

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046122**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/444* (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
202190440

(22) Дата подачи заявки
2019.09.03

(54) ДЛИТЕЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛАСМИДИТАНА НА НОЧЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МИГРЕНИ

(31) 62/726,585

(32) 2018.09.04

(33) US

(43) 2021.06.24

(86) PCT/US2019/049340

(87) WO 2020/051137 2020.03.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
**Конли Роберт Расселл, Давар Гударц,
Джонсон Кирк Уиллис (US)**

(74) Представитель:
**Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Лебедев В.В.,
Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Костюшенкова
М.Ю., Парамонова К.В. (RU)**

(56) 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, the whole document, table 3

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-control led, 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, the whole document

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> [retrieved on 2018-09-20], the whole document

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. 11, 8 October 2018 (2018-10-08), pages 2221-2227, XP55640840, GB, ISSN: 1178-7090, DOI: 10.2147/JPR.S152216, the whole document

(57) Изобретение относится к длительному применению ласмидитана на ночь для профилактики мигрени, в частности резистентной к терапии мигрени, которая определяется в данном документе как мигрень, рефрактерная к двум или более предшествующим схемам лечения, или для профилактики в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии.

B1

046122

046122

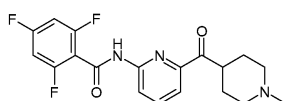
B1

Данное изобретение относится к длительному введению ласмидитана на ночь для профилактики мигрени, в частности для профилактики резистентной к терапии мигрени, которая определяется в данном документе как мигрень, рефрактерная к двум или более предшествующим схемам лечения, или для профилактики мигрени в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии. Способы по данному изобретению обеспечивают новые средства для изменения болезненного состояния пациентов с рецидивирующей мигренью и тем самым снижают подверженность пациентов повторяющимся приступам мигрени. Таким образом, способы изменения заболевания по данному изобретению путем длительного введения ласмидитана обеспечивают безопасные, переносимые, эффективные и удобные пероральные средства для профилактики мигрени и восстановления деятельности пациентов до состояния в общем и целом без мигрени.

Мигрень представляет собой серьезное хроническое неврологическое заболевание, приводящее к инвалидности, которое характеризуется приступами головной боли от умеренной до сильной, связанной с другими неприятными симптомами. Приступы мигрени обычно длятся от 4 до 72 ч, если их не лечить или лечить неэффективно. У людей с мигренью могут возникать симптомы-предвестники еще до начала головной боли, а приступы могут усугубляться даже незначительной физической активностью. Кроме того, у людей с мигренью в течение жизни чаще наблюдаются сопутствующая депрессия, тревога, паническое расстройство, нарушения сна, синдромы хронической боли и попытки суицида, а также повышается риск ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность мигрени в США и Западной Европе колеблется от 11 до 12%, причем среди женщин (от 16 до 18%) чаще, чем среди мужчин (от 6 до 7%). Заболевание особенно распространено среди людей в возрасте от 25 до 55 лет, и его бремя является тяжелым как для пациентов, так и для общества. Люди, страдающие мигренью, сообщают, что боль является наиболее сильным и нарушающим дееспособность симптомом во время приступа, в то время как другие раздражающие симптомы включают светобоязнь, фонофобию, тошноту и рвоту. Среди тех, у кого частые приступы мигрени, 78% сообщили, что они не полностью трудоспособны на работе, при этом наблюдается 15-дневное снижение продуктивности на работе или в школе за 3-месячный период. Исследования показывают, что примерно у 90% людей с мигренью снижена способность к деятельности, а примерно 33% нуждаются в постельном режиме во время приступов мигрени. Сообщается, что мигрень является второй по значимости причиной потерянного времени из-за инвалидности, серьезно влияя на выполнение профессиональных, образовательных, домашних, семейных и социальных обязанностей.

Доступные варианты лечения мигрени имеют неудовлетворительные показатели эффективности, переносимости и соблюдения пациентами. В исследовании "Глобальное бремя болезней" (Global Burden of Disease), проведенном в 2013 году, мигрень была причиной потери более половины всего времени недееспособности, отнесенного к неврологическим нарушениям (New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders, N.M. Schuster & A.M. Rapoport, Nature Reviews Neurology (2016), 12, 635-650). В то время как пациенты с относительно нечастыми приступами мигрени (например, возникающими один или два раза в месяц) обычно управляют своими отдельными приступами, принимая лекарственные препараты для неотложной терапии только по необходимости, пациенты с более частыми приступами мигрени часто получают профилактические препараты. В настоящее время в США доступны четыре одобренных пероральных препарата для профилактики мигрени: пропранолол, тимолол, дивалпрокс натрия и топирамат. Несмотря на доступность некоторых пероральных вариантов профилактического лечения, у многих пациентов наблюдаются плохой ответ или проблемы с переносимостью, а анализ лиц, принимавших пероральные препараты для профилактики мигрени, показал плохое соблюдение лечения: только 26-29% продолжали принимать препарат через 6 месяцев и от 17 до 20% продолжали принимать препарат через 12 месяцев. Следовательно, остается значительная потребность в альтернативных перорально вводимых эффективных и хорошо переносимых средствах, которые могут снизить частоту мигрени и улучшить жизнедеятельность пациентов.

