplinară, dacă este disponibil.

O tentativă nesatisfăcătoare de tratament este una în care pacientul concluzionează după un curs complet de terapie că simptomele lui nu au fost ameliorate într-o asemenea măsură încât să fie evitată dizabilitatea. Preferabil, metodele divulgate aici furnizează prevenirea dizabilității migrenei astfel încât după un regim de administrare nocturnă cronică de lasmiditan pacientul cu migrenă este fără dizabilitate clinică semnificativă în care pacientul nu raportează atacuri de migrenă și dizabilitatea completă asociată, sau nevoia de repaus la pat, sau interferență marcată cu activitățile zilnice. Mai preferabil, metodele divulgate aici previn dizabilitatea migrenei astfel încât după regimul de administrare nocturnă cronică de lasmiditan, pacientul cu migrenă nu are interferențe ușoare. Mai preferabil metodele divulgate aici previn dizabilitatea migrenei astfel încât după un regim de administrare nocturnă cronică de lasmiditan, pacientul cu migrenă nu este dezactivat deloc. Măsurările de dizabilitate pentru migrenă sunt bine cunoscute specialistului calificat, cum ar fi Evaluarea Dizabilității Migrenei, unde un scor total ≥ 11 poate reprezenta o dizabilitate asociată cu cefaleea moderată până la severă. O Evaluare a Dizabilității Migrenei de 10 sau mai mică, sau o evaluare echivalentă pe baza măsurătorilor cunoscute specialistului calificat, reprezintă evitarea dizabilității. Preferabil, metodele divulgate aici previn dizabilitatea migrenei astfel încât pacienții raportează un scor total al Evaluării Dizabilității Migrenei de 10 sau mai mic. Preferabil, o Evaluare a Dizabilității Migrenei sau o evaluare echivalentă pe bază măsurătorilor cunoscute specialistului calificat nu va demonstra nici o dizabilitate clinică.

Pacienții rezistenți la terapie trebuie încă să obțină o libertate substanțială față de migrena recurentă, și astfel reprezintă o necesitate critică nesatisfăcută. Eșecul acestor pacienți cu migrena rezistentă la terapie de a obține o ameliorare adecvată din multiple regimuri anterioare de tratament demonstrează că boala lor este în special dificil de tratat, și eficacitatea la această populație reprezintă un rezultat surprinzător și superior. Prezenta invenție apare din observațiile preclinice și clinice surprinzătoare și neașteptate care furnizează dovada că lasmiditanul are efecte persistente și relativ de lungă durată, efecte care par să persiste după ce compusul nu mai este prezent la niveluri de acțiune farmacologică acută. Astfel, aceste observații au condus la conceptul de dozare nocturnă cronică a lasmiditanului pentru reducerea susceptibilității la migrenă. Prezentele metode furnizează noi mijloace pentru modificarea potențială a stării de boală a pacienților cu migrenă recurentă, reducând prin urmare susceptibilitatea pacienților de a avea migrene recurente. Aceste metode pot fi în special utile în modificare stării de boală a pacienților cu migrenă recurentă care au fost refractari la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă, reprezentând astfel o importantă necesitate medicală nesatisfăcută. Mai special, există o necesitate nesatisfăcută pentru regimuri alternative de a furniza mijloace orale sigure, tolerabile, eficiente și convenabile pentru a preveni migrenele, și a restabili funcționarea pacienților la o stare relativ lipsită de boala migrenă.

Sunt furnizate aici noi metode pentru administrarea nocturnă cronică de lasmiditan pentru a preveni migrena, și migrena rezistentă la terapie. Se crede că acea administrare nocturnă cronică de lasmiditan va fi superioară tratamentului la cerere și furnizează noi mijloace pentru a modifica starea de boală a pacienților cu migrenă recurentă, și prin urmare reduce susceptibilitatea pacienților de a avea migrene recurente. Se crede că rezultatele farmacologice ale acestor regimuri de dozare vor conduce la o eficacitate superioară de a preveni migrena la pacienții care suferă de migrenă, și a preveni migrena rezistentă la terapie care este definită aici ca migrenă refractară la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă.

Se crede că metodele divulgate aici furnizează o prevenire îmbunătățită a migrenei, inclusiv la pacienții care suferă de migrenă rezistentă la terapie în care migrenele pacienților au fost refractare la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă, și că furnizează în plus o combinație în special avantajoasă de beneficii farmacologice, cuprinzând, prevenirea sigură, tolerabilă, și eficientă a atacurilor de migrenă, și în același timp, asigurarea unui nivel clinic tolerabil al efectelor adverse cum ar fi amețală, parestezie, și somnolență. Metodele de prevenire ale prezentei invenții pot furniza aceste beneficii parțial prin permisiunea pacientului cu migrenă de a preveni în mod adecvat episoadele lui de migrenă cu o doză mai scăzută de lasmiditan, de exemplu de 25 mg, sau de 50 mg administrată noaptea, și alternativ, dacă pacientul individual necesită o doză mai ridicată, celui pacient îi pot fi administrate 100 mg, 150 mg, sau 200 mg, pentru a obține o prevenire eficientă. În această privință, metodele de prevenire ale prezentei invenții furnizează pacienților cu migrenă o reducere semnificativă, și/sau mai preferabil lipsa simptomelor semnificative de migrenă și dizabilitate.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „administrarea nocturnă cronică” include administrarea de lasmiditan ca regim specific de tratament destinat pentru a furniza un efect benefic prin administrarea pe termen lung și regulată de lasmiditan la dozele specificate. În particular, „administrarea nocturnă cronică” include administrarea în fiecare noapte consecutiv timp de nu mai puțin de cinci nopți la rând, sau pentru atâta timp cât este necesar pentru a preveni atacurile de migrenă ale pacienților. În plus, „administrarea nocturnă cronică” include administrarea în fiecare altă noapte consecutiv timp de nu mai puțin de o perioadă de multe nopți în total, sau pentru atâta timp cât este necesar pentru a preveni atacurile de migrenă ale pacienților. Dacă un pacient ratează ocazional o noapte, atunci pacientul poate relua pur și simplu administrarea în următoarea noapte specificată pentru administrare, și o astfel de situație ar continua să reprezinte „administrarea nocturnă cronică”. „Nocturn” poate include orice perioadă particulară a zilei în care pacientul intenționează să doarmă sau să se odihnească pe o perioadă de câteva ore așa cum pacientul ar proceda de obicei în timpul somnului. „Nocturn” poate include orice perioadă particulară de timp a zilei „înainte de ciclul de somn”, în care „ciclul de somn” este definit ca intervalul de timp de somn al unui ciclu somn/veghe de 24 de ore, cunoscut de asemenea ca ritm circadian. Preferabil, „administrarea nocturnă” va avea loc cu 12 ore înainte de următoarea fereastră în care pacientul dorește să conducă un automobil. Preferabil, „administrarea nocturnă” va avea loc cu 8 ore înainte de următoarea fereastră în care pacientul dorește să conducă un automobil. Așa cum s-a utilizat în acest document, „nocturn” înseamnă că lasmiditanul este administrat o dată la fiecare perioadă de 24 de ore, sau o dată în fiecare zi calendaristică, preferabil timp de nu mai puțin de 5 zile consecutive, sau pentru atâta timp cât este necesar pentru prevenirea migrenei. Așa cum s-a utilizat în acest document, o doză specificată sau interval de dozare „nocturn” sau „per noapte” înseamnă că doza sau intervalul este doza maximă agregată per noapte, sau pe o perioadă de 24 de ore a unei zile calendaristice. Așa cum s-a

utilizat în acest document, „nocturn cronic” înseamnă că lasmiditanul este administrat noaptea, sau în fiecare altă noapte, pe o bază consecutivă în desfășurare, preferabil pentru o perioadă de nu mai puțin de 10 zile, sau pentru atâta timp cât este necesar pentru prevenirea migrenței. Așa cum s-a utilizat în acest document, „cronic” înseamnă că lasmiditanul este administrat pe o bază consecutivă în desfășurare, unde

5 pacientul administrează dozele și/sau în care pacientul este instruit să administreze dozele ca parte a unui regim de tratament.

Așa cum s-a utilizat în acest document, lasmiditanul include săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia, incluzând dar fără a se limita la sare mono-clorhidrat de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, și sare hemi-succinat de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-

10 carbonil)-piridin-2-il]-benzamidă. Metodele de preparare a lasmiditanului și sărurilor și anumitor formulări și forme de dozare ale acestora sunt cunoscute specialistului calificat, și sunt descrise în WO 2003/084949 și/sau WO 2011/123654.

Sunt divulgate aici combinații de lasmiditan cu agenți de control ai nașterii pentru prevenirea migrenței menstruale. Agenții de control ai nașterii sunt bine cunoscuți specialistului calificat, cum ar fi pilulele contraceptive orale combinate, denumite de asemenea pilule de control al nașterii, care includ o

15 combinație a unui estrogen (de exemplu etinilestradiol) și a unui progestin.

În unele divulgări, un pacient este un om care a fost diagnosticat ca având o afecțiune sau tulburare care are nevoie de prevenire cu o compoziție farmaceutică descrisă aici. În unele divulgări, un pacient este un om care este caracterizat ca fiind cu risc al unei afecțiuni sau tulburări pentru care este

20 indicată administrarea unei compoziții farmaceutice descrisă aici. În acele cazuri unde tulburările care pot fi tratate prin metodele prezentei invenții sunt cunoscute prin clasificări stabilite și acceptate, cum ar fi migrenă, cefalee episodică, cefalee cronică, grupuri de dureri de cap cronice, și/sau grupuri de dureri de cap episodice, clasificările lor pot fi găsite în diferite surse. De exemplu, în prezent, ediția a patra a Manualului de Diagnostic și Statistică al Tulburărilor Mentale (DSM-IV™) (1994, Asociația Psihiatrică

25 Americană, Washington, D.C.), furnizează o unealtă de diagnosticare pentru identificarea multora din tulburările descrise aici. De asemenea, Clasificarea Internațională a Bolilor, a 10-a revizuire (ICD-10), furnizează clasificări pentru multe din tulburările descrise aici. Specialistul calificat va recunoaște că există sisteme alternative de nomenclatoare, nosologii, și clasificare pentru tulburările descrise aici, incluzându-le pe cele descrise în DSM-IV și ICD-10, și că terminologia și sistemele de clasificare evoluează odată cu cu progresul științific medical. Pacienții cu migrenă pot fi diagnosticați suplimentar cu migrenă, cu sau fără aură (1.1 și 1.2), cum s-a definit prin Clasificarea Internațională a Societății

30 Internaționale de Cefalee (IHS) a Tulburărilor de Cefalee, ediția a 3-a, versiunea beta (ICHD-3) (Clasificarea Internațională a Tulburărilor de Cefalee, ediția a 3-a (versiunea beta), Cephalalgia 2013; 33: 629-808). În unele divulgări, pacientul uman a fost diagnosticat cu migrenă episodică înainte de primirea administrării cronice de lasmiditan, preferabil noaptea, pentru a preveni migrena. În unele divulgări, pacientul uman a fost diagnosticat cu migrenă cronică înainte de a primi lasmiditan. În unele divulgări, pacientul uman a experimentat aure cu durerile lor de cap migrenoase. În unele divulgări, pacientul uman nu a experimentat aure cu durerile lor de cap migrenoase.

Așa cum s-a utilizat în acest document „migrena” include dar nu este limitată la, atacuri de migrenă. Așa cum s-a utilizat în acest document „atac de migrenă” se referă la următoarea descriere. Simptomele se pot suprapune în diferitele faze ale unui atac de migrenă și nu toți pacienții experimentează aceleași manifestări clinice. În faza prodromală, majoritatea pacienților au simptome premonitorii care pot precede faza de durere de cap cu până la 72 ore. Acestea includ modificări de

40 dispoziție și activitate, iritabilitate, oboseală, poftă alimentară, căscat repetitiv, rigiditatea gâtului, și fonofobie. Aceste simptome pot persista bine în aură, durere de cap, și chiar faze postdromale. Unii pacienți experimentează o fază de aură, în care aproximativ unul din trei pacienți experimentează deficit neurologic tranzitoriu în timpul atacurilor. ICHD-3 definește aura ca 1 sau mai multe deficițiuri neurologice tranzitorii, complet reversibile, din care cel puțin 1 trebuie să aibă o localizare unilaterală, care se dezvoltă timp de 5 minute sau mai mult, și din care fiecare deficit durează între 5 și 60 minute. În

50 timp ce o aură vizuală, care poate prezenta fenomene pozitive (spectru de fortificare), negative (scotom), sau ambele, este găsită în peste 90% din cazuri, și de asemenea pot apărea simptomele aurei celui mai comun deficit, senzorial, motor, de vorbire, al trunchiului cerebral, și retinal. Se crede că o undă tranzitorie de depolarizare neuronală a cortexului este mecanismul patofiziologic al creierului care stă la baza fenomenului clinic al aurei migrenței. În faza de durere de cap, atacurile de durere de cap care pot

55 dura 4 până la 72 ore sunt însoțite de greață, fotofobie și fonofobie, sau de ambele. Durerea de cap este caracterizată ca unilaterală, pulsatorie, de intensitate moderată sau severă, și agravată de activitatea fizică; două din aceste caracteristici sunt suficiente pentru a îndeplini criteriile de diagnostic. În faza postdromală, simptomele caracteristice le reflectă pe cele observate în timpul fazei premonitorii. Simptomele postdromale tipice includ oboseală, dificultăți de concentrare, și rigiditatea gâtului. Rămâne

neclar dacă aceste simptome se inițiază în faza premonitorie și persistă prin faza de durere de cap în faza postdromală, dacă ele se pot de asemenea iniția în timpul fazei de durere de cap, sau apar chiar după ce faza de durere de cap s-a terminat.

O „durere de cap migrenoasă” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o durere de cap, cu sau fără aură, de durată ≥ 30 minute, cu ambele din următoarele caracteristici necesare (A și B): A) cel puțin 2 din următoarele caracteristici ale durerii de cap: 1) locație unilaterală, 2) calitate pulsatorie, 3) intensitate moderată sau severă a durerii, și 4) agravare prin sau determinând evitarea activității fizice de rutină; și B) în timpul durerii de cap cel puțin una dintre următoarele: a) greață și/sau vomitare, și/sau b) fotofobie și fonofobie. O „probabilă durere de cap migrenoasă” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o durere de cap de o durată mai mare de 30 de minute, cu sau fără aură, dar căreia îi lipsește una dintre caracteristicile migrenei din definiția Societății Internaționale de Cefalee ICHD-3.

O „zi cu durere de cap migrenoasă” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o zi calendaristică în care apare o durere de cap migrenoasă sau o probabilă durere de cap migrenoasă. O „zi cu durere de cap migrenoasă ICHD” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o zi calendaristică în care are loc o durere de cap migrenoasă. Un „atac de durere de cap migrenoasă” se referă la începutul oricărei zile în care este înregistrată o durere de cap migrenoasă sau o probabilă durere de cap migrenoasă și se termină când apare o zi fără migrenă. O „durere de cap nemigrenoasă” se referă la toate durerile de cap de durată mai mare de 30 de minute care nu îndeplinesc definiția de migrenă sau de migrenă probabilă. O „zi cu durere de cap nemigrenoasă” se referă la o zi calendaristică în care are loc o durere de cap nemigrenoasă. O „zi cu durere de cap” se referă la o zi calendaristică în care are loc orice tip de durere de cap (incluzând migrenă, migrenă probabilă, și durere de cap nemigrenoasă).

„Migrena episodică” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o durere de cap pe o perioadă de la 4 până la 14 zile și la o durere de cap pe o perioadă <15 zile pe o perioadă de 30 de zile în perioada de referință prospectivă. „Migrena cronică” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o durere de cap de cel puțin 15 zile pe o perioadă de 30 de zile în perioada de referință prospectivă, din care cel puțin 8 zile sunt migrenă. O „zi cu durere de cap migrenoasă” se referă la o zi calendaristică în care are loc o durere de cap migrenoasă sau o durere de cap migrenoasă probabilă.

Termenul „farmaceutic” sau „acceptabil farmaceutic” când s-a utilizat aici ca un adjectiv, înseamnă substanțial netoxic și substanțial nedăunător destinatarului. Prin „compoziție farmaceutică” se înțelege în plus că purtătorul, solventul, excipienții și sarea trebuie să fie compatibile cu ingredientul activ al compoziției (de exemplu un compus al invenției). Este înțeles de către cei având calificare obișnuită în acest domeniu că termenii „formulare farmaceutică” și „compoziție farmaceutică” sunt în general interschimbabili, și ei sunt astfel utilizați în scopurile acestei cereri de brevet. Suplimentar, compușii prezentei invenției, de exemplu, sărurile compușilor, pot să existe fie în formă hidratată sau fie în formă nehidratată (anhidră). Exemplele nelimitative de hidrați includ monohidrați, dihidrați, etc. Când compușii acestei invenții sunt amine, ei sunt de natură bazică și reacționează corespunzător cu orice număr de acizi organici și anorganici pentru a forma săruri de adiție cu acid, acceptabile farmaceutic. Termenul „sare de adiție cu un acid” se referă la o sare a unui compus preparat prin reacția compusului cu un acid mineral sau organic. Compușii prezentei invenției formează săruri de adiție cu un acid, acceptabile farmaceutic cu o largă varietate de acizi organici și anorganici și includ săruri acceptabile fiziologic care sunt adesea utilizate în chimia farmaceutică. Astfel de săruri sunt de asemenea divulgate aici. O „sare de adiție (cu un acid) acceptabilă farmaceutică” este formată dintr-un acid acceptabil farmaceutic așa cum este bine cunoscut în domeniu. Astfel de săruri includ sărurile acceptabile farmaceutic exemplificate în Berge, S.M, Bighley, L.D., și Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, (1977), care sunt bine cunoscute celor calificați în domeniu.

Termenul „cantitate eficientă” sau „cantitate eficientă terapeutică” înseamnă o cantitate sau doză de lasmiditan dintr-o compoziție farmaceutică, cum ar fi o cantitate totală administrată în administrare, care după administrarea unei singure sau a mai multor doze pacientului, furnizează efectul farmacologic dorit la pacient, de exemplu o cantitate capabilă să activeze receptorii 5-HT_{1F}. Într-o divulgare preferată, „cantitatea eficientă” înseamnă o cantitate de lasmiditan care după administrarea nocturnă cronică este capabilă de eliberarea atacului de migrenă al pacientului timp de una sau mai multe zile după administrare. O „doză” se referă la o cantitate predeterminată de lasmiditan calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit la un pacient. Așa cum s-a utilizat în acest document „mg” se referă la miligram. Așa cum s-a utilizat în acest document, dozele descrise în mg, se referă la ingredientul activ farmaceutic lasmiditan ca echivalent de bază liberă prin masă, de exemplu o doză de „100 mg”, se referă la 100 mg de ingredient activ farmaceutic lasmiditan ca echivalent de bază liberă. Așa cum s-a utilizat în acest document, o doză dată poate fi interpretată ca descriind doze de aproximativ cantitatea indicată, în care dozele care sunt până la 10 procente mai ridicate sau mai scăzute decât doza indicată sunt avute în vedere în mod asemănător pentru a furniza regimuri utile într-o manieră similară cu doza indicată.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „prevenire” (sau „previne” sau „prevenirea”) se referă la înlăturarea, evitarea, preîntâmpinarea, prevenirea, reducerea incidenței, oprirea, sau împiedicarea simptomelor unei boli, tulburări și/sau afecțiuni. Prevenirea se referă la administrarea unui agent la un subiect care nu prezintă simptome ale unei boli, tulburări, și/sau afecțiuni în momentul administrării. În schimb, termenul „tratarea” sau „tratament”, așa cum s-a utilizat în acest document, înseamnă diminuarea sau modularea unei stări de boală sau afecțiune deja prezentă, de exemplu, un atac de migrenă existent la un pacient sau subiect. În realizările care se referă la o metodă de prevenire cum s-a descris aici, astfel de realizări sunt de asemenea alte realizări pentru utilizare în acea prevenire, sau alternativ pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în acea prevenire.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „reducere a susceptibilității migrenei” se referă la o modificare în starea de boală a unui pacient cu migrenă în care factorii etiopatologici, și/sau disfuncția organului, ca de exemplu în sistemul nervos trigeminal, care predispun pacientul la susceptibilitate la migrenă, s-au modificat acum astfel încât, cu privire la migrenă, pacientul a devenit mai aproape de homeostază și predilecția și/sau riscul celui pacient care are o migrenă ulterioară au fost semnificativ scăzute clinic. O „reducere a susceptibilității la migrenă” poate fi observată la un pacient cu migrenă, în care pacientul are mai puține zile cu dureri de cap migrenoase, și/sau mai puține atacuri de migrenă, după tratamentul cu administrarea cronică de lasmiditan, chiar dacă nivelurile sanguine și/sau tisulare de lasmiditan sunt suficient de scăzute și sau absente astfel încât dozele administrate anterior nu mai angajează receptorii 5-HT_{1F} în intervalul de răspuns cunoscut al dozei semnificative farmacologic. Acest lucru înseamnă că, administrarea nocturnă cronică anterioară de lasmiditan nu mai este prezentă, dar a condus la modificarea bolii la pacient. Acea modificare a bolii fiind o reducere ulterioară a susceptibilității la migrenă. Această reducere a susceptibilității la migrenă conduce pacientul mai aproape de starea de a fi clinic fără atacuri de migrenă, și se manifestă astfel într-o reducere mai mare a dizabilității induse de migrenă, și promovează reluarea activităților vieții zilnice normale.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „lună”, „lunar”, și derivațiile acestora, se referă la o perioadă de timp care este de la 28 până la 31 de zile consecutive dacă nu se afirmă altfel. Termenul „aproximativ” așa cum s-a utilizat în acest document, înseamnă în vecinătatea rezonabilă a valorii numerice declarate, cum ar fi plus sau minus 10% din valoarea numerică declarată.