Ласмидитан является селективным и сильнодействующим агонистом рецептора 5-HT_{1F}, который находится на стадии разработки для неотложного лечения мигрени по необходимости (см., например, Rubio-Beltran et al., Pharmacol Ther. 2018; 186:88-97, и Lasmiditan for the Treatment of Migraine, Capi, M. et al., Expert Opinion Investigational Drugs, (2017), Vol. 26, No. 2, 227-234). Ласмидитан (COL 144, LY 573144, идентификационный номер CAS 439239-90-4), может быть химически описан как 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид и может быть структурно представлен как:



В предыдущих клинических исследованиях ласмидитана использовались схемы неотложного лечения по необходимости для облегчения боли и симптомов мигрени и лечения мигрени. См., например, Phase 3 Studies (SAMURAI, SPARTAN) of Lasmiditan Compared to Placebo for Acute Treatment of Migraine (S50.008), Linda A. Wietecha, Bernice Kuca, Josephine Asafu-Adjei, Sheena K. Aurora, Neurology April 2018,

90 (15 Supplement) S50.008; в котором авторы сообщают, что через 2 ч после первой дозы значительно большее количество пациентов ($p < 0,001$) не испытывало головной боли (ласмидитан 200 мг: SAMURAI 32,2%, SPARTAN 38,8%; плацебо: SAMURAI 15,3%, SPARTAN 21,3%) и симптома, причиняющего наибольшее беспокойство (MBS) (ласмидитан 200 мг: SAMURAI 40,7%, SPARTAN 48,7%; плацебо: SAMURAI 29,5%, SPARTAN 33,5%) при дозе ласмидитана 200 мг по сравнению с плацебо. Для обеих конечных точек была также отмечена статистическая значимость для других дозовых групп ласмидитана (100 мг, 50 мг) по сравнению с плацебо. Наиболее частыми сообщаемыми TEAE при использовании ласмидитана ($\geq 2\%$ и более, чем у плацебо) после первой дозы были: головокружение, парестезия, сонливость, утомляемость, тошнота и заторможенность; и большинство случаев были от легкой до умеренной степени тяжести. Исходя из этого анализа, авторы пришли к выводу, что основные и ключевые вторичные конечные точки были достигнуты, а результаты по безопасности были сопоставимы для двух исследованных фазы 3. Таким образом, неотложное применение ласмидитана по необходимости обеспечивает эффективное лечение значительной части пациентов с мигренью, однако у некоторых пациентов могут продолжаться приступы, и улучшенные способы лечения и/или профилактики возникновения этих приступов представляют собой важную терапевтическую цель.

Лечение пациентов с мигренью часто бывает неудовлетворительным, поскольку доступные терапии купирования и профилактические терапии либо неэффективны, либо плохо переносятся. Купирование приступов мигрени ограничивалось применением анальгетиков, комбинаций анальгетиков с кофеином, эрготаминами и триптанами. Несмотря на доступность определенных профилактических препаратов от мигрени, многие пациенты не отвечают на эти способы лечения или не могут их переносить. (Описание таких агентов см., например, в *New Therapeutic Approaches for the Prevention and Treatment of Migraine*, Diener, H.C. et al., (2015), *Lancet Neurology*, 14:1010-22). В таких странах, как США, Германия, Франция и Япония, примерно у 43% пациентов наблюдалось отсутствие эффективности профилактических препаратов или изменение способа лечения. Среди пациентов с эпизодической или хронической мигренью, которые проходят пероральное профилактическое лечение, побочные эффекты и недостаточная эффективность являются наиболее частыми причинами прекращения их лечения. Предшествующие виды лечения мигрени могут оставлять значительное количество пациентов без адекватного лечения. Например, вплоть до 40% приступов мигрени, ~30% пациентов не реагируют на конкретный триптан из-за неоптимальной эффективности или проблем переносимости (см. Dodick D.W. *Headache*. 2005; 45:156-162 и Terper D.E. *Headache*. 2013; (53):577-578). Из-за сосудосуживающих эффектов эти лекарственные препараты могут иметь противопоказания, предупреждения и меры предосторожности для пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и заболеваниями (см. Alwhaibi M., et al. *Pain Res Treat*. 2016; 2016:8538101 и Gilmore B., Michael M. *Am. Fam. Physician*. 2011; (83):271-280). Таким образом, при предшествующей профилактике или лечении мигрени в виде монотерапии или двухкомпонентной терапии значительная часть пациентов может не достичь ослабления головной боли и/или избавления от боли в ответ на лечение или профилактику. Кроме того, некоторые пациенты, называемые в данном документе пациентами с резистентной к терапии мигренью, не смогут успешно справиться со своими приступами мигрени и будут страдать от мигреней, которые рефрактерны к предшествующим двум или более схемам профилактики или лечения в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии. Такие пациенты с недостаточно контролируемой мигренью могут иметь такое количество дней мигрени в месяц, которое по-прежнему значительно ограничивает дееспособность.

Существует потребность в большем количестве и различных терапиях, которые могут оказаться эффективными для профилактики мигрени и/или снижения подверженности пациентов мигрени и, в частности, для профилактики мигрени, резистентной к терапии. Мигрень, резистентная к терапии, определена в данном документе как мигрень, рефрактерная к двум или более предшествующим схемам профилактики и/или лечения в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии. Таким образом, существует потребность в новых вариантах профилактики для пациентов, которые страдают от приступов мигрени и ранее не получили пользы от лекарственных препаратов для профилактики мигрени.

В данном изобретении предложено длительное введение ласмидитана на ночь и способы профилактики мигрени. Длительное введение ласмидитана на ночь представляет собой инновационный подход к профилактике мигрени путем избирательного воздействия на 5-HT_{1F} с продолжительным введением на ночь, которое совпадает с часами сна пациента. Кроме того, в данном изобретении предусмотрено применение длительного введения ласмидитана на ночь для снижения подверженности пациентов мигрени. Кроме того, в данном изобретении предусмотрены длительное введение ласмидитана на ночь и способы профилактики резистентной к терапии мигрени, которая определена в данном документе как мигрень, рефрактерная к двум или более предшествующим схемам лечения или профилактики в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии.

Доклинические исследования, такие как описанные в примере 1, свидетельствуют, что использование ласмидитана может вызывать неожиданно стойкое улучшение дисфункционального состояния системы тройничного нерва. Аналогично, клинические исследования фазы III, такие как те, что описаны в примере 2, предоставляют поразительные и неожиданные доказательства того, что уменьшение подверженности пациентов с мигренью приступам мигрени может нарастать с течением времени при длитель-

ных периодах применения ласмидитана по необходимости. Эти исследования привели к концепции, что длительное введение ласмидитана на ночь обеспечит улучшенное средство для снижения подверженности пациентов с мигренью мигрени и/или профилактики мигрени у пациентов клинически полезным образом. В данном изобретении предложено длительное введение ласмидитана на ночь, так что у пациента с мигренью будет 8 ч, а более предпочтительно 12 ч, между моментом введения и последующим временным окном, в котором пациент захочет водить автомобиль или заниматься аналогичными видами деятельности. Эта схема выгодна тем, что лечение ласмидитаном может быть связано с головокружением, парестезией, сонливостью, усталостью, тошнотой и заторможенностью от легкой до умеренной степени, и в результате пациентам может потребоваться воздержаться от управления транспортным средством в течение определенного времени после введения. Кроме того, в данном изобретении предложено длительное введение ласмидитана на ночь, так что пациент с мигренью может дополнительно использовать либо более низкие, либо более высокие дозы ласмидитана, поэтому для конкретного пациента достигается эффективная профилактика. В частности, в данном изобретении предложено длительное введение ласмидитана на ночь, предпочтительно с использованием общей дозы на введение от 25 до 200 мг в ночь.

Соответственно, в данном изобретении предложено длительное введение ласмидитана на ночь для снижения подверженности пациентов мигрени и/или профилактики мигрени и, в частности, для профилактики мигрени, резистентной к терапии. В способах длительного введения ласмидитана на ночь для снижения подверженности пациентов мигрени и/или профилактики мигрени и, в частности, профилактики резистентной к терапии мигрени используются определенные дозы и режимы дозирования для введения ласмидитана, которые описаны ниже.

В данном изобретении предложено длительное введение ласмидитана на ночь для снижения подверженности пациентов мигрени и/или профилактики мигрени, и, в частности, профилактики резистентной к терапии мигрени, включающее введение общей ночной дозы 25-200 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли, такой как гемисукцинатная соль, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя.

В данном изобретении предложено длительное введение ласмидитана на ночь для снижения подверженности пациентов мигрени и/или профилактики мигрени и, в частности, для профилактики резистентной к терапии мигрени, включающее введение общей ночной дозы 25 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли, такой как гемисукцинатная соль, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя.

В данном изобретении предложено длительное введение ласмидитана на ночь для снижения подверженности пациентов мигрени и/или профилактики мигрени и, в частности, для профилактики резистентной к терапии мигрени, включающее введение общей ночной дозы 50 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли, такой как гемисукцинатная соль, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя.

В данном изобретении предложено длительное введение ласмидитана на ночь для снижения подверженности пациентов мигрени и/или профилактики мигрени и, в частности, для профилактики резистентной к терапии мигрени, включающее введение общей ночной дозы 75 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли, такой как гемисукцинатная соль, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя.

В данном изобретении предложено длительное введение ласмидитана на ночь для снижения подверженности пациентов мигрени и/или профилактики мигрени, и, в частности, профилактики резистентной к терапии мигрени, включающее введение общей ночной дозы 100 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли, такой как гемисукцинатная соль, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя.

В данном изобретении предложено длительное введение ласмидитана на ночь для снижения подверженности пациентов мигрени и/или профилактики мигрени и, в частности, для профилактики резистентной к терапии мигрени, включающее введение общей ночной дозы 150 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли, такой как гемисукцинатная соль, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя.

В данном изобретении предложено длительное введение ласмидитана на ночь для снижения подверженности пациентов мигрени и/или профилактики мигрени и, в частности, профилактики резистентной к терапии мигрени, включающее введение общей ночной дозы 200 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли, такой как гемисукцинатная соль, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя.

В данном изобретении предложено соединение 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения для профилактики мигрени, причем соединение или его фармацевтически приемлемую соль длительно вводят на ночь.

В данном изобретении предложено соединение 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения для профилактики мигрени, причем соединение или его фармацевтически приемлемую соль длительно вво-

меньшей мере пяти ночей подряд.

В данном изобретении предложен способ профилактики мигрени у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту на ночь пероральной дозы 75 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя в течение по меньшей мере пяти ночей подряд.

В данном изобретении предложен способ профилактики мигрени у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту на ночь пероральной дозы 100 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя в течение по меньшей мере пяти ночей подряд.

В данном изобретении предложен способ профилактики мигрени у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту на ночь пероральной дозы 150 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя в течение по меньшей мере пяти ночей подряд.

В данном изобретении предложен способ профилактики мигрени у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту на ночь пероральной дозы 200 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя в течение по меньшей мере пяти ночей подряд.

В данном изобретении предложен способ профилактики мигрени у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту на ночь пероральной дозы 25-200 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя в течение по меньшей мере 30 ночей подряд.

В данном изобретении предложен способ профилактики мигрени у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту на ночь пероральной дозы 25 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя в течение по меньшей мере 30 ночей подряд.

В данном изобретении предложен способ профилактики мигрени у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту на ночь пероральной дозы 50 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя в течение по меньшей мере 30 ночей подряд.

В данном изобретении предложен способ профилактики мигрени у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту на ночь пероральной дозы 75 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя в течение по меньшей мере 30 ночей подряд.

В данном изобретении предложен способ профилактики мигрени у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту на ночь пероральной дозы 100 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя в течение по меньшей мере 30 ночей подряд.

В данном изобретении предложен способ профилактики мигрени у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту на ночь пероральной дозы 150 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя в течение по меньшей мере 30 ночей подряд.

В данном изобретении предложен способ профилактики мигрени у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту на ночь пероральной дозы 200 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя в течение по меньшей мере 30 ночей подряд.

В то время как у многих пациентов можно успешно лечить приступы мигрени с помощью ласмидитана по необходимости, часть пациентов не способна успешно справиться с приступами мигрени с помощью такого лечения. Аналогично, у многих пациентов можно предотвратить мигрень с помощью антагониста CGRP или другой монотерапии для профилактики. Тем не менее для значительной группы ни один из этих подходов не сможет оказать достаточную профилактику или вылечить мигрень, и у этих пациентов может быть такое количество дней мигрени в месяц, которое по-прежнему значительно снижает трудоспособность. Кроме того, некоторые пациенты, называемые в данном документе пациентами с резистентной к терапии мигренью, не смогут успешно предотвратить или справиться со своими приступами мигрени и будут страдать от мигрени, которая рефрактерна к предшествующим двум или более схемам лечения и/или профилактики в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии.