Exemplele nelimitative de propranolol includ propranolol clorhidrat, ANAPRILIN[®], AVLOCARDYL[®], INDERAL[®], OBZIDAN[®], REXIGEN[®], BETADREN[®], DEXPROPRANOLOL[®], și DOCITON[®]. Exemplele nelimitative de metoprolol includ metoprolol fumarat, metoprolol succinat, metoprolol tartrat, LOPRESSOR[®], BETALOC[®], TORPOL[®], SELOKEN[®], SPESIKOR[®], SPESICOR[®], și TOPROL XL[®]. Exemplele nelimitative de topiramat includ topiramat de calciu, topiramat de potasiu, topiramat de sodiu, și TOPAMAX[®]. Exemplele nelimitative de valproat includ valproat de sodiu, divalproex de sodiu, divalproex, acid valproic, DEPAON[®], DEPAKENE[®], și DEPAKOTE[®]. Exemplele nelimitative de amitriptilină includ amitriptilină clorhidrat, amitriptilină pamoat, ELAVIL[®], și LEVATE[®]. Exemplele nelimitative de flunarizină includ flunarizină diclorhidrat, flunarizină clorhidrat, SIBELIUM[®], FLUFENAL[®], FLUVERT[®], ZINASEN[®], ISSIUM[®], VERTIX[®], NOVO-FLUNARIZINE[®], și APO-FLUNARIZINE[®]. Exemplele nelimitative de candesartan includ candesartan cilexetil, BIOPRESS[®], ATACAND[®], AMIAS[®], și RATA CAND[®]. Exemplele nelimitative de toxină A botulinică includ onabotulinumtoxinA, BOTOX[®], DYSPORT[®], și XEOMIN[®]. Exemplele nelimitative de toxină B botulinică includ rimabotulinumtoxinB și MYOBLOC[®].

Pe parcursul descrierii, unde compozițiile sunt descrise ca având, incluzând, sau cuprinzând componente specifice, se are în vedere că compozițiile constau de asemenea în mod esențial din, sau constau din, componentele enumerate. În mod similar, unde metodele sau procedeele sunt descrise ca având, incluzând, sau cuprinzând etape de proces specifice, procesele constau de asemenea în mod esențial din, sau constau din, etapele de procesare enumerate. În plus, trebuie să se înțeleagă că ordinea etapelor sau ordinea de efectuare a anumitor acțiuni este lipsită de importanță atâta timp cât invenția rămâne funcțională. Mai mult, două sau mai multe etape sau acțiuni pot fi efectuate simultan.

O persoană calificată în domeniul preparării formulărilor poate selecta cu ușurință forma corespunzătoare și modul de administrare depinzând de caracteristicile particulare ale compusului selectat, tulburarea sau afecțiune care urmează să fie tratată, stadiul tulburării sau afecțiunii, și alte circumstanțe relevante (vezi, de exemplu, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Editor, ediția a 22-a, Pharmaceutical Press, 2012). În particular, componentele prezentelor combinații pot fi combinate în aceeași formulare unde este adecvat, sau alternativ ele pot fi formulate separat.

Într-o formulare lasmiditanul este amestecat uzual cu un excipient, diluat cu un excipient sau inclus într-un astfel de purtător care poate fi în forma unei capsule, pliculeț, hârtie sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi un material solid, semisolid, sau lichid, care acționează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, formulările pot fi în formă de tablete, pilule,

pulberi, pastile, pliculețe, cașete, elixire, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (ca un mediu solid sau lichid), unguente conținând de exemplu până la 10% din masa compusului activ, capsule de gelatină moi și tari, geluri, supozitoare, soluții sterile injectabile, și pulberi ambalate steril. Unele exemple de excipienți adecvați includ lactoză, dextroză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidonuri, gumă de salcâm, fosfat de calciu, algi-nați, tragacant, gelatină, silicat de calciu, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, celuloză, apă, sirop, și metil celuloză. Formulările pot include suplimentar: agenți de lubrifiere cum ar fi talc, stearat de magneziu, și ulei mineral; agenți de umectare; agenți de emulsionare și de punere în suspensie; agenți de conservare cum ar fi metil și propilhidroxibenzoați; agenți de îndulcire; și agenți de aromatizare. Compușii invenției pot fi formulați astfel încât să asigure eliberarea rapidă, susținută sau întârziată a ingredientului activ după administrarea la pacient prin utilizarea procedurilor cunoscute în domeniu.

Scurtă descriere a desenelor:

Figura 1: Inhibare extravazării proteinei plasmatică indusă de stimularea trigeminală în dura șobolanilor după pretratamentul cu sare hemi-succinat de 2,4,6-trifluorotrifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamidă sau vehicul (H₂O). Lasmiditanul sau vehiculul este administrat prin gavaj oral cu o oră înainte de stimularea electrică a ganglionului trigeminal. Dozele de lasmiditan sunt raportate ca echivalenți de bază liberă. Datele sunt exprimate ca raport de extravazare (stimulat/nestimulat). Datele sunt reprezentate ca medie ± SEM. *p<.05 vs vehicul (ANOVA urmată de post-hoc Dunnett, medie ± SEM, n = 4).

Figura 2: Inhibarea extravazării proteinei plasmatică indusă de stimularea trigeminală în dura șobolanilor după pretratamentul cu sare hemi-succinat de 2,4,6-trifluorotrifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamidă (10 mg/kg, po) sau vehicul (H₂O).

Lasmiditanul sau vehiculul este administrat prin gavaj oral fie cu 1, fie cu 24 sau fie cu 48 ore înainte de stimularea electrică a ganglionului trigeminal. Doza de lasmiditan este raportată ca echivalenți de bază liberă. Datele sunt exprimate ca raport de extravazare (stimulat/nestimulat). Datele sunt reprezentate ca medie ± SEM. *p<.05 vs vehicul (ANOVA urmată de post-hoc Dunnett, medie ± SEM, n = 4).

Figura 3. Îmbunătățiri ale dizabilității timp de 12 luni cu lasmiditan pentru tratamentul acut al migrenei: analiza intermediară a modificărilor pe scara Evaluării Dizabilității Migrenei (MIDAS) în studiul GLADIATOR.

Exemple:

Exemplul 1: Studii preclinice ale inflamației neurogenice a membranei durale, și activarea sistemului nervos trigeminal

Migrena este o afecțiune dureroasă despre care se crede că implică inflamația neurogenică a membranei durale și activarea sistemului nervos trigeminal. Receptorul 5-HT_{1F} este pe larg exprimat în CNS și nervii periferici, incluzând ganglionii trigeminali, ganglionii rădăcinii dorsale și nucleul caudal trigeminal. Extravazarea proteinei plasmatică (PPE), o componentă a inflamației neurogenice, poate fi indusă în dura șobolanilor prin stimularea electrică a ganglionilor trigeminali. Luând în considerare rolul nervului trigeminal în fiziologia migrenei, acest studiu este util pentru a caracteriza capacitatea hemisuccinatului de lasmiditan de a bloca extravazarea proteinei plasmatică în dura șobolanilor după stimularea electrică a ganglionului trigeminal.

Pentru a investiga potențialul lasmiditanului de a modifica disfuncția țesutului țintă, a fost de asemenea determinată durata efectului după o singură doză orală de lasmiditan-hemisuccinat. Stimularea electrică a ganglionului trigeminal la șobolani și cobai poate fi utilizată pentru a induce inflamația neurogenică în meninge (dură). Pe scurt, este utilizată stimularea electrică unilaterală a ganglionului trigeminal fie stâng sau fie drept utilizând electrozi implantați stereotaxic pentru a induce inflamația neurogenică ipsilaterală și extravazarea crescută a proteinelor plasmatică.

Lasmiditanul antagonist selectiv al 5-HT_{1F} (lasmiditan-hemisuccinat) este prezentat ca inhibând extravazarea proteinei plasmatică durale la șobolani Sprague Dawley după dozarea orală (po). Lasmiditan-hemisuccinatul blochează semnificativ PPE dural la 24 ore după administrarea orală a unei singure doze de 10 mg/kg. Totuși, compusul nu a fost eficient la 48 ore după doză. Concentrația de lasmiditan în plasmă și creier este măsurată pentru toate nivelurile de dozare și momentele de timp la terminarea fiecărui experiment.

Eficacitatea observată la 24 ore după doză nu este explicată de către expunerea lasmiditanului în nici un compartiment, reprezentând astfel în mod surprinzător și neașteptat un efect farmacologic prelungit, care este unul despre care se crede că reflectă o potențială modificare în susceptibilitatea bolii migrenă. Astfel, prezenta invenției, care furnizează dozarea și regimuri de dozare pentru utilizarea lasmiditanului pentru modificarea susceptibilității bolii migrenă, este susținută de către această observație

neașteptată in-vivo într-un model de inflamație neurogenică a membranei durale și de către activarea sistemului nervos trigeminal.

Evaluarea potenței compusului la 1 oră după administrarea orală

Lasmiditan-hemisuccinatul este dizolvat în apă sterilă. Toate dozele de lasmiditan sunt raportate ca doze echivalente de bază liberă, luând în considerare greutatea sării. Șobolani masculi Envigo Sprague-Dawley, Sprague-Dawley (250-350 grame, n = 4/grup) sunt ținuți nemâncăți peste noapte înainte de dozare.

Animalelor li se administrează prin gavage oral (volum de dozare de 2 mL/kg) compusul de testat sau vehiculul cu o oră înainte de momentul stimulării și sunt întoarse în cuștile lor disponibile numai cu apă. Aproximativ 50 minute după dozare, șobolani sunt aneșteziați cu Nembutal (65 mg/kg, ip.) și le sunt implantați electrozi de stimulare din oțel inoxidabil (Rhodes Medical Systems, Inc.) la o adâncime de 9,2 mm. față de dură. Vena femorală este expusă și albumina din ser bovin marcată cu izotiocianat (FITC-BSA) (20 mg/kg, iv.), este injectată în vena femorală cu 2 minute înainte de stimulare. FITC-BSA funcționează ca marker pentru extravazarea proteinei. Ganglionul trigeminal stâng este stimulat timp de 5 minute la o intensitate a curentului de 1,0 mA (5 Hz, durata impulsului de 5 msec) cu un stimulator model S48 Grass Instrument cu unitate de izolare fotoelectrică PSIU6 (Grass-Telefactor). La cinci minute după stimulare, o mostră de sânge este colectată prin puncție cardiacă și șobolani sunt sacrificați prin exsangvinare cu 40 ml de soluție salină. Se colectează un mililitru de sânge și este plasat într-un tub EDTA acoperit de 1,5 ml (Fisher Cat. #540734) pe gheață. Plasma este separată prin centrifugare la 10.000 rpm (941 g) timp de treizeci de minute la 4°C. Partea superioară a craniului este îndepărtată pentru a colecta creierul și membrana durală. Creierul și mostrele de plasmă sunt congelate la -80°C până când se dezgheață pentru cuantificarea compusului. Mostrele de membrană sunt îndepărtate din ambele hemisfere, clătite cu apă, și împrăștiate pe lamele plate de microscop. Lamelele sunt uscate timp de 15 minute pe un încălzitor pentru lame, apoi țesuturile sunt acoperite prin alunecare cu o soluție 70% de glicerol/apă. Un microscop cu fluorescență (Zeiss) echipat cu un monocromator cu grilă și un spectrofotometru este utilizat pentru a cuantifica cantitatea de colorant FITC-BSA în fiecare mostră durală. Extravazarea indusă de stimularea electrică a ganglionului trigeminal este un efect ipsilateral (adică are loc numai pe partea durei în care ganglionul trigeminal a fost stimulat). Acest lucru permite ca cealaltă (nestimulată) jumătate a durei să fie utilizată ca control. Raportul extravazării în dură de la partea stimulată versus partea nestimulată este calculat și raportat ca raport de extravazare pentru fiecare animal. Raportul de extravazare medie și eroare standard a mediei (SEM) sunt calculate pentru fiecare grup de tratament. Controalele au dat un raport de aproximativ 1,8. În schimb, un compus care previne eficient extravazarea în dura din partea stimulată ar avea un raport de aproximativ 1. Datele rezultate sunt analizate cu o ANOVA unifactorială urmată de post hoc Dunnett pentru a determina semnificația statistică ($p < 0,05$). Nivelurile de compus din mostrele de plasmă și creier pentru fiecare animal sunt analizate în conformitate cu metodele cunoscute specialistului calificat.

Evaluarea potenței compusului la 24 sau 48 ore după administrarea orală

Șobolani masculi Envigo Sprague-Dawley, Sprague-Dawley (250-350 grame, n = 4/grup) sunt ținuți nemâncăți peste noapte înainte de dozare pe durata p.o. a studiului. Animalele sunt gavate oral cu compus de testat sau vehicul și sunt întoarse în cuștile lor disponibile numai cu apă; cu hrana returnată 1 oră mai târziu. Fie la 24 sau fie la 48 de ore după dozare, animalele sunt aneșteziate cu Nembutal (65 mg/kg, ip.) și plasate într-un cadru stereotaxic (David Kopf Instruments). Restul protocolului este identic cu metoda imediat de mai sus pentru evaluarea potenței compusului la 1 oră după administrarea orală.

Rezultate:

Lasmiditan-hemisuccinatul inhibă dependent de doză extravazarea proteinei plasmatice durale când este evaluat la o oră după administrarea orală la șobolani. Dozele de 1 și 10 mg/kg, dar nu și de 0,1 mg/kg, sunt statistic diferite vs animalele tratate cu vehicul (Figura 1). Pentru a evalua durata farmacologică a efectului, este evaluată extravazarea proteinei plasmatice durale la 1, 24 și 48 de ore după o singură doză orală (10 mg/kg) de lasmiditan. În mod surprinzător, această doză de lasmiditan este în mod egal eficace la 1 și 24 de ore după dozare, dar nu și la 48 de ore (Figura 2). Nivelurile nelegate de lasmiditan în plasmă și creier, măsurate la o oră după administrare, au crescut cu doza așa cum se arată în Tabelul 1. Totuși, concentrațiile nelegate în plasmă și creier măsurate la 24 ore după administrarea dozei de 10 mg/kg, nu sunt diferite de expunerile asociate cu doza neeficace de 0,1 mg/kg la o oră. Ca atare, eficacitatea lasmiditanului observată la 24 ore după dozare nu este din cauza unui profil de expunere lung al compusului.

Tabelul 1. Nivelurile nelegate de lasmiditan în plasmă și creier la șobolani din studiile de extravazare ale proteinei plasmatice durale

Doză (mg/kg po)	Timp după dozare (ore)	Con plasmatic nelegat (nM, medie±SD; n=4)	Con al creierului nelegat (nM, medie±SD; n=4)
0.1	1	6,0±1,9	2,0±0,1
1	1	67±19,8	16,6±3,6
10	1	767±254	242±95
10	24	6,2±2,5	2,1±0,9
10	48	BQL	BQL

FU_{plasmă} = 0,459, FU_{creier} = 0,117, BQL – sub nivelul de cuantificare

Exemple de studii clinice

S-a dovedit că lasmiditanul este eficient pentru tratamentul acut la cerere al migrenei cu sau fără aură la adulți. În studiile de fază 3, lasmiditanul a prezentat superioritate statistic semnificativă față de placebo pe obiectivul primar al lipsei durerii și pe obiectivul cheie secundar al libertății MBS la 2 ore după administrarea medicamentului de studiu. Lasmiditanul a fost în general bine tolerat cu cele mai comune TEAE-uri incluzând amețală, parestezie, somnolență, oboseală, și greață. În general, aceste TEAE-uri au fost ușoare sau moderate ca severitate și scurte ca durată. Toate dozele de lasmiditan au fost asociate cu deficiența de conducere într-un studiu pe voluntari sănătoși pe un simulator de conducere pe bază de calculator. Pacienții ar trebui să-și limiteze conducerea, operarea utilajelor grele, sau alte activități similare după administrarea medicamentului de studiu cum s-a descris în formularul de consimțământ informat (ICF). Datele clinice din programul de tratament acut sugerează că dozele singure și multiple de lasmiditan administrate intermitent pot avea efecte preventive asupra migrenei. Un concept din prezenta invenție este că administrarea consistentă o dată pe noapte de lasmiditan poate scăde frecvența atacurilor de migrenă.

Următoarele modele de studii clinice ilustrează mai departe invenția, dar nu trebuie să fie interpretate ca limitând scopul invenției în nici un fel. Mai jos sunt furnizate exemple de studii ale lasmiditanului în prevenirea migrenei. Se va înțelege de către specialistul calificat că studii similare pot fi efectuate cu pacienți care nu au fost capabili să-și gestioneze cu succes atacurile lor de migrenă nici cu lasmiditan și nici cu galcanezumab individual. Se va înțelege de către specialistul calificat că studii similare pot fi efectuate cu pacienții, la care se face referire în acest document ca pacienți cu migrenă rezistentă la terapie, care au atacuri de migrenă și care sunt refractari la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau de prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă. Specialistul calificat poate conduce studii similare cu pacienți care suferă de o durere de cap selectată din grupul constând din durere de cap episodică, durere de cap cronică, grupuri de dureri de cap cronice, sau grupuri de dureri de cap episodice, incluzând pacienți cu dureri de cap rezistente la terapie. Specialistul calificat poate cu ușurință identifica, utilizând metodele descrise aici și metodele cunoscute în domeniu, pacienții care nu au fost capabili să-și gestioneze cu succes atacurile lor de migrenă nici cu lasmiditan și nici cu galcanezumab individual, și/sau pacienții cu migrenă rezistentă la terapie, care au atacuri de migrenă și care sunt refractari la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau de prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă, în care respectivii pacienți astfel identificați pot fi subiecți pentru studiile clinice cum ar fi cele descrise aici.

Metode de conducere a unor astfel de studii clinice sunt cunoscute specialistului calificat și ilustrate de exemplu prin citările studiilor clinice publicate pentru lasmiditan furnizate aici. Metodele de evaluare a tratamentelor migrenei includ Rezultatele Raportate de către Pacient (PRO) cum ar fi Măsurile pentru Calitatea Vieții (QOL), incluzând de exemplu: Calitatea Vieții Specifică Migrenei, versiunea 2.1 (MSQ v2.1), Testul-6 de Impact al Durerii de Cap (HIT-6), Scara de Evaluare a Dizabilității Migrenei (MIDAS), Chestionar de Calitatea Vieții Specific Migrenei (MSQoL). În plus, un jurnal zilnic ePRO poate fi utilizat pentru înregistrarea durerii de cap și a altor simptome ale migrenei. Pe baza datelor din jurnal, utilizând un algoritm automat, zilele pot fi clasificate ca Zile cu Migrenă cu Durere de Cap (MHD-uri) (incluzând MHD probabilă). O migrenă probabilă este definită ca durere de cap cu sau fără aură și care durează ≥ 30 minute dar îi lipsește una dintre caracteristicile migrenei din criteriile beta ICHD-3. Numărul lunar de MHD-uri care utilizează medicație pentru migrena acută poate fi obținut din jurnalul ePRO, și evaluările PGI-S, MSQ, și MIDAS sunt efectuate la situsul studiului la fiecare vizită lunară pentru PGI-S și MSQ și la 3 și 6 luni pentru MIDAS cu utilizarea unui dispozitiv cu ardezie. Poate fi formulat un model al studiului pentru a compara eficacitatea fiecărui regim de dozare nocturn în comparație cu placebo, asupra modificării medie globale față de valorile inițiale în numărul de zile lunare de migrenă cu durere de cap (MHD-uri) în timpul fazei de tratament, pe baza ePRO sau a altor date

clinice relevante. Alte măsurători posibile ale rezultatelor pot fi proporția medie a pacienților cu reducere față de valorile inițiale a MHD-urilor lunare în timpul fazei de tratament dublu mascată, modificarea medie față de valorile inițiale în scorul domeniului Restrictiv al Rolului Funcțional (R-FR) al Chestionarului de Calitatea Vieții specific Migrenei versiunea 2.1 (MSQ v2.1), modificarea medie față de valorile inițiale în scorul Impresiei Globale de Severitate a Pacientului (PGI-S) (media lunilor selectate), și/sau o măsură a rezultatului pentru scorul total de Evaluare al Dizabilității Migrenei (MIDAS). Acestea și alte evaluări ale tratamentului migrenei sunt bine cunoscute specialistului calificat.

Exemplul 2: Îmbunătățiri ale dizabilității timp de 12 luni cu lasmiditan pentru tratamentul acut al migrenei: analiză intermediară a modificărilor scării de Evaluare a Dizabilității Migrenei (MIDAS) în studiul GLADIATOR

Studiile de fază 3 controlate cu placebo SAMURAI (NCT02439320) și SPARTAN (NCT02605174) au evaluat lasmiditan de 50 mg [numai SPARTAN], de 100 mg și de 200 mg. În comparație cu placebo, toate dozele de lasmiditan au prezentat o rată semnificativ mai ridicată de lipsă a durerii și de lipsă a celor mai deranjante simptome la două ore după dozare (Kuca și colab. J Cap și Face Pain 2017;57:1311-2, Wietecha și colab. Cephalgia 2017;37(suppl):367-8). GLADIATOR (NCT02565186) este un studiu prospectiv de fază 3 randomizat, cu etichetă deschisă pentru a evalua utilizarea intermitentă pe termen lung de lasmiditan (100 mg sau 200 mg) pentru tratamentul acut al migrenei. O analiză intermediară a efectelor lasmiditanului asupra evaluării dizabilității migrenei cu scara MIDAS în GLADIATOR este descrisă mai jos, și a furnizat dovada surprinzătoare și neașteptată a efectelor benefice persistente la pacienții cu migrenă.