Как определено в данном документе, резистентными к терапии пациентами с мигренью будут те, которые продолжают страдать от мигрени в течение 3 или большего количества дней в месяц, несмотря на предшествующие две или более схемы лечения и/или профилактики в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии. При использовании в данном документе предшествующие две или более схемы лечения и/или профилактики в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии означают предшествующие неудовлетворительные попытки лечения с помощью схем лечения или профилактики в виде монотерапии или двухкомпонентной терапии, схемы лечения могут включать триптаны, эрготамины,

нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ненаркотические анальгетики, препараты для лечения артериального давления, противосудорожные препараты, антидепрессанты, антагонисты серотонина, онаботулиновый токсин и кофеин, либо по отдельности, либо двумя такими агентами в комбинации. Лекарственные препараты, используемые для профилактики приступов мигрени, обычно могут включать бета-блокаторы (например, пропранолол, атенолол, метопролол, надолол и тимолол), блокаторы кальциевых каналов (например, верапамил, дилтиазем, нимодипин), трициклические антидепрессанты (например, amitриптилин, нортриптилин, имипрамин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, флуоксетин, пароксетин и сертралин), противосудорожные средства (например, дивалпрокс натрия, габапентин и топирамат), антагонисты серотонина (например, метисергид и метилэргоновин) и другие препараты, которые включают соли магния (например, оксид магния, хлорид магния с медленным высвобождением и диглицинат магния), витамины (например, рибофлавин) и травы (например, Mig-99 и петазиты). Альтернативно, класс лекарственных препаратов, обычно используемых для профилактики приступов мигрени, может представлять собой антитела или низкомолекулярные антагонисты к CGRP. Такие антагонисты CGRP, известные специалисту в данной области техники, включают, например, эптинесумаб (ALD403), фреманезумаб (TEV-48125), эренумаб (AMG334), уброгепант (МК-1602), МК-8031 (атогепант), олцегепант или римегепант (BHV-3000; BMS-927711) (см., например, *New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders*, N.M. Schuster & A.M. Rapoport, *Nature Reviews Neurology* (2016), 12, 635-650).

Как определено в данном документе, пациенты с резистентной к терапии мигренью будут включать пациентов с "рефрактерной мигренью". При использовании в данном документе рефрактерная мигрень включает в себя, но не ограничивается ими: рефрактерную хроническую мигрень и/или рефрактерную эпизодическую мигрень. Способы идентификации пациентов с рефрактерной мигренью известны специалисту в данной области техники. Например, специалист в данной области техники распознает рефрактерную хроническую мигрень, как показано в предложенных критериях для этой патологии, предоставленных Европейской федерацией головной боли (ЕФГБ) (см. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*). ЕФГБ рекомендует, чтобы рефрактерную хроническую мигрень определяли как хроническую мигрень по бета ICHD-3 без чрезмерного приема лекарств у пациентов, у которых не было ответа на лечение по меньшей мере тремя профилактическими препаратами в адекватных дозировках, при этом каждый пробный период составлял по меньшей мере 3 месяца. Предлагаемые критерии могут быть кратко описаны следующим образом:

- А) хроническая мигрень по бета ICHD-3 без чрезмерного приема лекарственных препаратов;
- В) профилактические лекарственные препараты от мигрени в адекватных дозировках, используемые в течение по меньшей мере 3 месяцев каждый;
- С) противопоказания к или отсутствие эффекта от профилактического лекарственного препарата в случае по меньшей мере трех лекарственных средств из следующих классов: бета-блокаторы (пропранолол вплоть до 240 мг в сутки, метопролол вплоть до 200 мг в сутки, атенолол вплоть до 100 мг в сутки, бисопролол вплоть до 10 мг в сутки), противосудорожные препараты (вальпроевая кислота вплоть до 1,5 г в сутки, топирамат вплоть до 200 мг в сутки), трициклические антидепрессанты (амитриптилин вплоть до 150 мг в сутки) или другие (флунаризин вплоть до 10 мг в сутки, кандесартан вплоть до 16 мг в сутки, онаботулинумтоксин А 155-195 Ед. в соответствии с протоколом PREEMPT); и
- Д) адекватное лечение психических или других сопутствующих заболеваний многопрофильной командой, если доступна такая возможность.

Неудовлетворительная попытка лечения представляет собой ту, при которой после полного курса лечения пациент приходит к выводу, что его симптомы не были ослаблены до такой степени, чтобы избежать недееспособности. Предпочтительно способы согласно данному изобретению обеспечивают профилактику недееспособности вследствие мигрени, так что после схемы длительного введения ласмидитана на ночь пациент с мигренью не имеет значительной клинической недееспособности, при этом пациент не сообщает о приступах мигрени и связанной полной недееспособности, потребности в постельном режиме или о заметном нарушении повседневной деятельности. Более предпочтительно способы по данному изобретению предотвращают недееспособность вследствие мигрени, так что после схемы длительного введения ласмидитана на ночь у пациента с мигренью отсутствует умеренное нарушение деятельности. Более предпочтительно способы по данному изобретению предотвращают недееспособность вследствие мигрени, так что после схемы длительного введения ласмидитана на ночь у пациента с мигренью полностью отсутствует нарушение дееспособности. Оценка недееспособности для мигрени хорошо известна специалисту в данной области техники, например оценка недееспособности вследствие мигрени, в которой общий балл ≥ 11 , может представлять собой связанную с головной болью недееспособность от умеренной до тяжелой степени. В вариантах осуществления данного изобретения оценка недееспособности вследствие мигрени, составляющая 10 или меньше, или эквивалентная оценка с помощью критериев, известных специалисту в данной области техники, представляет собой предотвращение недееспособности. Предпочтительно способы по данному изобретению предотвращают недееспособность вследствие мигрени, так что пациенты сообщают, что общий балл согласно оценке недееспособности

способности вследствие мигрени составляет 10 или меньше. Предпочтительно в вариантах осуществления данного изобретения оценка недееспособности вследствие мигрени или эквивалентная оценка с помощью критериев, известных специалисту в данной области техники, будут демонстрировать клиническое отсутствие недееспособности.

Резистентные к терапии пациенты еще не смогли полностью избавиться от рецидивирующей мигрени, и, таким образом, имеется критическая неудовлетворенная потребность. Неспособность этих резистентных к терапии пациентов с мигренью достичь адекватного облегчения в случае множества предшествующих схем лечения демонстрирует, что их заболевание особенно трудно поддается лечению, и эффективность в этой популяции представляет собой неожиданный и исключительный результат. Данное изобретение является результатом поразительных и неожиданных доклинических и клинических наблюдений, которые представляют доказательства того, что ласмидитан обладает стойкими и относительно долгосрочными эффектами, которые, по-видимому, сохраняются после того, как соединение больше не присутствует на уровнях для острого фармакологического действия. Таким образом, эти наблюдения привели к концепции длительного приема ласмидитана на ночь для снижения подверженности мигрени. Данные способы предоставляют новые средства для потенциального изменения болезненного состояния пациентов с рецидивирующей мигренью и, таким образом, снижения подверженности пациентов рецидивам мигрени. Эти способы могут быть особенно полезны для изменения болезненного состояния пациентов с рецидивирующей мигренью, которые были невосприимчивы к двум или более предшествующим схемам лечения и/или профилактики в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии, что представляет собой важную неудовлетворенную медицинскую потребность. Конкретнее, существует неудовлетворенная потребность в альтернативных схемах для обеспечения безопасных, переносимых, эффективных и удобных пероральных средств для профилактики мигрени и восстановления дееспособности пациентов до состояния, в котором мигрень в целом отсутствует.

В данном документе представлены новые способы длительного введения ласмидитана на ночь для профилактики мигрени и резистентной к терапии мигрени. Считается, что длительное введение ласмидитана на ночь будет лучше, чем лечение по требованию, и предоставит новые средства для изменения болезненного состояния пациентов с рецидивирующей мигренью и тем самым снизит подверженность пациентов рецидивам мигрени. Считается, что фармакологические результаты этих режимов дозирования продемонстрируют превосходную эффективность для профилактики мигрени у пациентов, страдающих мигренью, и профилактики мигрени, резистентной к терапии, которая определяется здесь как мигрень, рефрактерная к двум или более предшествующим схемам профилактики мигрени в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии.

Считается, что способы согласно данному изобретению обеспечивают улучшенную профилактику мигрени, в том числе у пациентов, которые страдают от резистентной к терапии мигрени, при этом мигрень пациентов была рефрактерной к предшествующим двум или более схемам лечения в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии, и, дополнительно, они обеспечивают особенно выгодную комбинацию фармакологических преимуществ, включающих безопасную, переносимую и эффективную профилактику приступов мигрени, и в то же время они обеспечивают клинически приемлемый уровень побочных эффектов, таких как головокружение, парестезия и сонливость. Способы профилактики по данному изобретению могут обеспечивать эти преимущества частично, позволяя пациенту с мигренью адекватно предотвращать приступы мигрени с помощью более низкой дозы ласмидитана, например 25 или 50 мг, вводимых на ночь, и, альтернативно, если конкретному пациенту необходима более высокая доза, таким пациентам можно вводить 100, 150 или 200 мг для достижения эффективной профилактики. В этом отношении способы профилактики по данному изобретению обеспечивают пациентам с мигренью значительное уменьшение и/или более предпочтительно избавление от серьезных симптомов мигрени и недееспособности.

При использовании в данном документе термин "длительное введение на ночь" включает введение ласмидитана в виде конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения положительного эффекта от длительного и регулярного приема ласмидитана в указанных дозах. В частности, "длительное введение на ночь" включает введение каждую ночь не менее пяти ночей подряд или столько, сколько необходимо для профилактики приступов мигрени у пациентов. Кроме того, "длительное введение на ночь" включает введение один раз в две ночи в течение общего периода не менее десяти ночей подряд или до тех пор, пока это необходимо для профилактики приступов мигрени у пациентов. Если пациент иногда пропускает ночь, то он может просто возобновить введение на следующую ночь, указанную для введения, и такой случай будет продолжать представлять "длительное введение на ночь". "На ночь" может включать любое конкретное время дня, когда пациент намеревается спать или отдыхать в течение некоторого периода времени, который пациент обычно воспринимает как время сна. "На ночь" может включать любое конкретное время дня "до цикла сна", причем "цикл сна" определяется как часть сна 24-часового цикла сон/бодрствование, также известного как суточный ритм. Предпочтительно "введение на ночь" будет происходить за 12 ч до следующего окна, в котором пациент желает управлять автомобилем. Предпочтительно "введение на ночь" будет происходить за 8 ч до следующего окна, в котором пациент желает управлять автомобилем. При использовании в данном документе термин "на ночь" означает, что

ласмидитан вводят один раз каждые 24 ч или один раз каждый календарный день, предпочтительно не менее 5 дней подряд или столько, сколько необходимо для профилактики мигрени. При использовании в данном документе конкретная доза или диапазон доз "на ночь" или "каждую ночь" означает, что доза или диапазон представляет собой максимальную совокупную дозу за ночь или за 24-часовой период календарного дня. При использовании в данном документе термин "длительно на ночь" означает, что ласмидитан вводят каждую ночь или один раз в две ночи на постоянной непрерывной основе, предпочтительно в течение периода не менее 10 дней или столько, сколько необходимо для профилактики мигрени. При использовании в данном документе термин "длительный" означает, что ласмидитан вводят на постоянной непрерывной основе, когда пациенту вводятся дозы и/или когда пациенту предписывают принимать дозы как часть схемы лечения.