Metode:

Pacienților care au finalizat SAMURAI sau SPARTAN le-a fost oferită participarea la GLADIATOR cu randomizarea de lasmiditan de 100 mg sau de lasmiditan de 200 mg care reprezintă un studiu necontrolat, cu etichetă deschisă. Pacienții au fost randomizați fie la lasmiditan de 100 mg sau fie la lasmiditan de 200 mg indiferent de atribuirea lor la tratamentul din studiile de alimentație, și nu au folosit neapărat lasmiditan pentru toate atacurile lor de migrenă. Această analiză intermediară include pacienți cu date ale scorului MIDAS la începutul GLADIATOR și evaluări post-inițiale.

Analiza prezentată se bazează pe chestionarul MIDAS administrat inițial și la 3, 6, 9 și 12 luni. O analiză suplimentară a fost de asemenea efectuată în subgrupul pacienților care au finalizat 12 luni. Modificările au fost modelate utilizând un model mixt de analiză repetată a măsurătorilor. MIDAS măsoară timpul pierdut din cauza migrenei în zile timp de 3 luni. Domeniile incluse sunt limitări ale activității la muncă, gospodărie sau familie, activități sociale și de agrement. MIDAS a demonstrat fiabilitate și validitate; scorurile au fost corelate cu raționamentul clinic asupra necesității de îngrijire medicală (vezi Stewart și colab. Neurology 1999; 53:988-94, și Stewart și colab. Neurology 2001; 56: S20-8).

Prezentare generală a conceptului studiului GLADIATOR:

Criteriile cheie de includere au fost pacienții care au fost eligibili pentru SAMURAI sau SPARTAN și au avut cel puțin dizabilitate moderată de migrenă (scor MIDAS ≥ 11). Pacienții au fost randomizați 1: 1 pentru tratamentul acut al migrenei fie cu lasmiditan de 100 mg timp de până la 12 luni, sau fie cu lasmiditan de 200 mg timp de până la 12 luni. Pacienții au utilizat lasmiditan ca prim tratament pentru fiecare nou atac de migrenă (≤ 4 ore de debut al durerii de migrenă). O a doua doză a fost permisă între 2 și 24 ore pentru salvare (salvare: nu a obținut o stare fără durere de cap la 2 ore, a finalizat evaluările la 2 ore și a luat o a doua doză de medicament de studiu între 2 și 24 ore după prima doză) sau recurența migrenei (recurență: a obținut o stare fără durere de cap la 2 ore, dar apoi a experimentat recurența unei dureri migrenoase ușoare, moderate sau severe și a luat o a doua doză de medicament de studiu până la 24 ore după prima doză). Au fost efectuate evaluări de siguranță și eficacitate, incluzând chestionare MIDAS la început și la 3, 6, 9 și 12 luni.

Chestionar MIDAS

(Vezi de exemplu Stewart și colab., Neurology 1999;53:988-94, Stewart și colab., Neurology 2001; 56: S20-8). Suma întrebărilor 1-5 de mai jos reprezintă scorul MIDAS total.

1. În cât de multe zile în ultimele 3 luni ați lipsit de la locul de muncă sau de la școală datorită durerilor dumneavoastră de cap?
2. În cât de multe zile în ultimele 3 luni productivitatea dumneavoastră la locul de muncă sau la școală a fost redusă cu jumătate sau mai mult datorită durerilor dumneavoastră de cap? (Nu includeți zilele pe care le-ați numărat la întrebarea 1 unde ați lipsit de la locul de muncă sau de la școală)
3. În cât de multe zile în ultimele 3 luni nu ați făcut treburi gospodărești (cum ar fi treburi casnice, reparații în casă și întreținere, cumpărături, îngrijirea copiilor și rudelor) datorită durerilor dumneavoastră de cap?

4. În cât de multe zile în ultimele 3 luni productivitatea dumneavoastră în treburile gospodărești a fost redusă cu jumătate sau mai mult datorită durerilor dumneavoastră de cap? (Nu includeți zilele pe care le-ați numărat la întrebarea 3 unde nu ați făcut treburi gospodărești)

5. În cât de multe zile în ultimele 3 luni nu ați desfășurat activități familiale, sociale sau de agrement datorită durerilor dumneavoastră de cap?

Întrebările suplimentare includ:

A. În cât de multe zile în ultimele 3 luni ați avut o durere de cap? (Dacă o durere de cap a durat mai mult de 1 zi, numărați fiecare zi)

B. Pe o scară de 0-10, în medie cât de dureroase au fost aceste dureri de cap? (unde 0 = fără nici o durere, și 10 = durere cât se poate de puternică)

REZULTATE:

Un rezumat al caracteristicilor inițiale este prevăzut în Tabelul 2. Datele sunt prezentate pe un total de 2037 pacienți tratați pe o durată medie de 5,6 luni. Vârsta medie este de 43,2 ani și mostra include 85% femei.

Tabelul 2.

Grup de tratament	Lasmiditan de 100mg (N=974)	Lasmiditan de 200mg (N=1063)
Vârsta medie, ani (SD)	42,8 (12,3)	43,6 (12,4)
Feminin, n (%)	828 (85,0)	904 (85,0)
Indexul masei corporale, kg/m ²	31,1 (8,2)	31,0 (8,1)
Alb, n (%)	774 (76,4)	837 (78,7)
Istoric de migrenă, medie ani (SD)	18,8 (12,8)	18,8 (12,9)
Atacuri de migrenă/lună, medie n (SD)†	5,2 (1,8)	5,2 (1,8)
Migrenă cu aură, n (%)	356 (36,6)	366 (34,5)
Utilizare medicație preventivă pentru migrenă, n (%)	214 (22,0)	234 (22,0)
Scor total MIDAS, medie (IQR)	29,4 (15, 36)	28,9 (15, 35)
Durere de cap în ultimele 3 luni, medie zile (IQR)	15,5 (8, 20)	15,5 (8, 20)
Severitatea durerii de cap, medie (IQR)	7,4 (7, 8)	7,3 (6, 8)
Scară 0 (nici o durere) până la 10 (cât se poate de puternică)		

† Ultimele 3 luni, MIDAS este Evaluarea Dizabilității Migrenei, SD este Deviația Standard. IQR este intervalul intercuartilă.

Definițiile calității scorurilor MIDAS sunt prezentate în tabelul mai jos.

Scor MIDAS	Definiție calitate
0-5	Mică sau nici o dizabilitate
6-10	Dizabilitate ușoară
11-20	Dizabilitate moderată
21+	Dizabilitate severă

Tabelul 3. GLADIATOR: scoruri MIDAS totale

Grup	Scor total Midas mediu [IQR]	Subiecți
Inițial	29,4 [15, 36]	n = 972
Lasmiditan de 100 mg la 3 luni	21,2 [10, 26]*	n = 818
Lasmiditan de 100 mg la 6 luni	19,1 [8, 24,5]*	n = 672
Lasmiditan de 100 mg la 9 luni	17,3 [7, 21]*	n = 541

Grup	Scor total Midas mediu [IQR]	Subiecți
Lasmiditan de 100 mg la 12 luni	15,3 [5, 20]*	n = 429

*P<0,001 vs. inițial; model mixt pentru măsurători repetate.

Nu au fost diferențe semnificative între dozele de lasmiditan.

Tabelul 4. GLADIATOR: scoruri MIDAS totale

Grup	Scor total Midas mediu [IQR]	Subiecți
Inițial	28,9 [15, 35]	n = 1063
Lasmiditan de 200 mg la 3 luni	21,1 [9, 25]*	n = 884
Lasmiditan de 200 mg la 6 luni	18,1 [7, 22]*	n = 719
Lasmiditan de 200 mg la 9 luni	16,1 [5, 19]*	n = 581
Lasmiditan de 200 mg la 12 luni	13,4 [4, 16]*	n = 418

*P<0,001 vs. inițial; model mixt pentru măsurători repetate.

5 Nu au fost diferențe semnificative între dozele de lasmiditan

Tabelul 5. GLADIATOR: scoruri totale MIDAS pentru pacienți cu date la 12 luni (analiza completatorilor)

Grup	Scor total Midas mediu [IQR]	Subiecți
Inițial	27,7 [15, 34]	n = 429
Lasmiditan de 100 mg la 3 luni	20,5 [10, 24,5]*	n = 428
Lasmiditan de 100 mg la 6 luni	18,2 [8, 24]*	n = 428
Lasmiditan de 100 mg la 9 luni	16,7 [7, 21]*	n = 429
Lasmiditan de 100 mg la 12 luni	15,3 [5, 20]*	n = 429

*P<0,001 vs. inițial; model mixt pentru măsurători repetate.

Nu au fost diferențe semnificative între dozele de lasmiditan.

10 Tabelul 6. GLADIATOR: scoruri MIDAS totale pentru pacienți cu date la 12 luni (analiza completatorilor)

Grup	Scor total Midas mediu [IQR]	Subiecți
Inițial	26,2 [14, 31]	n = 418
Lasmiditan de 200 mg la 3 luni	18,6 [9, 22]*	n = 418
Lasmiditan de 200 mg la 6 luni	16,3 [6, 20]*	n = 416
Lasmiditan de 200 mg la 9 luni	15,3 [5,17]*	n = 418
Lasmiditan de 200 mg la 12 luni	13,4 [4, 16]*	n = 418

*P<0,001 vs. inițial; model mixt pentru măsurători repetate.

Nu au fost diferențe semnificative între dozele de lasmiditan.

Tabelul 7. GLADIATOR: zile cu durere de cap MIDAS în ultimele 3 luni

Grup	Media zilelor cu durere de cap în ultimele 3 luni [IQR]	Subiecți
Inițial	15,5 [8, 20]	n = 974
Lasmiditan de 100 mg la 3 luni	11,8 [4,5, 15]*	n = 820
Lasmiditan de 100 mg la 6 luni	10,6 [4, 14]*	n = 673
Lasmiditan de 100 mg la 9 luni	9,5 [3, 13]*	n = 541
Lasmiditan de 100 mg la 12 luni	8,8 [3, 10]*	n = 429

*P<0,001 vs. inițial; model mixt pentru măsurători repetate.

Nu au fost diferențe semnificative între dozele de lasmiditan.

Tabelul 8. GLADIATOR: zile cu durere de cap MIDAS în ultimele 3 luni

Grup	Media zilelor cu durere de cap în ultimele 3 luni [IQR]	Subiecți
Inițial	15,5 [8, 20]	n = 1063
Lasmiditan de 200 mg la 3 luni	11,3 [4, 15]*	n = 884
Lasmiditan de 200 mg la 6 luni	10,9 [4, 14]*	n = 719
Lasmiditan de 200 mg la 9 luni	9,0 [3, 12]*	n = 582
Lasmiditan de 200 mg la 12 luni	8,2 [2,10]*	n = 418

*P<0,001 vs. inițial; model mixt pentru măsurători repetate.

5

Nu au fost diferențe semnificative între dozele de lasmiditan.

Tabelul 9. GLADIATOR: zile cu durere de cap MIDAS în ultimele 3 luni pentru pacienții cu date la 12 luni (analiza completatorilor)

Grup	Media zilelor cu durere de cap în ultimele 3 luni [IQR]	Subiecți
Inițial	14,3 [8, 18]	n = 429
Lasmiditan de 100 mg la 3 luni	10,6 [5, 15]*	n = 428
Lasmiditan de 100 mg la 6 luni	10,2 [4, 13]*	n = 428
Lasmiditan de 100 mg la 9 luni	9,2 [3, 12]*	n = 429
Lasmiditan de 100 mg la 12 luni	8,8 [3, 10]*	n = 429

*P<0,001 vs. inițial; model mixt pentru măsurători repetate.

10

Nu au fost diferențe semnificative între dozele de lasmiditan.

Tabelul 10. GLADIATOR: zile cu durere de cap MIDAS în ultimele 3 luni pentru pacienții cu date la 12 luni (analiza completatorilor)

Grup	Media zilelor cu durere de cap în ultimele 3 luni [IQR]	Subiecți
Inițial	14,5 [7, 18]	n=418
Lasmiditan de 200 mg la 3 luni	10,6 [4, 15]*	n=418
Lasmiditan de 200 mg la 6 luni	10,0 [4, 12,5]*	n=416
Lasmiditan de 200 mg la 9 luni	8,5 [3, 12]*	n=418
Lasmiditan de 200 mg la 12 luni	8,2 [2, 10]*	n=418

*P<0,001 vs. inițial; model mixt pentru măsurători repetate.

Nu au fost diferențe semnificative între dozele de lasmiditan.

Tabelul 11. GLADIATOR: durere de cap MIDAS în ultimele 3 luni

Grup	Media durerii de cap în ultimele 3 luni [IQR] †	Subiecți
Inițial	7,4 [7, 8]	n=974
Lasmiditan de 100 mg la 3 luni	7,0 [6, 8]*	n=820
Lasmiditan de 100 mg la 6 luni	6,7 [6, 8]*	n=673
Lasmiditan de 100 mg la 9 luni	6,7 [6, 8]*	n=541
Lasmiditan de 100 mg la 12 luni	6,4 [5, 8]*	n=429

* P<0,001 vs. inițial; model mixt pentru măsurători repetate. † Scor 0-10, unde 0 = nici o durere, și 10 = durere cât se poate de puternică.

15

Nu au fost diferențe semnificative între dozele de lasmiditan.

Tabelul 12. GLADIATOR: durere de cap MIDAS în ultimele 3 luni

Grup	Media durerii de cap în ultimele 3 luni [IQR] †	Subiecți
Inițial	7,3 [6, 8]	n=1063
Lasmiditan de 200 mg la 3 luni	6,9 [6, 8]*	n=884
Lasmiditan de 200 mg la 6 luni	6,7 [6, 8]*	n=718
Lasmiditan de 200 mg la 9 luni	6,5 [6, 8]*	n=580
Lasmiditan de 200 mg la 12 luni	6,2 [5, 8]*	n=415

* P<0,001 vs. inițial; model mixt pentru măsurători repetate. †Scor 0-10, unde 0 = nici o durere, și 10 = durere cât se poate de puternică.

Nu au fost diferențe semnificative între dozele de lasmiditan.

Tabelul 13. GLADIATOR: durere de cap MIDAS în ultimele 3 luni pentru pacienții cu date la 12 luni (analiza completatorilor)

Grup	Media durerii de cap în ultimele 3 luni [IQR] †	Subiecți
Inițial	7,4 [7, 8]	n=429
Lasmiditan de 100 mg la 3 luni	7,1 [6, 8]	n=428
Lasmiditan de 100 mg la 6 luni	6,9 [6, 8]*	n=428
Lasmiditan de 100 mg la 9 luni	6,8 [6, 8]*	n=429
Lasmiditan de 100 mg la 12 luni	6,4 [5, 8]*	n=429

* P<0,001, †P=0,003 vs. inițial; model mixt pentru măsurători repetate. †Scor 0-10, unde 0 = nici o durere, și 10 = durere cât se poate de puternică. Nu au fost diferențe semnificative între dozele de lasmiditan.

5

Tabelul 14. GLADIATOR: durere de cap MIDAS în ultimele 3 luni pentru pacienții cu date la 12 luni (analiza completatorilor)

Grup	Media durerii de cap în ultimele 3 luni [IQR] †	Subiecți
Inițial	7,4 [7,8]	n=415
Lasmiditan de 200 mg la 3 luni	7,0 [6, 8]*	n=415
Lasmiditan de 200 mg la 6 luni	6,8 [6, 8]*	n=413
Lasmiditan de 200 mg la 9 luni	6,5 [6, 8]*	n=415
Lasmiditan de 200 mg la 12 luni	6,2 [5, 8]*	n=415

* P<0,001 vs. inițial; model mixt pentru măsurători repetate. †Scor 0-10, unde 0 = nici o durere, și 10 = durere cât se poate de puternică. Nu au fost diferențe semnificative între dozele de lasmiditan.

10 Pacienții randomizați fie la lasmiditan de 100 mg sau fie la lasmiditan de 200 mg au avut, în medie, dizabilitate de migrenă severă inițial (scor MIDAS mediu 21+). Pacienții au prezentat o îmbunătățire importantă, semnificativă clinic în MIDAS timp de 12 luni de tratament (rezumată în Figura 3). Dizabilitatea migrenei, zilele cu durere de cap și durerile de cap în ultimele 3 luni s-au îmbunătățit în timp cu ambele doze. Nu au fost diferențe semnificative între dozele de lasmiditan pentru nici un rezultat. Modificările față de valorile inițiale în analiza completatorilor au fost similare cu rezultatele populației generale la fiecare dintre momentele de timp. Acest rezultat sugerează că concluzia generală nu este impactată de lipsa datelor/uzura selectivă.

15 Tratamentul cu lasmiditan a condus la scăderea în timp a scorurilor de dizabilitate a migrenei MIDAS, a numărului de zile cu durere de cap, și a severității migrenei, și aceste efecte pe termen lung au fost similare la grupurile cu lasmiditan de 100 mg și de 200 mg. Reducerea observată în dizabilitate timp de câteva luni, de exemplu până la 12 luni, a condus în mod surprinzător și neașteptat la conceptul că administrarea cronică de lasmiditan, preferabil noaptea, reprezintă un mijloc pentru a obține o modificare persistentă a bolii, o reducere a susceptibilității migrenei la anumiți pacienți cu migrenă. Astfel, invențiile divulgate în acest document sunt susținute de observațiile neașteptate din studiul Gladiator al lasmiditanului.

25 **Exemplu 3: Lasmiditan nocturn cronic pentru prevenirea migrenei**

Acest studiu va testa ipoteza primară că lasmiditanul nocturn cronic este superior placebo-ului în prevenirea la pacienții cu migrenă rezistentă la terapie. Un studiu similar poate fi efectuat la pacienții cu migrenă fără criteriile adăugate că ei au eșuat în încercările de prevenire anterioare. Obiectivul primar al acestui studiu este modificarea medie globală față de valoarea inițială în numărul de zile lunare cu durere de cap migrenoasă în decursul unei faze de tratament dublu mascat de 3 luni în populația totală (migrenă episodică și cronică).

Toate obiectivele cheie secundare vor fi testate atât pe populația totală (migrenă episodică și cronică) cât și pe subpopulația cu migrenă episodică în afară de cazul când este specificat altfel. Metodologia specifică (inclusiv ordinea de testare și populația) pentru testele următoarelor obiective cheie secundare va fi specificată în planul de analiza statistică.

Un obiectiv secundar al studiului este de a compara lasmiditanul nocturn cronic cu placebo în raport cu prevenirea migrenei la o subpopulație cu migrenă episodică unde obiectivul secundar reflectă modificarea medie globală față de valoarea inițială în numărul de zile lunare cu durere de cap migrenoasă în decursul unei faze de tratament dublu mascat de 3 luni la pacienții cu migrenă episodică. Un obiectiv secundar al studiului este de a compara lasmiditanul nocturn cronic cu placebo în raport cu o rată de răspuns de 50% unde obiectivul secundar reflectă procentajul pacienților cu o reducere \geq 50% față de valoarea inițială în zilele lunare cu durere de cap migrenoasă în decursul unei faze de tratament dublu mascate de 3 luni. Un obiectiv secundar al studiului este de a compara lasmiditanul nocturn cronic cu placebo în raport cu modificarea în funcționare unde obiectivul secundar reflectă modificarea medie față de valoarea inițială în scorul domeniului Restrictiv al Rolului Funcțional al Chestionarului de Calitatea Vieții Specific Migrenei versiunea 2.1 (MSQ v2.1) în luna a 3-a. Un obiectiv secundar al studiului este de a compara lasmiditanul nocturn cronic cu placebo față de o rată de răspuns de 75% unde obiectivul secundar reflectă procentajul pacienților cu o reducere \geq 75% față de valoarea inițială în zilele lunare cu durere de cap migrenoasă în decursul unei faze de tratament dublu mascat de 3 luni. Un obiectiv secundar al studiului este de a compara lasmiditanul nocturn cronic cu placebo față de o rată de răspuns de 100% unde obiectivul secundar reflectă procentajul pacienților cu o reducere de 100% față de valoarea inițială în zilele lunare cu durere de cap migrenoasă în decursul unei faze de tratament dublu mascat de 3 luni.

Acest studiu poate fi un studiu multicentru, randomizat, dublu mascat, paralel, controlat cu placebo al lasmiditanului nocturn cronic la pacienții care îndeplinesc criteriile Clasificării Internaționale a Tulburărilor de Cefalee (ICHD) pentru un diagnostic de migrenă cu sau fără aură sau migrenă cronică, și care au eșuat la 2 până la 4 tratamente anterioare de îngrijire standard pentru prevenirea migrenei. Studiul are 4 perioade, incluzând o perioadă inițială prospectivă pentru a determina eligibilitatea pacientului.

Studiul are șase ramuri de tratament: lasmiditan nocturn cronic (25, 50, 75, 100, 150, și 200 mg/noapte) și placebo. După o perioadă inițială prospectivă de 1 lună, pacienții eligibili vor fi randomizați într-un raport 1:1 pentru a primi placebo sau lasmiditan nocturn cronic de până la 3 luni de tratament dublu mascat. Lasmiditanul nocturn este administrat oral, într-o singură administrare, cu una sau mai multe tablete pentru a obține doza specificată care este studiată. Pacienții care finalizează faza de tratament dublu mascat pot intra într-o fază de tratament cu etichetă deschisă de 3 luni. Apoi, toți pacienții din faza de tratament cu etichetă deschisă vor primi lasmiditan nocturn cronic la doza specificată pe ramura de tratament.