При использовании в данном документе ласмидитан включает его фармацевтически приемлемые соли, включая, но не ограничиваясь ими, 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиперидин-2-ил]бензамида моногидрохлоридную соль и 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил]бензамида гемисукцинатную соль. Способы получения ласмидитана и его солей, а также некоторых его составов и готовых лекарственных форм известны специалисту в данной области техники и описаны в WO 2003/084949 и WO 2011/123654.

В вариантах осуществления данного изобретения предполагаются комбинации ласмидитана с противозачаточными средствами для профилактики менструальной мигрени. Противозачаточные средства хорошо известны специалисту в данной области техники, такие как комбинированные пероральные контрацептивы, также называемые противозачаточными таблетками, которые включают комбинацию эстрогена (например, этинилэстрадиола) и прогестина.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является человек, у которого диагностировано патологическое состояние или расстройство, нуждающееся в профилактике с помощью фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является человек, у которого обнаружен риск патологического состояния или расстройства, для которого показано введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В тех случаях, когда расстройства, которые можно лечить с помощью способов по данному изобретению, известны по установленным и принятым классификациям, например мигрень, эпизодическая головная боль, хроническая головная боль, хронические кластерные головные боли и/или эпизодические кластерные головные боли, их классификации могут быть найдены в разных источниках. Например, в настоящее время четвертое издание Диагностического и статистического руководства по психическим нарушениям (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) предоставляет диагностический инструмент для идентификации многих расстройств, описанных в данном документе. Кроме того, классификация многих расстройств, описанных в данном документе, представлена в Международной классификации болезней, десятая редакция (ICD-10). Специалист в данной области техники поймет, что существуют альтернативные номенклатуры, нозологии и системы классификации для расстройств, описанных в данном документе, включая те, которые описаны в DSM-IV и ICD-10, и что системы терминологии и классификации развиваются с развитием медицинской науки. У пациентов с мигренью может быть дополнительно диагностирована мигрень с симптомами-предвестниками или без них (1.1 и 1.2), как определено в Международной классификации головных болей Международного общества головной боли (IHS), 3-е издание, бета версия (ICHD-3) (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), Cephalalgia 2013; 33:629-808). В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенту-человеку был поставлен диагноз эпизодической мигрени до того, как он начал длительно принимать ласмидитан, предпочтительно на ночь, для профилактики мигрени. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента-человека была диагностирована хроническая мигрень до получения ласмидитана. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента-человека возникают симптомы-предвестники при мигреновых головных болях. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента-человека не возникают симптомов-предвестников при мигреновых головных болях.

При использовании в данном документе термин "мигрень" включает приступы мигрени, но не ограничивается ими. При использовании в данном документе термин "приступ мигрени" относится к следующему описанию. Симптомы могут перекрываться в разных фазах приступа мигрени, и не у всех пациентов наблюдаются одни и те же клинические проявления. В продромальной фазе у большинства пациентов появляются симптомы, которые могут предшествовать фазе головной боли до 72 ч. К ним относятся изменения настроения и активности, раздражительность, утомляемость, тяга к еде, повторяющееся зевание, ригидность затылочных мышц и фонофобия. Эти симптомы могут сохраняться в фазе симптомов-предвестников, головной боли и даже в постдромальной фазе. У некоторых пациентов наблюдается фаза симптомов-предвестников, при которой около трети пациентов испытывают временные неврологические расстройства во время приступов. ICHD-3 определяет симптомы-предвестники как 1 или более временных, полностью обратимых неврологических расстройств, из которых по меньшей мере 1 должно иметь одностороннюю локализацию, которое развивается в течение 5 мин или более, и каждое из которых длится от 5 до 60 мин. В то время как зрительные симптомы-предвестники, которые могут демонст-

ризовать положительные (мерцательная скотома), отрицательные (скотома) или оба явления, встречаются более чем в 90% случаев и представляют собой наиболее распространенное нарушение, также могут наблюдаться сенсорные, двигательные, речевые, связанные со стволом головного мозга и сетчаткой симптомы-предвестники.

Проходящая волна нейрональной деполяризации коры считается патофизиологическим механизмом мозга, лежащим в основе клинического феномена симптомов-предвестников при мигрени. В фазе головной боли приступы головной боли, которые могут длиться от 4 до 72 ч, сопровождаются тошнотой, светобоязнью и фонофобией или и тем, и другим. Головная боль бывает односторонней, пульсирующей, средней или сильной интенсивности и усиливается при физической нагрузке; двух из этих характеристик достаточно для удовлетворения диагностическим критериям. В постдромальной фазе характерные симптомы отражают симптомы, наблюдаемые во время предваряющей фазы. Типичные постдромальные симптомы включают усталость, трудности с концентрацией внимания и ригидность затылочных мышц. Остается неясным, возникают ли эти симптомы в предваряющей фазе и сохраняются ли они на протяжении фазы головной боли и постдромальной фазы, может ли они также возникать во время фазы головной боли или даже появляться после окончания фазы головной боли.

Термин "мигреновая головная боль" при использовании в данном документе относится к головной боли с симптомами-предвестниками или без них продолжительностью ≥ 30 мин, с двумя из следующих обязательных характеристик (А и В):

А) по меньшей мере две из следующих характеристик головной боли: 1) односторонняя локализация, 2) пульсирующая природа, 3) умеренная или сильная интенсивность боли и 4) обострение из-за обычной физической активности или побуждение к отказу от нее; и

В) во время головной боли по меньшей мере одно из следующего: а) тошнота и/или рвота и/или б) светобоязнь и фонофобия.

Термин "вероятная мигреновая головная боль" при использовании в данном документе относится к головной боли продолжительностью более 30 мин, с симптомами-предвестниками или без них, но с отсутствием одного из признаков мигрени в определении Международного общества головной боли ICHD-3.