Studiul va selecta aproximativ 764 de potențiali participanți la studiu pentru a asigura randomizarea a aproximativ 420 pacienți cu migrenă, din care aproximativ 250 de pacienți au migrenă episodică, sau aceste numere sunt ajustate după cum este necesar pentru numărul de ramuri de tratament studiate. În afară de cazul când se specifică altfel, analizele statistice vor fi efectuate pe o populație cu intenție de tratare (ITT), care include toți pacienții care sunt randomizați și primesc cel puțin o doză din produsul investigat. Pacienții din populația ITT vor fi analizați în conformitate cu grupul de tratament la care ei sunt randomizați. Când este evaluată modificarea față de valoarea inițială, pacientul va fi inclus în analiză numai dacă el/ea are o măsurătoare inițială și post-inițială. Analiza primară va evalua eficacitatea lasmiditanului nocturn cronic comparativ cu placebo asupra modificării globale medii față de valoarea inițială în numărul de zile lunare cu durere de cap migrenoasă și zile cu durere probabilă de cap migrenoasă în timpul unei faze de tratament dublu mascate de 3 luni. Analiza primară va fi efectuată utilizând o tehnică de măsurători repetate cu un model amestecat pe bază de probabilitate maximă restricționată.

Pacienți sunt eligibili pentru a fi incluși în studiu numai dacă ei îndeplinesc toate criteriile următoarele la selecție: 1) sunt în vârstă de la 18 până la 75 ani (inclusiv) în momentul selecției; 2) au un diagnostic de migrenă cum s-a definit de către ghidurile Societății Internaționale de Cefalee ICHD-3 (1,1, 1,2, sau 1,3) (ICHD-3 2018), cu un istoric al durerilor de cap migrenoase de cel puțin 1 an înainte de vizita 1, și debutul migrenei înainte vârstei de 50 de ani; 3) au un istoric, înainte de vizita 1, de cel puțin 4 zile cu dureri de cap migrenoase și cel puțin 1 zi pe lună fără durere de cap în medie în ultimele 3 luni; 4)

au, înainte de vizita 1, documentarea (înregistrarea medicală sau farmaceutică sau prin confirmarea unui medic) a eșuării anterioare a 2 până la 4 categorii de medicații preventive pentru migrenă în ultimii 10 ani din următoarea listă din cauza eficacității inadecvate (ceea ce înseamnă, doză maximă tolerată timp de cel puțin 2 luni) și/sau motive de siguranță/tolerabilitate, lista incluzând (a) propranolol sau metoprolol (b) topiramat, (c) valproat sau divalproex, (d) amitriptilină, (e) flunarizină, (f) candesartan, (g) toxină botulinică A sau B, și (h) medicație aprobată local pentru prevenirea migrenei (pacienții care s-au calificat numai sub criteriile (f) și (h) ar trebui să nu depășească 20% din totalul populației de studiu); 5) de la vizita 2 la vizita 3 (perioada prospectivă inițială), au o frecvență de 4 sau mai multe zile cu durere de cap migrenoasă și cel puțin 1 zi fără durere de cap pe o perioadă de 30 de zile (pentru a evita raportarea

părtinitoare, pacienților nu li se va spune numărul de zile de migrenă sau cu durere de cap pe care se bazează calificarea studiului); și 6) de la vizita 2 la vizita 3 (perioada prospectivă inițială), trebuie să obțină suficientă conformitate cu ePRO zilnic al intrărilor de dureri de cap după cum s-a demonstrat prin completarea a cel puțin 80% din intrările zilnice ale jurnalului.

Se crede că acea administrare nocturnă cronică de lasmiditan pentru utilizare în prevenirea migrenei va fi superioară terapiei de prevenire anterioare, în special la anumite populații tratate anterior fără succes, prin acțiunea persistentă asupra sistemului nervos trigeminal. Se crede că aceste proprietăți farmacologice vor conduce la o eficacitate superioară pentru prevenirea migrenei la pacienții care suferă de migrene rezistente la terapie. Astfel, potențiala eficacitate furnizată prin prezenta utilizare de lasmiditan, pentru prevenirea migrenei la pacienții a căror boală a fost refractară la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau de prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă, ar reprezenta un avantaj suplimentar important în prevenirea migrenei. Preferabil, pacienții tratați prin regimurile de dozare din prezenta invenție pot experimenta potențial lipsa durerii migrenoase, și/sau lipsa dizabilității migrenei, cum s-a evaluat prin metode bine cunoscute specialistului calificat, cum ar fi evaluarea MIDAS sau prin măsurători bine cunoscute ale calității vieții. Preferabil pacienții tratați cu regimurile de dozare din prezenta invenție ar experimenta trei sau mai puține zile cu migrenă pe lună, și mai preferabil nu mai mult de o zi cu migrenă pe lună. Preferabil, regimurile de dozare din prezenta invenție vor furniza o prevenire îmbunătățită a migrenei cum s-a descris aici, în timp ce în același timp vor demonstra o siguranță și tolerabilitate clinice dorite.

Exemplul 4: Studiu LAIL, - un studiu controlat de fază 2, randomizat, dublu mascat, de lasmiditan o dată pe noapte pentru tratamentul de prevenire al migrenei episodice la adulți

În studiu LAIL, lasmiditanul va fi administrat o dată zilnic cu cel puțin 8 ore înainte de necesitatea de a conduce, și dozarea va fi recomandată în momentul culcării. Așa cum s-a utilizat în acest document, acest lucru reflectă un regim nocturn. Pacienții ar trebui să nu conducă sau se culceze în alte activități care necesită atenție sporită până cu cel puțin 8 ore după luarea fiecărei doze de medicament de studiu, chiar dacă ei se simt destul de bine pentru a face acel lucru. Pentru a minimiza aceste efecte, este recomandat ca pacienții să ia dozele de medicament de studiu în momentul culcării. Când este posibil pe baza unei restricții de 8 ore, dozarea este recomandată în momentul culcării. Acest regim furnizează un exemplu de dozare „nocturnă” așa cum s-a utilizat în acest document, care poate include orice moment particular al zilei în care pacientul intenționează să doarmă sau să se odihnească pe o anumită perioadă de ore, așa cum pacientului i-ar lua de obicei un timp de somn, și în care preferabil „administrarea nocturnă” va avea loc cu 8 ore înainte de următoarea fereastră în care pacientul dorește să conducă un automobil. Acest regim furnizează de asemenea un exemplu de dozare „nocturnă” așa cum s-a utilizat în acest document care înseamnă că lasmiditanul este administrat o dată la fiecare perioadă de 24 de ore, sau o dată în fiecare zi calendaristică, preferabil timp de nu mai puțin de 5 zile consecutive, sau preferabil pe o perioadă de nu mai puțin de 10 zile, sau timp de atâta timp cât este necesar pentru prevenirea migrenei. Acest regim furnizează de asemenea un exemplu de dozare „cronică” așa cum s-a utilizat în acest document care înseamnă că lasmiditanul este administrat pe o bază consecutivă în desfășurare, unde pacientul administrează dozele și/sau în care pacientul este instruit pentru a administra dozele ca parte a unui regim de tratament.

Obiective ^a	Obiective finale ^b
Primar <ul style="list-style-type: none"> • Pentru a testa ipoteza că cel puțin 1 doză de lasmiditan (de 50 mg/zi sau de 100 mg/zi) este superioară placebo-ului în prevenirea durerii de cap migrenoase la pacienții cu migrenă episodică 	<ul style="list-style-type: none"> • Modificarea medie globală față de valoarea inițială în numărul de zile lunare cu durere de cap migrenoasă în decursul unei faze de tratament dublu mascat de 3 luni

Obiective secundare cheie		
Dacă lasmiditanul (de 50 sau de 100 mg/zi) este statistic semnificativ superior placebo-ului pe obiectivul primar, următoarele obiective secundare cheie vor fi testate controlând multiplicitatea:		Metodologia specifică (incluzând ordinea de testare, relația și alocarea și propagarea erorilor de tip I) pentru testele următoarelor obiective secundare cheie vor fi specificate într-un plan de analiza statistică (SAP):
<i>Pentru a compara lasmiditan cu placebo cu privire la:</i>		
• rată de răspuns de 50%	• Procentajul pacienților cu o reducere $\geq 50\%$ față de valoarea inițială în zilele lunare cu durere de cap migrenoasă	
• funcționare	• Modificarea medie față de valoarea inițială în Rol	
	Scorul domeniului Restrictiv Funcțional al MSQ v2.1 în luna a 3-a	
• numărul de zile lunare cu utilizarea tratamentului acut (abortiv) al migrenei	• Modificarea medie globală față de valoarea inițială în numărul de zile lunare cu utilizarea de medicație pentru durerea de cap acută	
• somn	• Modificarea medie globală față de valoarea inițială în măsurarea rezultatului raportat de către pacient al somnului (PROMIS-SF v1.0 Tulburare de somn 4a)	
Alte obiective secundare	Obiective finale	
<i>Pentru a compara lasmiditanul cu placebo cu privire la:</i>		
• rată de răspuns de 30%	• Procentajul pacienților cu o reducere $\geq 30\%$ față de valoarea inițială în zilele lunare cu durere de cap migrenoasă	
• rată de răspuns de 75%	• Procentajul pacienților cu o reducere $\geq 75\%$ față de valoarea inițială în zilele lunare cu durere de cap migrenoasă	
• rată de răspuns de 100%	• Procentajul pacienților cu o reducere de 100% față de valoarea inițială în zilele lunare cu durere de cap migrenoasă	
• debut al răspunsului susținut de 50%	• Luna inițială în care separarea statistică în proporția pacienților care îndeplinesc cel puțin o reducere de 50% în zilele lunare cu durere de cap migrenoasă care este menținută în toate lunile ulterioare până în luna a 3-a	
• zile cu durere de cap moderată până la severă	• Modificarea medie globală față de valoarea inițială în numărul de zile lunare cu durere de cap moderată până la severă	
• debutul efectului	• Luna inițială la care statistic	
		separarea modificării medie față de valoarea inițială în numărul de zile lunare cu durere de cap migrenoasă este demonstrat și menținut la toate lunile ulterioare până în luna a 3-a
• zile lunare cu durere de cap	• Modificare medie globală față de valoarea inițială a zilelor lunare cu durere de cap	
• zile cu dureri de cap migrenoase ICHD-3	• Modificare medie globală față de valoarea inițială în numărul zilelor lunare cu durere de cap migrenoasă ICHD-3	
• ore lunare cu durere	• Modificare medie globală față de valoarea inițială în numărul orelor lunare	

<i>Pentru a compara lasmiditan cu placebo cu privire la:</i>	
de cap migrenoasă	cu durere de cap migrenoasă
<ul style="list-style-type: none"> ore lunare cu durere de cap 	<ul style="list-style-type: none"> Modificare medie globală față de valoarea inițială în numărul de ore lunare cu durere de cap
<ul style="list-style-type: none"> dizabilitatea și calitatea vieții asociată cu sănătatea 	<ul style="list-style-type: none"> Modificări față de valoarea inițială la luna a 3-a pe baza următoarelor măsuri: <ul style="list-style-type: none"> scor total MIDAS și articole individuale scor total MSQ v2.1, și scor al domeniului de Prevenție al Rolului Funcțional și al Funcționării Emoționale
<ul style="list-style-type: none"> impresia globală a pacientului despre severitatea și modificarea stării migrenei 	<ul style="list-style-type: none"> Modificarea medie față de valoarea inițială în scorul PGI-S în luna a 3-a Scor PGI-C mediu în luna a 3-a
<ul style="list-style-type: none"> simptome de alodinie 	<ul style="list-style-type: none"> Modificarea medie față de valoarea inițială în scorul ASC-12 în luna a 3-a
<ul style="list-style-type: none"> atacuri de migrenă 	<ul style="list-style-type: none"> Modificarea medie globală față de valoarea inițială în numărul de atacuri lunare de migrenă
<ul style="list-style-type: none"> debutul atacurilor de migrenă după dozare 	<ul style="list-style-type: none"> Diferența medie globală în momentul debutului atacurilor de migrenă

<i>Pentru a evalua:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> farmacocineticele lasmiditanului 	<ul style="list-style-type: none"> Concentrațiile plasmatice medii ale lasmiditanului
În timpul perioadei IV a studiului (de urmărire):	
<ul style="list-style-type: none"> modificări în eficacitate, siguranță, și rezultate funcționale 	<ul style="list-style-type: none"> Modificări medii în toate măsurătorile continue de eficacitate, siguranță, și rezultate funcționale care sunt de asemenea evaluate în perioada de tratament dublu mascată
Obiective terțiare	Obiective finale

<i>Pentru a compara lasmiditanul cu placebo cu privire la:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> simptomele asociate cu migrena 	<ul style="list-style-type: none"> Modificarea medie globală față de valoarea inițială în numărul de zile lunare cu durere de cap migrenoasă cu: <ul style="list-style-type: none"> greață și/sau vomitare fotofobie și fonofobie aură simptome prodromale Modificarea medie globală față de valoarea inițială în numărul de zile lunare fără simptome și numărul de zile lunare fără durere de cap
<ul style="list-style-type: none"> simptome de depresie și anxietate 	<ul style="list-style-type: none"> Modificări medii față de valoarea inițială în luna a 3-a pentru următoarele măsurători: <ul style="list-style-type: none"> PHQ-9 GAD-7
<ul style="list-style-type: none"> modificări în calitatea vieții asociată cu sănătatea 	<ul style="list-style-type: none"> Modificări față de valorile inițiale în luna a 3-a pentru următoarele măsurători: <ul style="list-style-type: none"> HCRU starea de angajare

Abrevieri: ASC-12 = Lista de verificare a Simptomelor de Alodonie cu 12 articole; GAD = Scara de Tulburare de Anxietate Generalizată cu 7 articole; HCRU = Chestionar de Utilizare al Resurselor de Îngrijirea Sănătății; ICHD = Clasificare Internațională a Tulburărilor de Cefalee; MIDAS = Evaluarea Dizabilității Migrenei; MSQ v2.1 = Chestionar al Calității Vieții Specific Migrenei versiunea 2.1; PGI-S = Impresia Globală de Severitate a Pacientului; PHQ-9 = Chestionar de Sănătate al Pacientului-9; PROMIS-SF = Formularul Scurt al Sistemului Informațional de Măsurare a Rezultatelor Raportate de Pacient [v1.0 Tulburare de somn 4a]; SAP = Plan de Analiză Statistică.

^a Toate obiectivele sunt pentru Perioada III de studiu (perioadă de tratament dublu mascat de 3 luni), în afară de cazul când se specifică „în timpul perioadei IV de studiu” în acest tabel.

^b Definițiile valorilor inițiale și ale obiectivului vor varia depinzând de evaluare. Pentru obiectivele primar și cheie secundare, valorile inițiale și obiective finale sunt definite în secțiunea 9. Pentru restul evaluărilor, valorilor inițiale și obiectivele finale vor fi definite în SAP.

Definiții ale obiectivelor de migrenă și de dureri de cap:

Obiectiv	Definiție/Criterii
Durere de cap migrenoasă	O durere de cap, cu sau fără aură, de durată ≥ 30 de minute, cu ambele din următoarele caracteristici (A și B) necesare: A. Cel puțin 2 din următoarele caracteristici ale durerii de cap: <ul style="list-style-type: none"> • Locație unilaterală • Calitate pulsatorie • Intensitate moderată sau severă a durerii • Agravare de către, sau determinarea evitării activității fizice de rutină
	ȘI B. În timpul durerii de cap cel puțin una dintre următoarele: <ul style="list-style-type: none"> • Greață și/sau vomitare • Fotofobie și fonofobie
	<i>(Definiție adaptată după definiția standard IHS ICHD-3)</i>
Durere de cap migrenoasă probabilă	O durere de cap de durată ≥ 30 de minute, cu sau fără aură, dar căreia îi lipsește una dintre caracteristicile migrenei din definiția IHS ICHD-3. Pentru a fi exacti, acest lucru îndeplinește <ul style="list-style-type: none"> • fie cel puțin două criterii A și zero criterii B, sau • un criteriu A și cel puțin un criteriu B.
Zi cu durere de cap migrenoasă (obiectiv primar)	O zi calendaristică în care o durere de cap migrenoasă sau o durere de cap migrenoasă probabilă au loc.
Zi cu durere de cap migrenoasă ICHD	O zi calendaristică în care are loc o durere de cap migrenoasă.
Atac de durere de cap migrenoasă	Începutul oricărei zile în care o durere de cap migrenoasă sau o durere de cap migrenoasă probabilă sunt înregistrate și se termină când are loc o zi fără migrenă.
Durere de cap nemigrenoasă	Toate durerile de cap cu durată ≥ 30 de minute care nu îndeplinesc definiția de migrenă sau migrenă probabilă.
Zi cu durere de cap nemigrenoasă	O zi calendaristică în care are loc o durere de cap nemigrenoasă.

Obiectiv	Definiție/Criterii
Zi cu durere de cap	O zi calendaristică în care are loc orice tip de durere de cap (incluzând migrenă, migrenă probabilă, și durere de cap nemigrenoasă).
Abrevieri: ICHD = Clasificarea Internațională a Tulburărilor de Cefalee; IHS = Societatea Internațională a Cefaleei.	

Concept general:

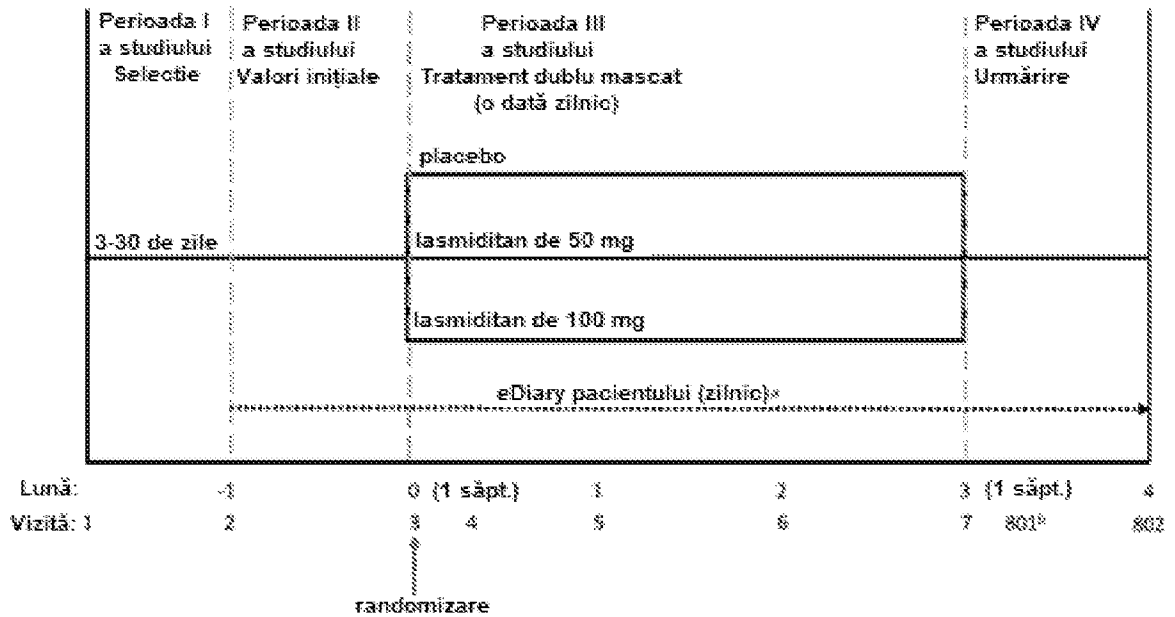
Studiul LAIL este un studiu de fază 2, multicentru, dublu mascat, randomizat, controlat cu placebo al lasmiditanului la pacienții adulți cu migrenă episodică. Studiul va consta din 4 perioade secvențiale (vezi schema mai jos și programul de activități):

- Perioada I a studiului I (selecție): 3-30 zile
- Perioada II a studiului (valori inițiale prospective): 30-40 zile după perioada I a studiului
- Perioada III a studiului (tratament dublu mascat): aproximativ 90 zile
- Perioada IV a studiului (de urmărire): până la 32 zile

În timpul perioadei III a studiului, pacienții vor fi repartizați aleator, cu raportul 2:1:1, până la 1 din 3 tratamente orale o dată zilnic (QD):

- placebo
- lasmiditan
 - 50 mg
 - 100 mg (vezi secțiunea 6.1 despre abordarea de titrare pentru acest grup de tratament)

Schema:



* În plus față de eDiary zilnic al pacientului, pacienții vor completa o înregistrare pe hârtie.