"День с мигреновой головной болью" при использовании в данном документе относится к календарному дню, в который возникает мигреновая головная боль или вероятная мигреновая головная боль. "День с мигреновой головной болью по ICHD" при использовании в данном документе относится к календарному дню, в который возникает мигреновая головная боль. "Приступ мигреновой головной боли" относится к началу любого дня, когда регистрируется мигреновая головная боль или вероятная мигреновая головная боль, и заканчивается, когда наступает день без мигрени. "Немигреновая головная боль" относится ко всем головным болям продолжительностью более 30 мин, которые не соответствуют определению мигрени или вероятной мигрени. "День с немигреновой головной болью" относится к календарному дню, в который возникает немигреновая головная боль. "День с головной болью" относится к календарному дню, в который возникает любой тип головной боли (включая мигрень, вероятную мигрень и немигреновую головную боль).

"Эпизодическая мигрень" при использовании в данном документе относится к 4-14 дням с мигреновой головной болью и < 15 дням с головной болью за 30-дневный период в проспективном исходном периоде. "Хроническая мигрень" при использовании в данном документе относится по меньшей мере к 15 дням с головной болью за 30-дневный период в проспективном исходном периоде, из которых по меньшей мере 8 с мигренью. "День с мигреновой головной болью" относится к календарному дню, в который возникает мигреновая головная боль или вероятная мигреновая головная боль.

Термин "фармацевтический" или "фармацевтически приемлемый" при использовании в данном документе в качестве прилагательного, означает по существу нетоксичный и по существу не вредный для реципиента. Под "фармацевтической композицией" дополнительно подразумевается то, что носитель, растворитель, наполнители и соль должны быть совместимы с активным ингредиентом композиции (например, соединением по изобретению). Специалистам в данной области техники будет понятно, что термины "фармацевтический состав" и "фармацевтическая композиция", как правило, являются взаимозаменяемыми, и они так используются для целей данной заявки. Кроме того, соединения по данному изобретению, например, соли этих соединений, могут существовать либо в гидратированной, либо в негидратированной (безводной) форме. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и т.д. Когда соединения по данному изобретению представляют собой амины, они имеют основную природу и, соответственно, вступают в реакцию с любой из ряда неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Термин "кислотно-аддитивная соль" относится к соли соединения, полученной взаимодействием соединения с минеральной или органической кислотой. Соединения по данному изобретению образуют фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли с широким спектром органических и неорганических кислот и включают физиологически приемлемые соли, которые часто используются в фармацевтической химии. Такие соли также являются вариантами осуществления данного изобретения. "Фармацевтически приемлемая (кислотно-) аддитивная соль" образуется из фармацевтически приемлемой

кислоты, как это хорошо известно в данной области техники.

Такие соли включают в себя фармацевтически приемлемые соли, примеры которых приведены в Berge, S.M., Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, (1977), которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означает количество или дозу ласмидитана в фармацевтической композиции, такое как общее количество, вводимое при применении, которое при однократном или многократном введении дозы пациенту обеспечивает желаемый фармакологический эффект у пациента, например количество, способное активировать рецепторы 5-HT_{1F}. В предпочтительном варианте осуществления изобретения "эффективное количество" означает количество ласмидитана, которое при длительном введении на ночь способно избавить пациента от приступа мигрени в течение одного или более дней после введения.

"Доза" относится к заранее определенному количеству ласмидитана, рассчитанному для получения желаемого терапевтического эффекта у пациента.

При использовании в данном документе "мг" относится к миллиграмму. При использовании в данном документе дозы, описанные в мг, относятся к активному фармацевтическому ингредиенту ласмидитану как эквиваленту в виде свободного основания по массе, например доза "100 мг" относится к 100 мг активного фармацевтического ингредиента ласмидитана как эквиваленту в виде свободного основания. При использовании в данном документе данная доза может быть интерпретирована для описания доз, составляющих примерно указанное количество, те дозы, которые на 10 процентов выше или ниже указанной дозы, также, как предполагается, обеспечивают полезные схемы, подобно указанной дозе.

При использовании в данном документе термин "профилактика" (или "предупредить" или "предупреждение") относится к предотвращению, исключению возможности, недопущению, упреждению, снижению частоты возникновения, прекращению или сдерживанию симптомов заболевания, расстройства и/или патологического состояния. Профилактика относится к введению агента субъекту, который еще не проявляет симптомы заболевания, расстройства и/или патологического состояния в момент введения. Напротив, термин "лечить" или "лечение" при использовании в данном документе означает смягчение или модуляцию уже имеющегося болезненного или патологического состояния, например, существующего приступа мигрени у пациента или субъекта. В вариантах осуществления изобретения, которые относятся к способу профилактики, как описано в данном документе, такие варианты осуществления также представляют собой дополнительные варианты осуществления для использования при такой профилактике или, альтернативно, в производстве лекарственного средства для использования в такой профилактике.

При использовании в данном документе термин "снижение подверженности мигрени" относится к изменению болезненного состояния пациента с мигренью, при котором этиопатологические факторы и/или нарушение функции органа, например, системы тройничного нерва, которые предрасполагают пациента к подверженности мигрени, в настоящее время изменены таким образом, что в отношении мигрени пациент стал ближе к гомеостазу, а склонность и/или риск того, что у этого пациента впоследствии возникнет мигрень, значительно клинически уменьшились. "Снижение подверженности мигрени" может наблюдаться у пациента с мигренью, у которого наблюдается меньшее количество дней с мигреновой головной болью и/или меньшее количество приступов мигрени после лечения длительным введением ласмидитана, даже если уровни ласмидитана в крови и/или тканях являются достаточно низкими или нулевыми, так что ранее введенные дозы больше не взаимодействуют с рецепторами 5-HT_{1F} в известном фармакологически значимом диапазоне реакции на дозу. Следовательно, предшествующее длительное введение ласмидитана на ночь больше не применяется, но привело к изменению заболевания у пациента. Это изменение заболевания приводит к последующему снижению подверженности мигрени. Это снижение подверженности мигрени приближает пациента к состоянию клинического отсутствия приступов мигрени и, таким образом, проявляется в значительном сокращении недееспособности, вызванной мигренью, и способствует возобновлению нормальной повседневной деятельности.