↳ Vizita 801 va fi o vizită telefonică pentru a evalua orice sindrom retras sau eveniment advers asociat cu tratamentul de studiu

Program de activități (SoA):

În timpul perioadei de tratament, vizitele neprogramate pot fi efectuate la discreția investigatorului. Perioada de eligibilitate a evaluării prospective inițiale va dura de la 30 până la 40 zile. Investigatorii și pacienții pot avea până la 5 zile suplimentare pentru a-și programa întâlnirea lor la vizita 3 (după 40 de zile); totuși, eligibilitatea va fi pe baza perioadei de 30 până la 40 de zile. Activitățile vizitei

Procedură	SP I	SP II Val.	SP III Perioadă de tratament (3 luni)					ET	SP IV Urmărire		Obs.
	Selecție vizită 1	inițiale prospective vizită 2	Vizită 3	Vizit ă 4	Vizită 5	Vizită 6	Vizit ă 7	Vizit ă 801	Vizit ă 802		
toleranță (zile) între vizite											
Semne vitale	X		X	X	X	X	X	X		X	Include presiunea arterială și pulsul, măsurate în triplicate. Înainte de administrare și înainte de recoltarea de sânge.
Criterii de includere și excludere	X										
Confirmare eligibilitate		X	X								
Revizuire AE		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Revizuire medicație concomitentă	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Introducere eDiary, incluzând evaluarea capacității pacientului de utilizare a eDiary	X										
Asigură eDiary pacientului și înregistrarea pe hârtie a pacientului, precum și instruirea pentru utilizarea eDiary		X									
Procedură	SP I	SP II Val.	SP III Perioadă de tratament (3 luni)					ET	SP IV Urmărire		Obs.
	Selecție vizită 1	inițiale prospective vizită 2	Vizit ă 3	Vizit ă 4	Vizită 5	Vizit ă 6	Vizit ă 7	Vizit ă 801	Vizit ă 802		
Lună de studiu		-1	0	N/A	1	2	3		4		
Interval țintă (zile)			30-45	7	23	30	30		7	23	

Procedură	SP I	SP II	Val.	SP III Perioadă de tratament (3 luni)					ET	SP IV		Obs.
	Selecție vizită 1	inițiale prospective vizită 2		Vizită 3	Vizit ă 4	Vizită 5	Vizită 6	Vizit ă 7		Urmărire	Vizit ă 801	
de la vizita anterioară												
Interval de toleranță (zile)					±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Interval de toleranță între vizite (zile)	3-30	30-40										
Video pentru instruirea pacientului				X								Dacă este disponibil și unde regulamentul local și Comitetul de Evaluarea Etică permite, pacienții vor urmări un video de instruire conceput să răspundă așteptărilor pacienților cu privire la participarea la un studiu controlat cu placebo și diferența între tratamentul medical și cercetare.
Tratament al de studiului dispense				X	X	X	X					
Lună de studiu		-1	0	N/A	1	2	3				4	
Interval țintă (zile) de la vizita anterioară			30-45	7	23	30	30			7	23	
Interval de toleranță (zile)					±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Interval de toleranță între vizite (zile)	3-30	30-40										
Intrări în eDiary-ul			Vezi detalii.									Pacienții

Procedură	SP I Selecție vizită 1	SP II Val. inițiale prospe ctive vizită 2	SP III Perioadă de tratament (3 luni)					ET	SP IV Urmărire		Obs.	
			Vizită 3	Vizit ă 4	Vizită 5	Vizită 6	Vizit ă 7		Vizit ă 801	Vizit ă 802		
pacientului											vor complete eDiary zilnic începând cu vizita 2. Pentru detalii despre eDiary-ul pacientului.	
Intrarea de înregistrare pe hârtie a pacientului			Vezi detalii.									Pacienții vor utiliza înregistrare a pe hârtie, după cum este necesar, pentru a înregistra utilizarea lor de medicații concomitente pentru durerea de cap. Pentru detalii despre înregistrare a pe hârtie a pacientului.
Revizuirea eDiary și a înregistrării pe hârtie a pacientului			X	X	X	X	X	X		X		
Randomizare			X									
Lună de studiu		-1	0	N/A	1	2	3			4		
Interval țintă (zile) de la vizita anterioară			30-45	7	23	30	30		7	23		
Interval de toleranță (zile)				±2	±2	±2	±2		±2	±2		
Interval de toleranță (zile) între vizite	3-30	30-40										
Evaluarea conformității cu de				X	X	X	X	X				

Procedură	SP I	SP II	Val.	SP III Perioadă de tratament (3 luni)					ET	SP IV Urmărire		Obs.
	Selecție vizită 1	inițiale prospective vizită 2		Vizită 3	Vizitã 4	Vizită 5	Vizită 6	Vizitã 7		Vizitã 801	Vizitã 802	
studiu												
Colectarea pachetului de medicament de studiu neutilizat/gol					X	X	X	X	X			
Teste clinice de laborator și program de luare a unei mostre												
Hematologie	X	X	X	X	X							
Chimie clinică	X	X	X	X	X					Nu este necesar repausul alimentar.		
Urinaliză	X			X	X							
FSH	X									Doar femeile, dacă este necesar, pentru a confirma starea de menopauză		
Procedură	SP I	SP II	SP III	Perioadă de					ET	SP IV Urmărire		Obs.
	Selecție vizită 1	Val.inițiale prospective vizită 2	tratament (3 luni)	Vizitã 3	Vizitã 4	Vizitã 5	Vizitã 6	Vizitã 7		Vizitã 801	Vizitã 802	
Lună de studiu		-1	0	N/A	1	2	3				4	
Interval țintă (zile) de la vizita anterioară			30-45	7	23	30	30			7	23	
Interval de toleranță (zile)				±2	±2	±2	±2			±2	±2	
Interval de toleranță (zile) între vizite	3-30	30-40										
Test seric de sarcină	X							X	X			<p>Testul seric de sarcină trebuie să fie efectuat numai la femeile cu potențial de naștere.</p> <p>Un test de urină pozitiv trebuie să fie urmat de un test seric de sarcină pentru confirmare.</p> <p>Colectarea sarcinii serice la vizita 7 sau ET dacă</p>

Teste clinice de laborator și program de luare a unei mostre										
										pacientului continuă cu perioada de studiu IV.
Lună de studiu		-1	0	N/A	1	2	3		4	
Interval țintă (zile) de la vizita anterioară			30-45	7	23	30	30		7	23
Interval de toleranță (zile)				±2	±2	±2	±2		±2	±2
Interval de toleranță (zile) între vizite	3-30	30-40								
Test de sarcină de urină			X		X	X			X	Testul de sarcină de urină trebuie să fie efectuat numai de către femeile cu potențial de naștere. Făcut local. Un test de urină pozitiv trebuie să fie urmat de un test seric de sarcină pentru confirmare.
Selecție de medicamente urinare	X									
Mostră de farmacogenetice			X							Înainte de administrare
Mostre biomarker exploratorii			X				X	X		Vizita 3: înainte de administrare
Lună de studiu		-1	0	N/A	1	2	3		4	
Interval țintă (zile) de la vizita anterioară			30-45	7	23	30	30		7	23
Interval de toleranță (zile)				±2	±2	±2	±2		±2	±2
Interval de toleranță (zile) între vizite	3-30	30-40								
Farmacocinetici				X	X	X				Vizita 6: o mostră PK suplimentară va fi

Teste clinice de laborator și program de luare a unei mostre											colectată utilizând tehnici de microșantionare.
Scări, chestionare, și măsurători de rezultate											
C-SSRS inițială/vizita de selecție	X										
C-SSRS de la ultima vizită		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Formular suplimentar de autovătmare	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Administrare declanșată numai de evenimente raportate spontan.	
Procedură	SP I	SP II	SP III Perioadă de ET					SP IV	Obs.		
	Selecție Vizită 1	Val. inițial prospectiv vizită 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Urmărire			
Lună de studiu		-1	0	N/A	1	2	3		4		
Interval țintă (zile) de la vizita anterioară			30-45	7	23	30	30	7	23		
Interval de toleranță (zile)				±2	±2	±2	±2	±2	±2		
Interval de toleranță (zile) între vizite	3-30	30-40									
Formular de urmărire de autovătmare	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Obligatoriu dacă este declanșat de un formular suplimentar de autovătmare conform instrucțiunilor.	
MIBS-4			X		X	X	X	X	X		
MSQv2.1			X		X	X	X	X	X		
PGI-S			X		X	X	X	X			
PGI-C							X	X			
GAD-7			X				X	X	X		
PHQ-9			X				X	X	X		
PROMIS-SF v1.0 Tulburare de somn 4a			X		X	X	X	X	X		
ASC-12			X				X	X			
Evaluarea accidentelor de conducere/încălcarea			X								

Scări, chestionare, și măsurători de rezultate											
vizitei inițiale											
Evaluarea accidentelor de conducere/încălcarea de la ultima vizită											
Procedură	SP I Selecție vizită 1	SP II Val. inițial prospectiv vizită 2	SP III Perioad de tratament (3 ET)					SPIV Urmărire		Obs.	
			SP III luni)	Visit 3	Visi t 4	Visi t 5	Visi t 6	Visi t 7	Visi t 801		Visi t 802
Lună de studiu		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Interval țintă (zile) de la vizita anterioară			30-45	7	23	30	30			7 23	
Interval de toleranță (zile)				±2	±2	±2	±2			±2 ±2	
Interval de toleranță (zile) între vizite	3-30	30-40									
Evaluarea durerii cronice nemigrenoase			X		X	X	X	X		X	Chestionar administrat de către clinician pentru a evalua alte afecțiuni cronice dureroase Evaluările după vizita 3 sunt numai pentru cei care au afecțiuni dureroase cronice identificate la vizita 3.

Abrevieri: AE = eveniment advers; ASC-12 = Listă de control a Simptomelor de Alodinie cu 12 articole; C-SSRS = Scara de Evaluare a Severității Sinuciderii Columbia; ET = terminare anticipată; FSH = hormon de stimulare foliculară; GAD-7 = Scara Generalizată de Tulburare de Anxietate cu 7 articole; IHS = Societatea Internațională de Cefalee; MIBS-4 = Scara Sarcinii Interictale a Migrenei cu 4 articole; MSQ v2.1 = Chestionar al Calității Vieții Specific Migrenei versiunea 2.1; PGI-C = Impresia Globală de Modificare a Pacientului; PGI-S = Impresia Globală de Severitate a Pacientului; PHQ-9 = Chestionarul de Sănătate al Pacientului-9; PK = farmacocinetic; PROMIS-SF = Formularul Scurt al Sistemului Informațional de Măsurare al Rezultatelor Raportate de Pacient [v1.0 Tulburare de somn 4a]; SP = perioada studiului.

- 5 Lungimea fazei randomizate de tratament (3 luni) este considerată suficientă pentru a evalua siguranța și eficacitatea unei medicații de prevenire a migrenei și este consistentă cu cerințele reglementare pentru compușii cu indicații similare pentru utilizare și populațiile de pacienți. Printre pacienții repartizați aleator la placebo în studiile de prevenire a migrenei, răspunsul placebo la 3 luni a variat de la 14% până la 31% (Speciali și colab. 2010), subliniind importanța comparațiilor dintre medicamentul activ de studiu și placebo. Dată fiind perioada scurtă de înjumătățire a lasmiditanului, concentrația de medicament ar trebui să fie nominală la 2 zile după încetare. Pacienții vor fi evaluați pentru efectele de sevraj în timpul primelor 7 zile după întreruperea tratamentului. O perioadă de urmărire după tratamentul de 1 lună este inclusă pentru a continua evaluarea siguranței pacientului și frecvența migrenelor.
- 10

În acest studiu de fază 2 vor fi studiate două doze puternice de lasmiditan: 50 mg și 100 mg. Expunerea sistemică cu lasmiditan 50 mg și 100 mg este prezisă să obțină sau să depășească expunerea observată la șobolanii care au primit o doză orală de 1 mg/kg lasmiditan care a condus la efecte pozitive și semnificative statistic la diferite modele farmacologice pe șobolani despre care se crede că sunt relevante pentru migrenă. Se anticipează că dozele de lasmiditan de 100 mg mențin concentrațiile medii nelegate din creier peste constanta inhibitoare in vitro a receptorului 5-HT_{1F} pe o durată mai mare decât cea a lasmiditanului de 50 mg, care poate furniza o eficacitate mai mare pentru lasmiditanul de 100 mg față de lasmiditanul de 50 mg. În timp ce eficacitatea lasmiditanului asupra eliberării durerii la 2 ore în studiile finalizate de fază 3 cu un singur atac de lasmiditan au părut să fie dependente de doză, rata de recurență a migrenei a fost în mod similar scăzută de-a lungul intervalului de dozare de la 50 mg până la 200 mg într-un interval de timp de la 2 ore până la 24 de ore după dozare. În studiul pe termen lung cu etichetă deschisă cu tratament intermitent al atacurilor de migrenă cu lasmiditan, o scădere pe o perioadă de tratament de 12 luni a fost observată în dizabilitatea migrenei, zilelor cu durere de cap, severității durerilor de cap, și numărului de migrene tratate cu lasmiditan. Aceste descoperiri au fost similare pentru dozele de 100 mg și de 200 mg.

TEAE-urile raportate cu lasmiditan din studiile de fază 3 finalizate cu un singur atac au fost în primul rând neurologice în natură, cel mai frecvent ușoare sau moderate ca severitate, și probabilitatea de a experimenta TEAE-uri a crescut în general cu creșterea dozei de lasmiditan. Pe baza studiilor de lasmiditan pentru tratamentul acut al migrenei, lasmiditanul de 100 mg și de 200 mg a prezentat eficacitate similară asupra obiectivelor care pot fi asociate cu tratamentul de prevenire al migrenei, dar dozarea cu 200 mg a prezentat numeric mai multe TEAE-uri. Acest studiu de fază 2 va testa lasmiditanul de 50 mg și de 100 mg pentru utilizarea o dată zilnic în tratamentul de prevenire al migrenei.

Regim de dozare:

Lasmiditanul va fi administrat o dată zilnic/noaptea cu cel puțin 8 ore înainte de necesitatea de a conduce, și dozarea este recomandată în momentul culcării. Se crede că acest regim de tratament maximizează tolerabilitatea și potențialul de a observa eficacitatea lasmiditanului pentru prevenirea migrenei. La voluntarii sănătoși, s-a arătat că tratamentul acut cu lasmiditan afectează performanța de conducere simulată într-o manieră dependentă de doză, care s-a remediat la 8 ore după dozare. Deoarece aceasta este o preocupare potențial importantă de siguranță, pacienții care participă în studiul LAIL vor fi instruiți să nu conducă vehicule timp de cel puțin 8 ore după dozare. Pentru a lăsa cel puțin 8 ore înainte de conducere, dozarea în jurul momentului de culcare este recomandată în acest studiu. În timp ce TEAE-urile raportate cu lasmiditan sunt în general ușoare până la moderate și de scurtă durată, o recomandare de dozare în momentul culcării este concepută pentru a diminua potențialele probleme de tolerabilitate observate cu tratamentul intermitent, acut de lasmiditan, care este considerat a fi mai puțină acceptabil cu tratamentul preventiv nocturn cronic. Acesta include TEAE-uri (de exemplu somnolență, letargie, sau oboseală), care pot fi considerate deranjante în timpul orelor de veghe. O altă considerație care susține o recomandare de dozare la momentul culcării este că atacurile de migrenă ating vârful în timpul primelor ore ale dimineții. O analiză a atacurilor de migrenă 3592 la 1696 de adulți a arătat că atacurile de migrenă încep frecvent între 4 și 9 AM (Fox și Davis 1998) cu aproape jumătate din atacuri începând în timpul acestei ferestre de 5 ore. În timp ce efectele farmacodinamice prelungite ale lasmiditanului sunt considerate a fi un avantaj al prezentelor regimuri de dozare, dozarea la momentul culcării va furniza concentrații de medicament mai ridicate în orele dimineții, un moment de vârf pentru apariția atacurilor de migrenă.

Un pacient este considerat a fi terminat studiul dacă el/ea au terminat toate fazele studiului, inclusiv ultima vizită sau ultima procedură planificată prezentată în programul de activități. Finalul studiului este definit ca datele ultimei vizite sau ultimei proceduri planificate prezentate în programul de activități pentru ultimul pacient.

Populație de studiu:

Toți pacienții trebuie să îndeplinească următoarele criterii de selecție. Eligibilitatea pacienților pentru înscrierea în studiu va fi pe baza rezultatelor unui istoric medical de selecție, unei examinări fizice, unei examinări neurologice, testelor clinice de laborator, electrocardiogramelor (ECG-uri), și a unui istoric al migrenei în timpul selecției și a unei perioade inițiale prospective, cum s-a descris în secțiunea criteriilor de includere și de excludere. Natura oricăror afecțiuni comorbide prezente la momentul examinării fizice și orice afecțiuni preexistente trebuie să fie documentată. Persoanele care nu îndeplinesc criteriile pentru participare în acest studiu (eșuează la selecție) din motive specifice cum s-a evidențiat pot fi luate în considerare pentru reselectare o dată.

Pacienții sunt eligibili pentru a fi incluși în studiu numai dacă se aplică toate dintre următoarele criterii:

1. Pacienții trebuie să fie cu vârste de la 18 până la 75 ani inclusiv, în momentul semnării consimțământului informat.
2. Au un diagnostic de migrenă cu sau fără aură cum s-a definit prin ghidurile de Clasificare Internațională a Tulburărilor de Cefalee ale Societății Internaționale de Cefalee (IHS) (1,1, 1,2,1) (ICHD-3 2018), cu un istoric de dureri de cap migrenoase de cel puțin 1 an înainte de vizita 1, și debut al migrenii înainte de vârsta de 50 de ani.
3. Înainte de vizita 1, au un istoric de 4 până la 14 zile de durere de cap migrenoasă și cel puțin 2 atacuri de migrenă pe lună pe medie în ultimele 3 luni.
4. De la vizita 2 la vizita 3 (perioada prospectivă inițială), au o frecvență de 4 până la 14 zile cu durere de cap migrenoasă și cel puțin 2 atacuri de migrenă (vezi definițiile) pe intrările din jurnalul electronic. Pentru a evita raportarea subiectivă, pacienților nu li se spune numărul de zile cu durere de cap migrenoasă pe care se bazează calificarea studiului.
5. De la vizita 2 la vizita 3 (perioadă prospectivă inițială), pacienții trebuie să obțină suficientă conformitate cu intrările de dureri de cap zilnice din ePRO după cum s-a demonstrat prin completarea a cel puțin 80% din intrările zilnice în jurnal.
6. Pacienții trebuie să fie capabili să-și dea consimțământul informat semnat cum s-a descris care include conformitatea cu cerințele și restricțiile listate în formularul consimțământului informat (ICF) și în acest protocol.
7. Pacientul trebuie să fie de încredere și să dorească să urmeze procedurile studiului.
8. Femeile cu potențial de naștere trebuie testate negativ pentru sarcină, și trebuie să fie de acord cu utilizarea metodelor foarte eficiente de contracepție.
Pacienții sunt excluși din studiu dacă se aplică oricare din următoarele criterii:
9. Au utilizat anterior lasmiditan, incluzându-i pe cei care au finalizat sau s-au retras anterior din acest studiu.
10. Au hipersensibilitate cunoscută la lasmiditan, sau la orice excipient de tablete orale de lasmiditan, sau orice sensibilitate la un ditan sau hipersensibilitate cunoscută la multiple medicamente în opinia investigatorului.
11. Au un istoric de utilizare al anticorpului monoclonal CGRP pentru prevenirea migrenelor în 4 luni de la vizita 1.
12. Au un istoric de eșec de mai mult de 4 clase de medicații care previn migrena.
13. Au avut nu mai mult de 9 doze de tripan pe lună în cele 3 luni de dinainte de vizita 1 și ≤ 9 doze de triptan în timpul perioadei prospective inițiale.
14. Primesc în prezent medicație sau alte tratamente pentru prevenirea durerilor de cap migrenoase, în opinia investigatorului. Toxinele botulinice A și B care au fost administrate în zona capului sau gâtului pentru utilizare terapeutică trebuie să fie întrerupte cu cel puțin 3 luni înainte de vizita 2. Medicația, blocarea nervului, sau utilizarea de dispozitiv (cum ar fi stimularea magnetică transcranială) în zona capului sau gâtului sau pentru prevenirea migrenii trebuie să fie întrerupte cu cel puțin 30 zile înainte de vizita 2.
15. Au un istoric de dureri de cap zilnice persistente, grupuri de dureri de cap, sau subtipuri de migrenă incluzând migrenă cu aura trunchiului cerebral (migrenă de tip basilar) (1.2.2), migrenă hemiplegică (sporadică sau familială) (1.2.3), sau migrenă retinală (1.2.4), definită de IHS ICHD-3.
16. Au un istoric de dureri de cap (de exemplu, grupuri de dureri de cap, dureri de cap datorate abuzului de medicamente) altele decât migrena sau durerea de cap de tip tensional cum s-a definit de către IHS ICHD-3 cu 3 luni înainte de randomizare.
17. Înainte de vizita 1, au un istoric de ≥ 15 zile cu dureri de cap (migrenă, migrenă probabilă sau orice altă durere de cap) pe lună în medie în timpul ultimelor 3 luni sau sunt suspecti că suferă de migrenă cronică cum s-a definit de către IHS ICHD-3.
18. Au un istoric de leziuni la cap sau gât cu 6 luni înainte de vizita 1.
19. Au un istoric de leziuni traumatice la cap asociate cu modificarea semnificativă a calității sau frecvenței durerilor lor de cap.
20. Au o selecție pozitivă a medicamentelor pentru urină pentru orice substanțe de abuz la vizita 1.
21. Au un istoric de amețeală recurentă și/sau vertij incluzând vertijul pozițional paroxismal benign, boala Meniere, migrena vestibulară, și alte tulburări vestibulare.
22. Au o depreciere renală sau hepatică semnificativă în opinia investigatorului sau dacă ei îndeplinesc criteriile de monitorizare hepatică.
23. Femei care alăptează.
24. Au o afecțiune medicală acută, serioasă, sau instabilă care, în raționamentul investigatorului, indică o problemă medicală care ar împiedica participarea la studiu (de exemplu, bradicardie simptomatică).
25. Nu doresc sau nu pot să se conformeze cu utilizarea unui dispozitiv de colectare a datelor.

Eșecurile de selecție sunt definite ca pacienți care consimt să participe la studiul clinic dar ulterior nu sunt repartizați aleator la tratamentul de studiu. Indivizii care nu îndeplinesc criteriile pentru participarea la acest studiu (eșec de selecție) pot fi reselectați numai o dată dacă: pacienții utilizează o medicație concomitentă care necesită o doză stabilă pe o perioadă de timp specifică înainte de vizita 2 și este necesar un timp suplimentar pentru a satisface cerința referitoare la perioada de timp. Intervalul între selecție și reselectie trebuie să fie de cel puțin 45 zile sau mai lung dacă este necesar pentru cadrele de timp specificate în criteriile de includere/excludere sau în lista cu medicație concomitentă.

Tratamentul de studiu este definit ca orice tratament investigational și/sau cu placebo intenționat pentru a fi administrat unui participant la studiu (pacient) în conformitate cu protocolul de studiu. Acest studiu implică tratamentul dublu mascat cu lasmiditan de 50 mg și de 100 mg sau placebo administrate oral QD pentru prevenirea durerilor de cap migrenoase. Lasmiditanul va fi administrat QD cu cel puțin 8 ore înainte de necesitatea de a conduce, fiind recomandat în momentul culcării. Pentru a păstra mascarea în decursul studiului, pacienții din toate grupurile de tratament vor primi două tablete pe zi (una din fiecare dimensiune) într-o manieră dublu simulată pentru a garanta mascarea tratamentului de studiu QD.

Grup de studiu	Tablete administrate (QD)			
	Activ		Placebo	
	Lasmiditan de 50mg	Lasmiditan de 100mg ^a	Placebo care imită lasmiditanul de 50 mg	Placebo care imită lasmiditanul de 100 mg
Lasmiditan de 50 mg	X			X
Lasmiditan de 100 mg		X	X	
Placebo			X	X

^a Doza inițială de lasmiditan va fi titrată: în timpul primei săptămâni de tratament, pacienții din acest grup de tratament vor primi 50 mg de lasmiditan QD, și apoi 100 mg QD după aceea.

Medicamentul de studiu va fi administrat la aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, și administrarea recomandată va fi la culcare. Pacienții vor înregistra datele și momentul administrării dozei selectate în eDiary-ul lor. Modificările de doză nu sunt permise în acest studiu.

Aceasta este un studiu dublu mascat (adică, ambii, pacientul și investigatorul vor fi mascați pentru un tratament de studiu). Vor fi utilizați următorii factori de stratificare: regiune geografică sau țară, frecvența migrenei la momentul inițial (<8 vs ≥8 zile cu durere de cap migrenoasă pe lună). Înscrierea pacienților cu dureri de cap migrenoase de frecvență scăzută (adică, <8 zile cu dureri de cap migrenoase/lună) va fi oprită dacă numărul unor astfel de pacienți depășește 176. Dacă un investigator, personalul de pe situs care efectuează evaluările, sau pacientul este nemascat, pacientul trebuie să fie întrerupt din studiu.

Conformitatea pacientului cu tratamentul de studiu va fi evaluată la fiecare vizită. Metodele pentru evaluarea conformității vor include chestionarea directă și numărarea tabletelor returnate. La fiecare vizită, starea de conformitate a produsului investigational va fi colectată pe baza procentajului de tablete luate din totalul prescris.

Indicațiile pentru utilizare, datele de administrare, și dozajul oricărei medicații sau vaccin (incluzând toate medicamentele fără prescripție sau prescise pentru migrenă precum și pentru alte afecțiuni, vitamine, și/sau suplimente din plante) pe care pacientul le primește în momentul înscrierii în studiu sau le primește în timpul studiului trebuie să fie înregistrate, împreună cu, motivul utilizării, datele de administrare incluzând datele de început și sfârșit, informații despre dozaj incluzând doza și frecvența, calea de administrare.

Pacienții vor utiliza înregistrarea lor, dacă este necesar, pentru a înregistra utilizarea medicațiilor lor concomitente pentru migrenă. Personalul de studiu ar trebui să înregistreze toate medicațiile concomitente pe durata participării pacientului la studiu.

Toate dozele de lasmiditan au fost asociate cu deprecierea conducerii într-un studiu pe voluntari sănătoși pe un simulator de conducere pe bază de calculator. Pacienții ar trebui să-și limiteze conducerea, acționarea utilajelor grele, sau a altor activități similare după administrarea medicamentului de studiu cum s-a descris în ICF. Pentru a minimiza aceste efecte, este recomandat ca pacienții să ia dozele de lasmiditan la culcare. Ei trebuie de asemenea să aștepte cel puțin 8 ore înainte de a conduce, de a acționa utilaje grele, sau de a efectua alte activități similare.

Pacienții care vor întrerupe studiul sau produsul investigațional în timpul fazei de tratament dublu mascat (perioada III a studiului) vor continua imediat cu perioada IV a studiului. Pacienții care întrerup anticipat produsul investigațional din orice motiv ar trebui să completeze procedurile pentru evenimente adverse și pentru alte urmări ale protocolului. Întreruperea temporară nu va fi permisă.

5 Jurnalul eDiary va fi utilizat pentru a colecta informația pentru evaluarea eficacității primare. În plus față de informația colectată prin eDiary și înregistrările pacientului, evaluările vor fi administrate la situs în conformitate cu programul de activități. Evaluarea eficacității secundare include Chestionarul de Calitatea Vieții Specific Migrenei versiunea 2.1. MSQ v2.1 este un instrument al stării de sănătate autoadministrat care a fost dezvoltat pentru a aborda impactul fizic și emoțional asupra funcționării care este preocuparea specifică la persoanele care suferă de dureri de cap migrenoase. Instrumentul constă din 10 14 articole care abordează 3 domenii (Jhingran și colab. 1998b): Restricția Rolului Funcțional, Prevenția Rolului Funcțional, și Funcționarea Emoțională. Domeniul restrictiv măsoară specific dizabilitatea ca asociată cu impactul asupra performanței activităților normale, cu domeniul preventiv abordând deprecierea funcțională completă, și domeniul emoțional evaluând trăirile asociate cu invalidarea zilelor 15 lunare cu dureri de cap migrenoase. Răspunsurile sunt date utilizând o scară de tip Likert în 6 puncte, care variază de la „nici una în timp” până la „tot timpul”. Scorurile brute pentru fiecare domeniu sunt calculate ca sumă a răspunsurilor la întrebări, cu suma colectivă furnizând un scor brut total care este apoi convertit la o scară de la 0 până la 100, cu scorurile mai ridicate indicând o stare de sănătate mai bună, și o 20 modificare pozitivă în scoruri reflectând o îmbunătățire funcțională (Jhingran și colab. 1998a; Martin și colab. 2000). Instrumentul a fost conceput cu o perioadă de reamintire de 4 săptămâni și este considerat fiabil, valid, și sensibil la modificările din deprecierea funcțională din cauza migrenei (Jhingran și colab. 25 1998b; Bagley și colab. 2012). O altă evaluare a eficacității secundare va fi Sistemul Informațional de Măsurare a Rezultatelor Raportate de Pacient (Formularul Scurt de Tulburări Asociate cu Somnul 4a) (PROMIS®). PROMIS® este parte a unei inițiative regionale a Instituțiilor Naționale de Sănătate. Scopul său declarat este „de a furniza clinicienilor și cercetătorilor acces la măsurători eficiente, precise, valide, și receptivă ale sănătății și bunăstării raportate la adulți și copii” (HealthMeasures 2013). Inițiativa PROMIS a utilizat teorii moderne de măsurare și o abordare științifică riguroasă pentru dezvoltarea instrumentului care implică metode cantitative, calitative, și mixte. Această abordare a produs bănci de 30 articole autoraportate de către pacient cu excelente proprietăți psihometrice. Banca de articole autoraportate de către pacient PROMIS-SD (HealthMeasures WWW) a fost dezvoltată printr-un proces iterativ de căutare în literatură, colectări și sortări de articole, revizuirea conținutului de către experți, cercetarea calitativă a pacientului, și testare pilot. Cele 27 de articole rezultate evaluează percepțiile autoraportate ale calității somnului, profunzimii somnului, și restabilirii asociate cu somnul. Acestea 35 includ dificultăți și preocupări percepute legate de somn sau de a rămâne adormit, precum și percepții ale adecvării, și satisfacției, somnului. PROMIS-SD a demonstrat excelente proprietăți de măsurare incluzând consistență internă și validitate convergentă. Validitatea băncii de articole a fost susținută prin corelații moderate până la ridicate cu scările existente și prin capacitatea de a face distincție între acelea cu și fără tulburări de somn (Buysse și colab 2010). PROMIS-SD a fost testat și a prezentat dovada validității (de exemplu, asocieri așteptate, deosebiri între grupuri cunoscute) pe un interval larg de populații (Busse și 40 colab 2013, Cook și colab 2012, Fenton și colab 2011, Stachler și colab 2014). Cercetarea ulterioară utilizând analiza articolelor și raționamentul clinic a redus scara celor 27 de articole la 8 articole. Autorii au raportat că versiunea cu 8 articole are „precizie mai mare de măsurare decât Indicele de Calitate al Somnului Pittsburgh (PSQI)” (Yu și colab 2012). Reducerea în continuare a articolelor a produs o versiune cu 4 articole (PROMIS-SF SD 4a). Cele 4 articole rezultate măsoară calitatea somnului, 45 începutul somnului, problemele cu somn, și odihna. Cercetarea efectuată de către Jensen și colab (2016) a demonstrat ca versiunea cu 4 articole are fiabilitate și validitate adecvate. Fiecare întrebare are 5 opțiuni de răspuns care variază ca valoare de la 1 până la 5. Pentru notare, scorul brut total este găsit prin însumarea valorilor răspunsului la fiecare întrebare. Cu scorul brut total calculat, este utilizat tabelul de conversie al scorului aplicabil din Manualul de Notare al Tulburărilor de Somn PROMIS pentru a 50 transforma scorul brut total într-un scor T pentru fiecare participant. Scorul T redimensionează scorul brut într-un scor standardizat cu o medie de 50 și o deviație standard (SD) de 10. Scorul mai ridicat reprezintă o tulburare de somn mai mare.

O altă evaluare a eficacității secundare poate include o Evaluare a Dizabilității Migrenei (MIDAS). MIDAS este o scară evaluată de către pacient care a fost concepută pentru a cuantifica 55 dizabilitatea asociată cu durerea de cap pe o perioadă de 3 luni. Acest instrument constă din 5 articole care reflectă numărul de zile raportate ca pierdute, sau cu productivitate redusă la locul de muncă sau acasă și la evenimentele sociale. La fiecare întrebare se răspunde cu numărul de zile din timpul ultimelor 3 luni de evaluare, care variază de la 0 până la 90, cu scorul total fiind însumarea celor 5 răspunsuri numerice. O valoare mai ridicată este indicatorul unei dizabilități mai mari (Stewart și colab. 1999, 2001).

Acest instrument este considerat fiabil și valid, și este corelat cu raționamentul clinic referitor la necesitatea îngrijirii medicale (Stewart și colab. 1999, 2001). Pentru interpretabilitatea clinică, au fost dezvoltate 4 calități categorice pe baza scorului total: calitatea I (0 până la 5) este pentru dizabilitate mică sau deloc, calitatea II (6 până la 10) este pentru dizabilitate ușoară, calitatea III (11 până la 20) este pentru dizabilitate moderată, și calitatea IV (21+) este pentru dizabilitate severă. Categoria de dizabilitate severă a fost ulterior subdivizată în calitatea IV-A (severă [21 până la 40]) și calitatea IV-B (foarte severă [41 până la 270]) deoarece o proporție ridicată a pacienților cu migrenă cronică sunt încadrați la calitatea IV (Blumenfeld și colab. 2011). Două întrebări suplimentare (A și B) colectează informația despre frecvența durerilor de cap și intensitatea durerilor de cap. Acestea nu sunt notate în chestionarul MIDAS dar sunt incluse pentru a furniza o informație relevantă clinic care poate ajuta în deciziile de tratament și management.

O altă evaluare a eficacității secundare poate include o Impresie Globală despre Severitatea pacientului. Scara Impresiei Globale despre Severitate a pacientului (PGI-S) (Guy 1976) este un instrument evaluat de către pacient care măsoară severitatea curentă a bolii. PGI-S include un interval de posibile răspunsuri, de la 1 („normal, fără nici o boală”) până la 7 („extrem de bolnav”). Impresia Globală despre Modificări a Pacientului poate fi o altă evaluare a eficacității secundare. Scara Impresiei Globale despre Modificări a Pacientului (PGI-C) (Guy 1976) este un instrument evaluat de către pacient care măsoară modificarea simptomelor pacientului. Este o scară în 7 puncte în care un scor de 1 indică faptul că pacientul este „foarte mult mai bine”, un scor de 4 indică faptul că pacientul nu a experimentat „nici o modificare”, și un scor de 7 indică faptul că pacientul este „foarte mult mai rău”. O altă evaluare a eficacității secundare poate include o Listă de Verificare a Simptomelor Alodinie cu 12 articole. ASC-12 (Lipton și colab 2008) este un instrument cu 12 articole, validat, cantitativ, și completat de pacient pentru a măsura prezența și severitatea alodinie cutanate în asociere cu atacurile de dureri de cap. Unealta a fost dezvoltată pentru a furniza răspunsuri graduale mai degrabă decât răspunsuri dihotomice (prezent/absent). ASC-12 întreabă cât de des experimentează pacientul o durere crescută sau o senzație neplăcută pe piele în timpul celui mai sever tip de durere de cap când se angajează în fiecare din cele 12 articole, cum ar fi pieptănarea părului, purtarea ochelarilor de vedere, și expunerea la căldură sau frig. Fiecare din cele 12 articole are următoarele opțiuni de răspuns: nu se aplică la mine (0 puncte), niciodată (0 puncte), rar (0 puncte), mai puțin de jumătate din timp (1 punct) și jumătate din timp sau mai mult (2 puncte). Scorul total variază de la 0 până la 24 și dă următoarele categorii de alodinie (Lipton și colab 2008): nici una (0 până la 2 puncte), ușoară (3 până la 5 puncte), moderată (6 până la 8 puncte) și severă (9 puncte sau mai mult).

Alte evaluări de eficacitate includ informația colectată prin eDiary și înregistrările pacientului. Răspunsul pacienților la medicațiile lor pentru migrena acută vor fi înregistrate la situs. Descrierile celorlalte evaluări terțiare sunt listate mai jos.

Chestionarul de Sănătate al Pacientului-9 (PHQ-9) este un instrument completat de pacient cu 9 articole care a fost conceput pentru detectarea MDD și pentru măsurarea severității simptomelor depresive (Kroenke și colab. 2001). Cele 9 articole se referă la criteriile de diagnostic pentru MDD din Manualul de Diagnostic și Statistică al Tulburărilor Mentale, ediția a patra (DSM-IV) și sunt încă aplicabile pentru Manualul de Diagnostic și Statistică al Tulburărilor Mentale, ediția a cincea (DSM-V): anedonie, dispoziție depresivă, dificultăți de somn, senzație de oboseală, modificarea apetitului, sentiment de vinovăție, autoblamare, sau lipsă de valoare, dificultăți de concentrare, senzație de încetinire sau neliniște, și gânduri de a fi mai bine mort sau de a se autorăni. Fiecare articol este notat pe o scară în 4 puncte (0 = niciodată, 1 = câteva zile, 2 = mai mult de jumătate din timp, 3 = aproape fiecare zi) pe baza simptomelor din ultimele 2 săptămâni. Scorul global variază de la 0 până la 27, cu nivelurile de severitate ale depresiei definite după cum urmează: 0-4 minimal, 5-9 ușor, 10-14 moderat, 15-19 moderat sever, și 20-27 sever. Instrumentul este considerat fiabil și valid pentru utilizare în cercetare și cadru clinic (Kroenke și colab. 2001), inclusiv la pacienții cu migrenă (Seo și Park 2015a).

Scara Generalizată de Tulburare de Anxietate cu 7 articole (GAD-7) este un chestionar completat de pacient cu 7 articole care a fost conceput pentru a detecta GAD și pentru măsurarea severității simptomelor de anxietate (Spitzer și colab. 2006). Unealta a fost dezvoltată pe baza criteriilor simptomatice pentru GAD în DSM-IV (încă aplicabil pentru DSM-V) precum și pe baza revizuirii scârilor de anxietate existente, cu articole care abordează următoarele: sentimente de nervozitate, îngrijorări necontrolabile, îngrijorări excesive, probleme de relaxare, neliniște, iritabilitate, și teamă. Pacientul identifică cât de mult au fost aceste simptome supărătoare în ultimele 2 săptămâni. Fiecare din cele 7 articole este notat pe o scară în 4 puncte (0 = deloc, 1 = câteva zile, 2 = mai mult de jumătate din zile, 3 = aproape în fiecare zi), cu scorul total care variază de la 0 până la 21. Nivelurile de severitate de anxietate sunt definite după cum urmează: 0-4 = minimal, 5-9 = ușor, 10-14 = moderat, și 15-21 = sever.

Instrumentul este considerat fiabil și valid pentru utilizare în cercetare și cadru clinic (Spitzer și colab. 2006), inclusiv la pacienții cu migrenă (Seo și Park 2015b).

5 Momentele de timp planificate pentru toate evaluările de siguranță sunt furnizate în programul de activități (SoA). O examinare fizică completă va include, la un minim, evaluări ale sistemelor cardiovascular, respirator, gastrointestinal, și neurologic. Înălțimea și greutatea vor fi de asemenea măsurate și înregistrate. Investigatorii ar trebui să acorde în special atenție semnelor clinice asociate cu boli serioase anterioare. Evenimentele adverse (AE-uri) sunt înregistrate pe baza examinărilor. Semnele vitale vor include temperatura corpului, presiunea arterială, și pulsul. Presiunea arterială și pulsul vor fi măsurate în triplicate în poziția șezând înainte de extragerea de sânge și de administrarea medicamentului de studiu. Înălțimea și greutatea vor fi evaluate cum s-a indicat în programul de activități. Orice descoperiri semnificative clinic din măsurarea semnelor vitale care conduc la un diagnostic ar trebui să fie raportate ca AE.

15 Pentru fiecare pacient, o singură, electrocardiogramă digitală (ECG) cu 12 derivații va fi colectată la vizitele afișate în programul de activități. ECG-urile ar trebui să fie înregistrate în conformitate cu recomandările specifice studiului incluse în manualul ECG. ECG-urile selectate vor fi citite local. Restul de ECG-uri vor fi citite centralizat. Pacienții trebuie să stea întinși pe spate timp de aproximativ 5 până la 10 minute înainte de colectarea ECG și să rămână întinși pe spate dar treji în timpul colectării ECG. Orice descoperiri semnificative clinic din ECG-uri care conduc la un diagnostic ar trebui să fie raportate ca AE.

20 Cu excepția rezultatelor testelor de laborator care pot demasca studiul, rezultatele testelor de laborator vor fi furnizate investigatorului. Anexa 2 furnizează o listă a testelor clinice de laborator care trebuie să fie efectuate și la SoA pentru momentul de timp și frecvență. Investigatorul trebuie să revizuiască raportul de laborator, să documenteze această revizuire, și să înregistreze orice modificări relevante clinic care apar în timpul studiului în secțiunea AE a CRF. Descoperirile de laborator anormale semnificative clinic sunt acelea care nu sunt asociate cu boala de bază, în afară de cazul când investigatorul consideră că sunt mai severe decât era de așteptat pentru afecțiunea participantului. Toate testele de laborator cu valori considerate anormale semnificativ clinic în timpul participării la studiu ar trebui să fie repetate până când valorile revin la normal sau la valorile inițiale sau nu mai sunt considerate clinic semnificative de către investigator sau monitorul medical. Dacă astfel de valori nu revin la normal/valorile inițiale într-o perioadă de timp considerată rezonabilă de către investigator, etiologia ar trebui să fie identificată și sponsorul notificat. Toate evaluările de laborator necesare prin protocol, cum s-a definit în Anexa 2, trebuie să fie efectuate în conformitate cu manualul de laborator și SoA. Orice descoperiri semnificative clinic din testele de laborator care conduc la un diagnostic ar trebui să fie raportate ca AE. Dacă un pacient din studiu experimentează ALT ridicat $\geq 3X$ ULN, ALP $\geq 2X$ ULN, sau TBL ridicat $\geq 2X$ ULN, testarea ficatului ar trebui să fie repetată în 3 până la 5 zile incluzând ALT, AST, ALP, TBL, bilirubina directă, transferaza gama-glutamil, și kinaza creatinei pentru a confirma anormalitatea și pentru a determina dacă este o creștere sau scădere. Dacă anormalitatea persistă sau se agravează, ar trebui să fie inițiată monitorizarea clinică și de laborator de către investigator și în consultanță cu monitorul medical al studiului. Monitorizarea ALT, AST, TBL, și ALP ar trebui să continue până la normalizarea nivelurilor sau până la revenirea la nivelurile inițiale aproximative.

40 Deoarece lasmiditanul este un medicament penetrant centralizat, evaluarea ideilor și a comportamentului suicidal va fi monitorizată în timpul studiului utilizând Scara de Severitate a Suicidului Columbia (C-SSRS). C-SSRS este o scară care captează apariția, severitatea, și frecvența ideilor și a comportamentului suicidal în timpul perioadei de evaluare printr-un chestionar (Posner și colab. 2011). Scara include întrebări sugerate să solicite tipul de informație necesar pentru a determina dacă a avut loc un gând sau comportament asociate cu suicidul. C-SSRS este administrat de către un profesionist din domeniul sănătății care a fost instruit adecvat, cu cel puțin 1 an de experiență clinică/în îngrijirea pacienților în conformitate cu programul de activități.

45 Pentru a evalua suplimentar impactul lasmiditanului asupra conducerii, pacienți vor fi chestionați să răspundă la întrebări legate de accidente vehiculelor cu motor și încălcarea legislației rutiere în conformitate cu programul de activități.

50 La vizitele și momentele de timp specificate în programul de activități, probele de sânge venos vor fi colectate pentru a determina concentrațiile plasmatice de lasmiditan și de metaboliți ai acestuia. Când este extrasă o mostră de sânge, ar trebui să fie înregistrat momentul (într-un interval de 24 de ore) și data ultimei doze administrate (de obicei față de seara anterioară) înainte de recoltarea unei mostre de sânge. Momentul de timp precis și data recoltării unei mostre de sânge ar trebui să fie de asemenea înregistrate. Va fi utilizat un test validat pentru a determina concentrațiile plasmatice de lasmiditan și de metaboliți ai acestuia. Informația despre concentrația de medicament care poate demasca studiul nu va fi raportată la situsurile investigative sau personalului mascat până când studiul nu a fost demasc.

Utilizare Resurselor de Asistență Medicală și Statutul de Angajare (HCRU) vor fi solicitate de către personalul de studiu în timpul documentării răspunsurilor pacientului. HCRU constă din 3 întrebări, care chestionează despre numărul de vizite la camerele de gardă ale spitalelor, rămânéri peste noapte într-un spital, și orice alte vizite la un profesionist din domeniul sănătății care au avut loc de la ultima vizită de studiu a pacientului, în afara vizitelor asociate cu participarea acestuia la studiul clinic. Pacienții vor fi de asemenea întrebați specific despre numărul de evenimente de sănătate care sunt asociate cu durerile de cap migrenoase. Vizita inițială va include aceleași întrebări, dar cu cadrul de referință fiind în ultimele 6 luni. Va fi solicitată de asemenea o întrebare despre statutul de angajare, dată fiind corelația și potențiala confuzie cu măsurătorile privind rezultatul de sănătate, cum ar fi MIDAS.

Ipooteza primară este de a determina că cel puțin 1 doză de lasmiditan (50 de mg/zi sau 100 de mg/zi) este superioară placebo-ului în prevenirea durerii de cap migrenoase la pacienții cu migrenă episodică. Aproximativ 541 pacienți vor fi selectați pentru a obține 292 pacienți repartizați aleator, cu un raport de 2:1:1, la: placebo (n=146), lasmiditan de 50 mg (n=73), sau lasmiditan de 100 mg (n=73). Cu ipoteza unei rate de întrerupere de 20% și o dimensiune a efectului de 0,55, se estimează că această dimensiune a mostrei va furniza o putere de aproximativ 90% pe care cea mai eficientă doză de lasmiditan o va separa față de placebo la un nivel de semnificație unilateral de 0,05 sau 0,1, sau preferabil la un nivel de semnificație bilateral de 0,05, pentru populația cu intenție de a se trata (ITT) în acest studiu.

Trei populații de analiză sunt definite după cum urmează: populație ITT, populație de siguranță, și populație de urmărire. Populațiile ITT și de siguranță includ toți pacienții care sunt randomizați și primesc cel puțin o doză de produs investigational. Populația de urmărire include toți pacienții care intră în faza de urmărire (perioada IV a studiului). Dacă nu se afirmă altfel, toate analizele de eficacitate vor fi efectuate în conformitate cu principiul ITT pe populația ITT; adică, pacienții vor fi analizați în conformitate cu tratamentul la care ei au fost randomizați, indiferent dacă ei au primit de fapt un tratament diferit. Analizele de siguranță vor fi efectuate pe populația de siguranță pe baza tratamentului primit de pacient. Analizele pentru faza de urmărire (perioada IV a studiului) se vor baza numai pe populația de urmărire. În afară de cazul când se specifică altfel, analizele vor fi efectuate pe populația ITT pentru analizele de eficacitate și pe populația de siguranță pentru analizele de siguranță. Când este evaluată modificarea față de valorile inițiale, pacientul va fi inclus în analiză numai dacă el/ea are o măsurare inițială și postinițială. Variabilele continue de eficacitate cu măsurători repetate vor fi analizate utilizând metode de măsurare repetată cu model mixt (MMRM). MMRM vor include efecte categorice fixate de tratament, categoria de frecvență inițială în zilele cu dureri de cap migrenoase (<8 vs ≥8 zile cu dureri de cap migrenoase/lună), cu interacțiune grupată pe țară, lună, și tratament pe lună, precum și interacțiuni de covariații continue fixate inițiale și inițiale pe lună. Pentru modelul obiectivului primar, categoria de frecvență inițială în zilele cu dureri de cap migrenoase va fi exclusă din covariații deoarece valoarea inițială continuă în zilele lunare cu dureri de cap migrenoase este deja în model. Pentru analiza pentru perioada III a studiului, vizita 3 este definită ca inițială și toate vizitele programate între vizita 5 și vizita 7 sunt definite ca observații post inițiale. Pentru variabilele de eficacitate continuă fără măsurători repetate, va fi utilizat un model de analiză al covarianței (ANCOVA) cu imputarea ultimei observații preluate în continuare (LOCF), care conține efectele principale ale tratamentului, categoria de frecvență inițială în zilele cu dureri de cap migrenoase, și gruparea pe țară, precum și covariația continuă fixată inițială. Suma de pătrate de tip III pentru mediile celor mai mici pătrate (LSMedii) va fi utilizată pentru comparații statistice. Pentru analiza pentru perioada III a studiului, vizita 3 este definită ca inițială și ultima observație care nu lipsește între vizita 3 și vizita 7 va fi observația post inițială. Variabilele de eficacitate binară cu măsurători repetate vor fi analizate utilizând un model mixt liniar generalizat (GLIMMIX) ca analiză a măsurătorilor repetate cu efecte mixte pe bază de pseudo probabilitate. Modelul GLIMMIX va include efecte fixate, categorice ale interacțiunii tratamentului, lunii, și tratamentului pe lună, precum și valoarea covariației inițiale continue, fixate. Pentru variabilele de eficacitate binară fără măsurători repetate, comparațiile între grupurile de tratament vor fi efectuate utilizând regresii logistice cu aceiași termeni în model ca în modelul ANCOVA. Gruparea pe țară poate fi îndepărtată pentru a asigura convergența modelului. Pentru variabilele de siguranță continue cu măsurători repetate, vor fi utilizate metode MMRM, precum și un model ANCOVA cu imputare LOCF dacă se consideră adecvat. Când este utilizat un model ANCOVA pentru măsurarea siguranței, modelul va conține efectul principal al tratamentului, precum și covariația inițială continuă fixată. Suma pătratelor de tip III pentru LSMedii va fi utilizată pentru comparații statistice. Pentru variabilele de siguranță categorice (cum ar fi AE-urile și alte modificări categorice de interes), precum și pentru caracteristicile inițiale categorice, comparațiile între grupurile de tratament vor fi efectuate utilizând testul exact al lui Fisher. Efectele tratamentului vor fi evaluate pe baza unui nivel de semnificație bilateral de 0,05 pentru toate analizele de eficacitate și siguranță dacă nu se afirmă altfel. Eroarea de tip I din cauza comparațiilor multiple pentru obiectivul primar și obiectivele secundare cheie va fi controlată în conformitate cu procedura pentru comparații

multiple definită în SAP. Nu va fi nici o ajustare a multiplicității pentru analizele altor date (alte obiective secundare sau obiective terțiare). Țările vor fi grupate după cum se consideră necesar în scopuri de analiză statistică. Analize exploratoare suplimentare ale datelor vor fi efectuate după cum se consideră adecvat.

5 Numărul și procentajul de pacienți ITT care au finalizat studiul sau l-au întrerupt anticipat vor fi tabulate pentru toate grupurile de tratament pentru perioada III a studiului. Motivele pentru întrerupere vor fi comparate între grupurile de tratament pentru perioada III a studiului cu populație ITT. În plus, vor fi rezumate subcategoriile de întrerupere din cauza deciziei pacientului. Pentru perioada IV a studiului, numărul și procentajul de pacienți ITT care intră în perioada IV a studiului vor fi tabulate pentru toate grupurile de tratament precum și dintre acești pacienți, numărul și procentajul pacienților care au finalizat perioada IV a studiului. Vor fi prezentate numai statistici descriptive pentru grupurile de tratament în perioada IV a studiului. Alocarea pacienților de către investigator va fi rezumată pentru perioada III a studiului pentru toți pacienții ITT. Alocarea pacienților de către investigator va fi de asemenea listată pentru toate perioadele studiului.

15 Următoarele caracteristici inițiale ale pacientului vor fi rezumate prin grupul de tratament pentru toți pacienții ITT. Vor fi rezumate prin termenii preferați în cadrul clasei de organe și sisteme (SOC), datele demografice (vârstă, sex, origine etnică, înălțime, greutate, index al masei corporale), măsurătorile asociate cu migrena și/sau durerile de cap din jurnalul ePRO pe o perioadă inițială de 30 de zile, consumul de alcool, tutun, cofeină, și nicotină, istoricul medical și afecțiunile preexistente.

20 Proporția pacienților care au primit medicație concomitentă colectată din eCRF-uri și medicații acute colectate din înregistrările medicației pentru durerile de cap va fi rezumată pentru toți pacienții ITT separat pentru perioada III a studiului și pentru perioada IV a studiului.

25 Un pacient va fi considerat în general conform cu produsul investigațional în timpul perioadei III a studiului dacă toate datele de conformitate nelipsite din punct de vedere al vizitei de la vizitele 5 până la 7 au indicat conformitate. Procentajul pacienților care sunt conformi cu produsul investigațional la fiecare vizită individuală și globală va fi comparat între grupurile de tratament utilizând testul exact al lui Fisher.

30 Va fi calculată conformitatea jurnalului rezultatelor raportate electronic de pacienți la fiecare perioadă de 1 lună (incluzând valorile inițiale, luna 1, luna 2, luna 3, și luna 4) precum și global pentru perioada III a studiului (luna 1 până la luna 3). Conformitatea jurnalului în fiecare perioadă este calculată ca:

$$\frac{\text{Număr actual de zile din jurnal din perioadă}}{\text{Număr așteptat de zile din jurnal din perioadă}} \times 100$$

35 Obiectivul de eficacitate primar este modificarea medie globală față de perioada inițială în numărul de zile lunare cu dureri de cap migrenoase în timpul fazei de tratament dublu mascat de 3 luni (perioada III a studiului), și analiza primară va evalua eficacitatea lasmiditanului comparativ cu placebo în totalul populației ITT. Analiza primară va fi efectuată utilizând o tehnică MMRM restricționată pe bază de probabilitate maximă. Analiza va include efectele categorice fixate ale tratamentului, grupate pe țară, lună, și interacțiunea tratamentului pe lună, precum și covariațiile continue fixate ale numărului inițial de zile cu dureri de cap migrenoase și numărul inițial al interacțiunii de zile pe lună cu dureri de cap migrenoase. O structură de covarianță nestructurată va fi utilizată pentru a modela erorile pacientului. Va fi utilizată aproximarea Kenward-Roger (Kenward și Roger 1997) pentru a estima gradele de libertate ale numitorului. Dacă modelul nu converge cu nici una din matricile Hessiană și G fiind pozitiv definite sub algoritmul de ajustare implicit utilizat de PROC MIXED, va fi implementat algoritmul de notare Fisher specificând opțiunea SCORING în SAS®. Dacă modelul încă nu reușește să convergă, modelul va fi ajustat utilizând matrice de covarianță de următoarele ordine specificate printr-un număr descrescător de parametri de covarianță până când convergența este satisfăcută: Toeplitz eterogenă, autoregresivă eterogenă de prim ordin, Toeplitz, autoregresivă de prim ordin. Când nu este utilizată matricea de covarianță nestructurată, va fi utilizat estimatorul sandwich (Diggle și Kenward 1994) pentru a estima erorile standard ale parametrilor cu efecte fixate. Estimatorul sandwich este implementat prin specificarea opțiunii EMPIRICAL în SAS®. Când este utilizat estimatorul sandwich, aproximarea Kenward-Roger pentru gradele de libertate ale numitorului nu poate fi utilizată. În schimb, gradele de libertate ale numitorului vor fi partiționate în porțiuni între pacient și în pacient, cu opțiunea DDFM=BETWITHIN din SAS®. SAS®PROC MIXED va fi utilizat pentru a efectua analiza.

55 Măsurătorile secundare vor fi analizate utilizând populația ITT pentru faza de tratament dublu mascată (perioada III a studiului). Modelele de analiză pentru măsurătorile secundare continue vor fi aceleași ca pentru analizele primare (secțiunea 9.4.3.1) și va fi utilizat modelul GLIMMIX pentru analiza procentajului de pacienți cu o reducere $\geq 50\%$ față de valoarea inițială în zilele lunare cu dureri de cap migrenoase.

Pentru a controla în general eroarea de tip I, obiectivul primar și un subset de obiective secundare vor fi blocate. Analizele secundare blocate vor fi testate utilizând o procedură cu comparații multiple care menține în general eroarea de tip I la un nivel alfa bilateral de 0,05. Dacă oricare din ipotezele nule sunt respinse pentru obiectivele primare, obiectivul secundar blocat va fi testat în conformitate cu procedura cu comparații multiple.

Vor fi analizate modificările față de măsurătorile inițiale secundare și terțiare. Definițiile acestor valori inițiale vor fi incluse în SAP. În plus, va fi efectuată o analiză categorică pentru măsurarea frecvenței. Nu se vor face ajustări de multiplicitate pentru analizele celorlalte obiective secundare sau terțiare.

Siguranța și tolerabilitatea la tratament vor fi evaluate prin rezumarea următoarelor: TEAE-uri, SAE-uri, AE-uri conducând la întrerupere, semne vitale și greutate, ECG-uri, măsurători de laborator, C-SSRS, accidente rutiere/încălcări ale legislației rutiere, AE-uri legate de retragere. În afară de cazul când se specifică altfel, analizele categorice de siguranță vor include atât vizitele programate cât și neprogramate. Comparațiile între grupurile de tratament pentru toate măsurătorile categorice de siguranță vor fi făcute utilizând testul exact al lui Fisher pentru perioada III a studiului cu populația de siguranță. Numai statisticile descriptive vor fi prezentate pentru analize în perioada IV a studiului. Analizele datelor continue de siguranță vor fi efectuate pentru perioada III a studiului și pentru perioada III/IV a studiului utilizând populația de siguranță. În acele analize, vor fi utilizate numai valorile colectate la vizitele programate.

Evenimentele adverse apărute în timpul tratamentului sunt definite ca AE-uri raportate care au avut loc prima dată sau s-au înrăutățit în timpul fazei postinițiale comparativ cu faza inițială. Pentru fiecare TEAE, nivelul de severitate raportat al evenimentului (ușor, moderat, sau sever) va fi determinat de către opinia pacientului sau a medicului. Dicționarul Medical pentru Terminologia de Nivel Minimal (LLT) al Activităților Regulatorie (MedDRA) va fi utilizat în calculul tratamentului de urgență. Pentru fiecare LLT, severitatea maximă la linia de bază va fi utilizată ca severitate inițială. Dacă severitatea maximă în timpul postinițial este mai mare decât severitatea maximă inițială, evenimentul este considerat ca fiind apărut în timpul tratamentului pentru perioada specifică postinițială. Analizele de siguranță pentru fiecare perioadă a studiului vor utiliza toate vizitele până la ultima vizită programată în perioada de studiu anterioară ca punct de referință. Pentru fiecare pacient și TEAE, severitatea maximă pentru nivelul MedDRA care este afișat (termen preferat, termen de nivel ridicat, sau SOC) este severitatea maximă postinițială observată din maparea tuturor LLT-urilor asociate la acel nivel MedDRA. Pentru evenimentele care sunt specifice sexului, numitorul și calcularea procentajului vor include numai pacienții din sexul specific.

Concentrațiile de lasmiditan și de metaboliți ai acestuia vor fi ilustrate grafic și rezumate descriptiv, ceea ce poate include o comparație vizuală a concentrațiilor de lasmiditan cu o metodă de colectare. O abordare populațională poate fi utilizată pentru a caracteriza PK-ul lasmiditanului la pacienții cu migrenă, pentru a evalua mărimea variabilității PK asociate cu dozarea la culcare, și pentru a identifica potențiali factori care pot avea un impact asupra PK. Dacă este necesar, datele de la alte studii clinice de evaluare a lasmiditanului pot fi combinate cu datele din acest studiu pentru a susține analizele. Dacă este justificat și pe baza disponibilității datelor, relația expunere-răspuns a concentrațiilor de lasmiditan la obiectivele de eficacitate și/sau la obiectivele de siguranță precum și potențiali factori care pot avea un impact asupra acestor obiective pot fi de asemenea explorați. Pot fi efectuate analize suplimentare, dacă este justificat.

Testele detaliate mai jos vor fi efectuate de către laboratorul central. Cerințele specifice protocolului pentru includerea sau excluderea pacienților sunt detaliate în protocol. Pot fi efectuate teste suplimentare în orice moment în timpul studiului după cum s-a considerat necesar de către investigator sau dacă este cerut de către reglementările locale.

Teste clinice de laborator	
Hematologie ^a	Chimie cinică ^a
Hemoglobină	Sodiu
Hematocrit	Clorură
Număr de eritrocite (RBC-uri)	Bicarbonat
Volum celular mediu	Potasiu
Hemoglobină celulară medie	Bilirubina totală
Concentrație de hemoglobină celulară medie	Bilirubină directă

Teste clinice de laborator		
Hematologie^a		Chimie clinică^a
Leucocite (WBC-uri)		Total proteină
Diferență		Fosfatază alcalină (ALP)
	Neutrofile, segmentate	Alanină aminotransferază (ALT)
	Limfocite	Aspartat aminotransferază (AST)
	Monocite	Gama-glutamil transferază (GGT)
	Eozinofile	Azot ureic în sânge (BUN)
	Bazofile	Creatinină
Trombocite		Creatinină kinază (CK)
Morfologie celulară		Acid uric
		Calciu
		Glucoză
Selecție medicament din urină (UDS)^{a,b}		Albumină
		Colesterol (total)
Urinaliză^{a,c}		Trigliceride
Gravitație specifică		
pH		Hormoni (femei)
Proteină		Sarcină (ser ^{a,b,d} și urină ^e)
Glucoză		Hormon foliculo-stimulator (FSH) ^{a,b,f}
Cetonă		
Bilirubină		Mostre farmacogenomice
Urobilinogen		
Sânge		
Nitriți		Mostre farmacocinetice (PK)^{a,g} (concentrație lasmiditan)
Esterază leucocitară în urină		
Examinarea microscopică a sedimentului		
Mostre depozitate^f		
Mostre de biomarker explorator		
	Ser	

Abrevieri: ALT = alanină aminotransferază; ALP = fosfatază alcalină; AST = aspartat aminotransferază; BUN = azot ureic în sânge; CK = creatină kinază; FSH = hormon foliculo-stimulator; GGT = gama-glutamil transferază; PK = farmacocinetici; RBC = celule roșii din sânge; WBC = celule albe din sânge.

^a Testată de laboratorul desemnat.

^b Efectuată numai la selecție.

^c Rezultatele vor fi confirmate de către laboratorul central/altul în momentul testării inițiale.

^d Test seric de sarcină pentru a fi efectuat numai de către femeile cu potențial de naștere.

^e Test urinar de sarcină pentru a fi efectuat numai de către femeile cu potențial de naștere. Făcut local și înainte de dozare.

^f Numai pentru femei, dacă este necesar, pentru a confirma starea menopauzală (detalii în criteriile de includere).

^g Rezultatele nu vor fi furnizate situsurilor investigative.

Abrevieri

Termen	Definiție
5-HT	5-hidroxitriptamină
ACE	Enzimă de transformarea angiotensinei
AE	Eveniment advers: orice apariție medicală neplăcută la un pacient sau subiect sub investigație clinică cărui i s-a administrat un produs farmaceutic care nu are în mod necesar o relație cauzală cu acest tratament. Un eveniment advers poate fi prin urmare orice semn nefavorabil și neintenționat (inclusiv o descoperire anormală de laborator), simptom, sau boală asociată temporar cu utilizarea unui produs medicinal (investigațional), indiferent dacă este sau nu legată de produsul medicinal (investigațional).
ALP	fosfatază alcalină
ALT	alanină aminotransferază
ARB	blocant al receptorului angiotensinei
ASC-12	Listă de Verificare a Simptomelor de Alodonie cu 12 articole
AST	aspartat aminotransferază
mascare	Un studiu singur mascat este unul în care investigatorul și/sau echipa acestuia cunosc tratamentul dar pacientul nu, sau vice versa, sau când sponsorul cunoaște tratamentul dar investigatorul și/echipa acestuia și pacientul nu.
	Un studiu dublu mascat este unul în care nici pacientul nici oricare dintre investigator sau echipa sponsorului care sunt implicați în tratamentul sau evaluarea clinică a pacienților nu cunosc tratamentul primit.
CGRP	Peptidă asociată cu gena calcitonină
CIOMS	Consiliu pentru Organizațiile Internaționale de Științe Medicale
plângere	O plângere este orice comunicare scrisă, electronică, sau orală care invocă deficiențe legate de identitatea, calitatea, puritatea, durabilitatea, fiabilitatea, siguranța sau eficacitatea, sau performanța unui medicament sau sistem de livrare a medicamentului.
conformitate	Aderarea la toate cerințele de reglementare legate de studiu, de bună practică clinică (GCP), și aplicabile.
COA/eCOA	Evaluarea rezultatului clinic/evaluarea electronică a rezultatului clinic
CONSORT	Standarde Consolidate ale Studiilor de Raportare
CRP	Medic cercetător clinic: persoană responsabilă pentru conducerea medicală a studiului. Responsabilitățile CRP pot fi efectuate de către un medic, om de știință cercetător clinic, medic de siguranță generală sau alt ofițer medical.
CRS	Om de știință cercetător clinic
C-CASA	Algoritmul de Clasificare Columbia al Evaluării Suicidului
C-SSRS	Scara de Notare a Severității Suicidului Columbia
DMC	Comitetul de monitorizarea datelor
ADN	Acid deoxiribonucleic
ECG	Electrocardiogramă
EDC	Captură electronică de date
eCRF	Formular electronic de raportare a cazului
eDiary	Jurnal electronic (adică, un dispozitiv ePRO denumit eDiary)
înscrisere	Acțiunea de atribuire a unui pacient la un tratament. Pacienții care sunt înscrisi în studiu sunt cei care au fost atribuiți unui tratament.
intrare	Pacienți intrați într-un studiu sunt cei care au semnat formatul de consimțământ

Termen	Definiție
	informat direct sau prin reprezentanții lor acceptabili legal.
ERB	Comitet de Revizuire Etică
ET	Terminare anticipată
EU	Uniunea Europeană
FSH	Hormon foliculo-stimulator
GAD-7	Scara Generalizată de Tulburare de Anxietate cu 7 articole
GAD	Tulburare generalizată de anxietate
GCP	Bună practică clinică
GLIMMIX	Model mixt liniar generalizat
HIPAA	Legea privind portabilitatea și responsabilitatea asigurărilor de sănătate
IB	Broșura investigatorului
ICF	Formular de consimțământ informat
ICH	Consiliul Internațional pentru Armonizare
ICHD	Clasificarea Internațională a Tulburărilor de Cefalee
IHS	Societatea Internațională de Cefalee
IQR	Interval intercuartilă
Consimțământ informat	Un procedeu prin care un pacient voluntar confirmă dorința lui sau a ei de a participa la un studiu particular, după ce a fost informat despre toate aspecte studiului care sunt relevante pentru decizia pacientului de a participa. Consimțământul informat este documentat prin intermediul unui formular de consimțământ informat scris, semnat și datat.
Analiză intermediară	O analiză intermediară este o analiză a datelor studiului clinic, separate pe grupuri de tratament, care este efectuată înainte ca baza de date raportată finală să fie creată/închisă.
Produs investigațional	O formă farmaceutică a unui ingredient activ sau placebo care este testat sau utilizat ca referință într-un studiu clinic, incluzând produse existente deja pe piață când sunt utilizate sau asamblate (formulate sau ambalate) într-un mod diferit de forma autorizată, sau produse comercializate utilizate pentru o afecțiune neautorizată, sau produse comercializate utilizate pentru a obține informații suplimentare despre forma autorizată.
IRB/IEC	Comitetul de Revizuire Instituțional/Comitetul Etic Independent
ITT	Intenție de tratare: Principiul care afirmă că efectul unei politici de tratament poate fi cel mai bine evaluat prin evaluarea pe baza intenției de a trata un pacient (care este, un regim de tratament planificat) mai degrabă decât a tratamentului actual dat. Are consecința că pacientul alocat unui grup de tratament ar trebui să fie urmărit, evaluat, și analizat ca membru al aceluși grup indiferent de conformitatea acestuia la cursul planificat de tratament.
IWRS	Sistem de răspuns interactiv web
LLT	Terminologia Nivelului Minimal
LOCF	Ultima observație preluată în continuare
LSMeans	Cele mai mici pătrate medii
MAOI	Inhibitor de monoamină oxidază
MBS	Simptomul cel mai deranjant
MDD	Tulburare depresivă majoră
MedDRA	Dicționar Medical pentru Activități Regulatorie

Termen	Definiție
MIBS-4	Scară de Încărcare Interictală pentru Migrenă cu 4 articole
MSQ v2.1	Chestionar de Calitatea Vieții Specifică Migrenei versiunea 2.1
mITT	Intenție de tratare modificată
MMRM	Măsurători repetate ale modelului mixt
NIMH	Insitutul Național de Sănătate Mentală
NRI	Inhibitor al reabsorbției norepinefrinei
NSAID	Medicament antiinflamator nonsteroidian
PGI-C	Impresia Globală de Modificare a Pacientului
PGI-S	Impresia Globală de Severitate a Pacientului
PHQ-9	Chestionar de Sănătate al Pacientului-9
PK/PD	Farmacocinetici/farmacodinamici
ePRO	Rezultate electronice raportate de pacient
PROMIS-SF	Formular Scurt al Sistemului Informațional de Măsurare a Rezultatelor Raportat de Pacient [v1.0 Tulburare de somn 4a]
QD	O dată zilnic
QTcF	Interval QT corectat (formula Fridericia)
ARN	Acid ribonucleic
SAE	Eveniment advers serios
SAP	Plan de analiză statistică
SAC	Centru de analiză statistică
selecție	Acțiunea de determinare dacă un individ îndeplinește cerințele minime pentru a deveni parte a unui grup de potențiali candidați pentru participarea la un studiu clinic.
SNRI	Inhibitor al reabsorbției de serotonin-norepinefrină
SP	Perioada studiului
SSRI	Inhibitor selectiv al reabsorbției de serotonină
SUSARs	Reacții adverse serioase neașteptat de suspecte
TBL	Bilirubină totală
TCA	Antidepresiv triciclic
TENS	Stimulare nervoasă electrică transcutanată
TEAE	Eveniment advers apărut în urma tratamentului: o apariție medicală neplăcută care apare în timpul unei perioade de tratament definite, care a lipsit înaintea tratamentului, sau s-a agravat față de starea de dinaintea tratamentului, și nu are în mod necesar o relație cauzală cu acest tratament.
ULN	Limita superioară a normalului
US	Statele Unite

Referiri:

- 5 Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglinte GA, Yang M, Varon SF, 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 LM, Varon SF, Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract*. 2012;12(7):541-549.

- Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, Goadsby PJ, Lipton RB. 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 AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglante GA, Wilcox TK, Kawata AK, Lipton RB. 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 CA, Mariano da Silva H, Garbelini RP, Teixeira SO, Speciali JG. 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, Peterion E, Welch KM. Migraine headaches and suicide attempt. *Headache*. 2012;52(5):723-731.
- Buse DC, Bigal MB, Rupnow M, Reed M, Serrano D, Lipton R. Dezvoltarea și validare of the Migrenă Interictal Burden Scale (MIBS): A self-administered instrument for measuring the burden of migraine between attacks. *Neurology*. 2007;68:A89.
- Buse DC, Rupnow MF, Lipton RB. 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 KA. Parents' responses to stress in the neonatal intensive care unit. *Crit Care Nurse*. 2013;33(4):52-59.
- Buysse DJ, Yu L, Moul DE, Germain A, Stover A, Dodds NE, Johnston KL, Shcabilsky-Cade MA, Pilkonis PA 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. Disponibil la: <http://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/ScoringandDataAnalysisGuide-for-Clinical-Trials-1.pdf>. Accesat pe 13 iunie 2019.
- Cook KF, Bamer AM, Amtmann D, Molton IR, Jensen MP. 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 Grup. 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 ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. 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 MG. 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 PL. 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 RF, Murray TJ. 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 PJ, Linde M, Poate A, Sándor PS; 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 BW, 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 MD. The economic burden of migraine to society. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(6):667-676.
- Ford JH, Jackson J, Milligan G, Bumbac S, Ahl J, Aurora SK. A real-world analysis of migraine: a cross-sectional study of disease burden and treatment patterns. *Headache*. 2017;57(10): 1532-1544.
- Fox AW, Davis RL. 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.
- Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. The impact of cognitive symptoms on migraine attack-related disability. *Cephalalgia*. 2016;36(5):422-430.
- 5 Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002;346(4):257-270.
- Gonzalez JM, Johnson FR, Runken MC, Poulos CM. Evaluating migraineurs' preferences for 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
10 Mental Health, Psychopharmacology Research Branch. 1976; p 217-222. Available at: <https://archive.org/details/ecdeuassessmentm1933guyw>. Accesat pe 10 iunie 2019.
- Hawkins K, Wang S, Rupnow MF. Indirect cost burden of migraine in the United States. *J Occup Environ Med*. 2007;49(4):368-374.
- HealthMeasures. PROMIS instrument development and validation: scientific standards, version 2.0. May
15 2013. Disponibil la: http://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/PROMISStandards_Vers2.0_Final.pdf. Accesat pe 12 iulie 2019.
- [HealthMeasures]. PROMIS Sleep Disturbance (PROMIS-SD). Disponibil la:
20 <http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis/measure-development-research/validation>. Accesat pe 12 iulie 2019.
- Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-488.
- [IHS ICHD-3] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, ediția a 3-a. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
- 25 Jensen RE, King-Kallimanis BL, Sexton E, Reeve BB, Moinpour CM, Potosky AL, Lobo T, Teresi JA. Measurement properties of PROMIS sleep disturbance short forms in a large, ethnically diverse cancer cohort. *Psychol Test Assess Model*. 2016;58(2):353-370.
- Jhingran P, Davis SM, LaVange LM, Miller DW, Helms RW. MSQ: Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire. Further investigation of the factor structure. *Pharmacoeconomics*. 1998a;13(6):707-717.
- 30 Jhingran P, Osterhaus JT, Miller DW, Lee JT, Kirchdoerfer L. Development and validation of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire. *Headache*. 1998b;38(4):295-302.
- Kenward MG, Roger JH. Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. *Biometrics*. 1997;53(3):983-997.
- 35 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001; 16(9):606-613.
- 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, Dahlöf C. Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs-a nation-wide population-based survey in Sweden. *Cephalalgia*. 2004;24(6):455-465.
- 40 Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68(5):343-349.
- Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, Serrano D, Stewart WF; American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*. 2008;63(2):148-158.
- 45 Loder E, Biondi D. General principles of migraine management: the changing role of prevention. *Headache*. 2005;45(supl 1): S33-547.
- Loder EW, Rizzoli P. Tolerance and loss of beneficial effect during migraine prophylaxis: clinical considerations. *Headache*. 2011;51(8):1336-1345.
- Mansfield C, Gebben DJ, Sutphin J, Tepper SJ, Schwedt TJ, Sapra S, Shah N. Patient preferences for
50 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 BC, Pathak DS, Sharfman MI, Adelman JU, Taylor F, Kwong WJ, Jhingran P. Validity and reliability of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ Version 2.1). *Headache*.
55 2000;40(3):204-215.
- Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Buse DC, Varon SF, Stokes M, Lipton RB. Direct and indirect costs of chronic and episodic migraine in the United States: a web-based survey. *Headache*. 2016;56(2):306-322.

- Michel P, Dartigues JF, 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 DD, Belesiotti I, Arvaniti C, Mitropoulou E, Deligianni C, Kasioti E, Constantinidis T, Dermitzakis M, Vikelis M; Hellenic Durere de cap Society. Patients' preferences for headache acute and preventive treatment. *J Headache Pain*. 2017;18(1):102.
- [MRF] Migraine Research Foundation. Migraine Facts. 2017. Disponibil la: <http://migraineresearchfoundation.org/about-migraine/migraine-facts/>. Accesat pe 15 iunie 2017.
- Raporport A. How to Choose a Preventive Medication for Migraine. American Headache Society Information for Health Care Professionals. 2018. Disponibil la https://americanheadachesociety.org/wp-content/uploads/2018/05/Alan_Raporport_-_Migraine_Prevention_Medications.pdf. Accesat pe 12 iulie 2019.
- Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(9):524.
- Seo JG, Park SP. Validation of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and PHQ-2 in patients with migraine. *J Headache Pain*. 2015a;16:65.
- 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 SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, 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 SD. Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015;21(4 Headache):973-989.
- Speciali JG, Peres M, Bigal ME. Migraine treatment and placebo effect. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(3):413-419.
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-1097.
- Stachler RJ, Schultz LR, Nerenz D, Yaremchuk KL. PROMIS evaluation for head and neck cancer patients: a comprehensive quality-of-life outcomes assessment tool. *Laryngoscope*. 2014;124(6):1368-1376.
- Woldeamanuel YW, Cowan RP. 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.
- Yu L, Buysse DJ, Germain A, Moul DE, Stover A, Dodds NE, Johnston KL, Pilkonis PA. Development of short forms from the PROMIS™ sleep disturbance and Sleep-Related Impairment item banks. *Behav Sleep Med*. 2011;10(1):6-24.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- PETER J GOADSBY ET AL: "Migraine - Current understanding and Treatment", *N ENGL J. MED*, vol. 346, no. 4, 24 January 2002 (2002-01-24), pages 257-270, XP055542054, DOI: 10.1056/NEJMra010917
- MARKUS FÄRKKILÄ ET AL: "Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study", *LANCET NEUROLOGY*, vol. 11, no. 5, 1 May 2012 (2012-05-01), pages 405-413, XP055521638, GB ISSN: 1474-4422, DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70047-9
- Anonymous: "Dose-ranging Study of Oral COL-144 in Acute Migraine Treatment", *ClinicalTrials.gov*, 10 September 2009 (2009-09-10), XP055508622, Retrieved from the Internet: [URL:https://web.archive.org/web/20090910220814/clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883051](https://web.archive.org/web/20090910220814/clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883051) [retrieved on 2018-09-20]
- JESSICA C OSWALD ET AL: "Lasmiditan for the treatment of acute migraine: a review and potential role in clinical practice", *JOURNAL OF PAIN RESEARCH*, vol. Volume 11, 8 October 2018 (2018-10-08), pages 2221-2227, XP55640840, GB ISSN: 1178-7090, DOI: 10.2147/JPR.S152216

(57) Revendicări:

1. 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în prevenirea migrenei, în care compusul, 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, este administrat oral nocturn într-o doză de 25-200 mg per doză timp de cel puțin cinci nopți consecutive.

2. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt administrat oral nocturn într-o doză de 25-200 mg per doză timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive.

3. 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în prevenirea migrenei, în care compusul, 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este administrat oral nocturn într-o doză de 25-200 mg per doză în fiecare altă noapte timp de cel puțin zece nopți consecutive.

4. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 3, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este administrat oral nocturn într-o doză de 25-200 mg per doză în fiecare altă noapte timp de cel puțin treizeci de nopți consecutive.

5. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4, în care migrenele pacienților au fost refractare la două sau mai multe regimuri anterioare de tratament și/sau prevenire cu monoterapie și/sau cu terapie dublă.

6. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt administrate la o doză de 25 mg.

7. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt administrate la o doză de 50 mg.

8. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt administrate la o doză de 75 mg.

9. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt administrate la o doză de 100 mg.

10. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt administrate la o doză de 150 mg.

11. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt administrate la o doză de 200 mg.

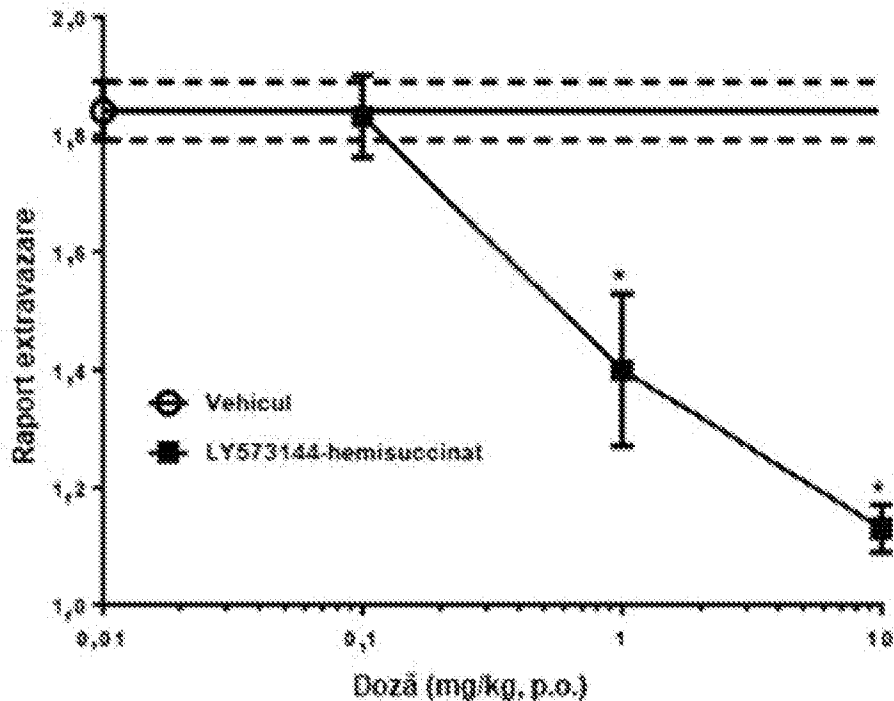


Figura 1

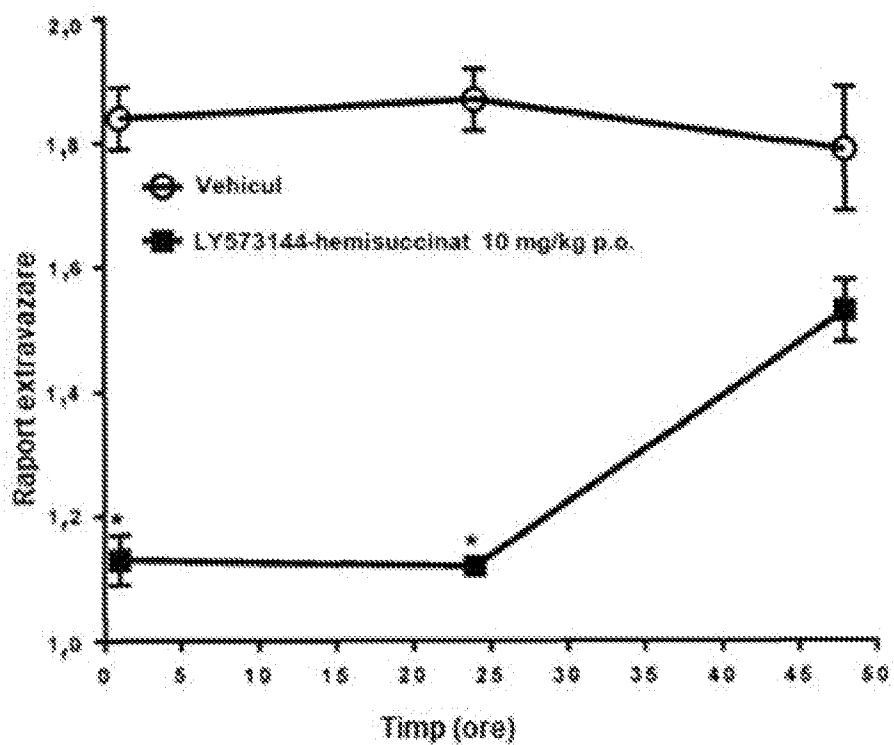


Figura 2

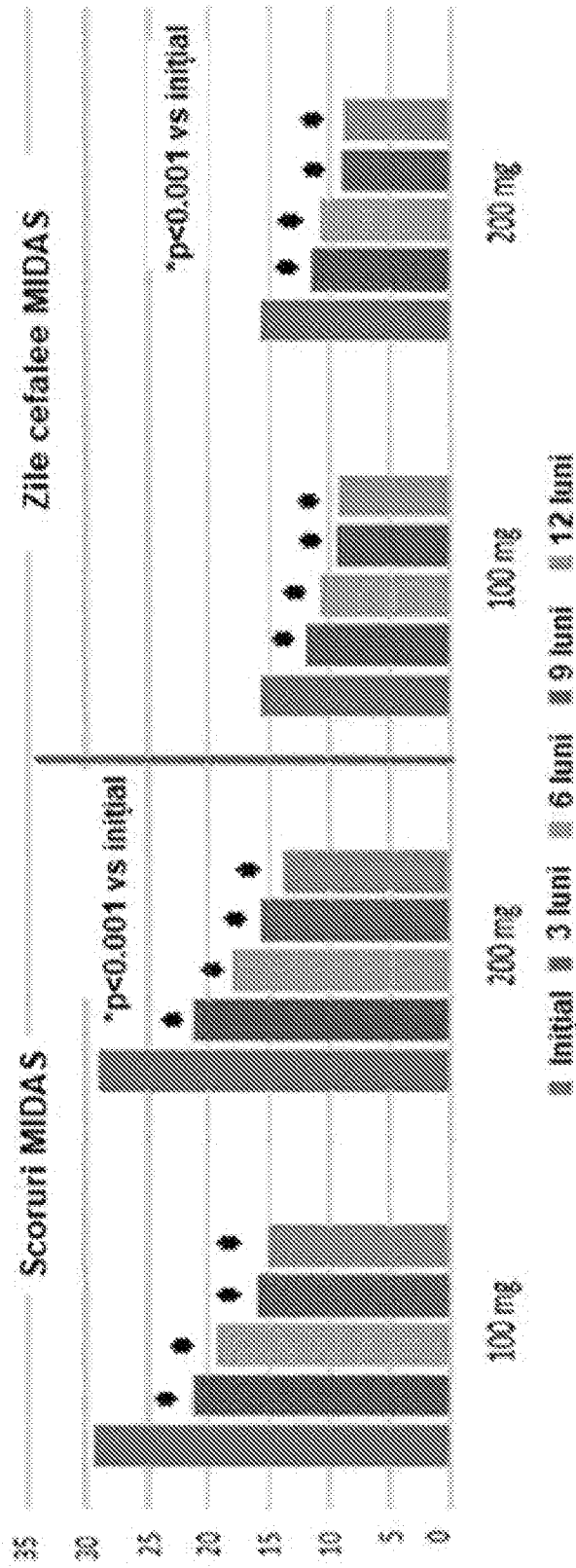


Figura 3