При использовании в данном документе термины "месяц", "ежемесячно" и их производные относятся к периоду времени, который составляет от 28 до 31 дня подряд, если не указано иное. При использовании в данном документе термин "около" означает удовлетворительную близость к указанному числовому значению, такую как плюс или минус 10% от указанного числового значения.

Неограничивающие примеры пропранолола включают пропранолола гидрохлорид, ANAPRILIN®, AVLOCARDYL®, INDERAL®, OBZIDAN®, REXIGEN®, BETADREN®, DEXPROPRANOL® и DOCITON®.

Неограничивающие примеры метопролола включают метопролола фумарат, метопролола сукцинат, метопролола тартрат, LOPRESSOR®, BETALOC®, TORPOL®, SELOKEN®, SPESIKOR®, SPESICOR® и TOPROL XL®.

Неограничивающие примеры топирамата включают топирамат кальция, топирамат калия, топирамат натрия и TOPAMAX®.

Неограничивающие примеры вальпроата включают вальпроат натрия, дивалпроекс натрия, ди-

вальпроекс, вальпроевую кислоту, DEPAICON®, DEPAKENE® и DEPAKOTE®.

Неограничивающие примеры амитриптилина включают амитриптилина гидрохлорид, амитриптилина памоат, ELAVTL® и LEVATE®.

Неограничивающие примеры флунаризина включают флунаризина дигидрохлорид, флунаризина гидрохлорид, SIBELIUM®, FLUFENAL®, FLUVERT®, ZINASEN®, ISSIUM®, VERTEX®, NOVO-FLUNARIZINE® и APO-FLUNARIZINE®.

Неограничивающие примеры кандесартана включают кандесартан цилексетил, BIOPRESS®, ATACAND®, AMIAS® и RATAACAND®.

Неограничивающие примеры ботулинического токсина А включают онаботулотоксин А, BOTOX®, DYSPORT® и XEOMIN®.

Неограничивающие примеры ботулинического токсина В включают римаботулотоксин В и MYOBLOC®.

Во всем описании, где композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, предполагается, что композиции также состоят по существу из или состоят из перечисленных компонентов. Аналогичным образом, когда способы или процессы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии процесса, процессы также состоят по существу из или состоят из перечисленных стадий обработки. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не важен, если при этом изобретение может быть реализовано. Кроме того, две или более стадии или действий могут быть проведены одновременно.

Специалист в области приготовления составов может легко выбрать подходящую форму и способ введения в зависимости от конкретных характеристик выбранного соединения, расстройств или патологического состояния, подлежащих лечению, стадии расстройства или патологического состояния и других соответствующих обстоятельств (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Editor, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, 2012). В частности, компоненты данных комбинаций могут быть объединены в одном и том же составе, где это уместно, или, в альтернативном варианте, они могут быть приготовлены в отдельных составах.

В составе ласмидитан обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Если вспомогательное вещество служит в качестве разбавителя, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, составы могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, вплоть до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, гелей, суппозиторий, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков. Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизаторы. Соединения по данному изобретению могут быть введены в состав таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1. Ингибирование экстравазации белков плазмы, вызванной стимуляцией тройничного нерва, в твердую мозговую оболочку крыс после предварительного введения гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтортрифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида или носителя (H₂O).

Ласмидитан или носитель вводят через желудочный зонд за 1 ч до электрической стимуляции ганглия тройничного нерва. Дозы ласмидитана указаны как эквиваленты в виде свободного основания. Данные выражены как соотношение экстравазации (стимулированный/нестимулированный). Данные представлены как среднее ± SEM. *p<0,05 в сравнении с носителем (ANOVA с последующим апостериорным тестом Даннета, среднее ± SEM, n=4).

Фиг. 2. Ингибирование экстравазации белков плазмы, вызванной стимуляцией тройничного нерва, в твердую мозговую оболочку крыс после предварительного введения гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтортрифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида (10 мг/кг, п/о) или носителя (H₂O).

Ласмидитан или носитель вводят через желудочный зонд за 1, 24 или 48 ч до электрической стимуляции ганглия тройничного нерва. Доза ласмидитана указана как эквивалент в виде свободного основания. Данные выражены как соотношение экстравазации (стимулированный/нестимулированный). Данные представлены как среднее ± SEM. *p<0,05 в сравнении с носителем (ANOVA с последующим апо-

стериорным тестом Даннета, среднее \pm SEM, n= 4).

Фиг. 3. Улучшение дееспособности в течение 12 месяцев с помощью ласмидитана для неотложного лечения мигрени: промежуточный анализ изменений шкалы Оценки недееспособности вследствие мигрени (MIDAS) в исследовании GLADIATOR.

Примеры

Пример 1. Доклинические исследования нейрогенного воспаления дуральной мембраны и активации системы тройничного нерва.

Мигрень представляет собой болезненное состояние, которое, как считается, связано с нейрогенным воспалением дуральной мембраны и активацией системы тройничного нерва. Рецептор 5-HT_{1F} повсеместно экспрессируется в ЦНС и периферических нервах, включая ганглии тройничного нерва, ганглии задних корешков и хвостатое ядро тройничного нерва. Экстравазация белков плазмы (PPE), один из компонентов нейрогенного воспаления, может быть индуцирована в твердой мозговой оболочке крыс путем электрической стимуляции ганглия тройничного нерва. Учитывая роль тройничного нерва в физиологии мигрени, это исследование полезно для характеристики способности ласмидитана гемисукцината блокировать экстравазацию белков плазмы в твердую мозговую оболочку крыс после электростимуляции ганглия тройничного нерва.

Для того чтобы исследовать способность ласмидитана изменять нарушение функции в целевой ткани, также определяли продолжительность эффекта после однократной пероральной дозы ласмидитана гемисукцината. Электростимуляция ганглия тройничного нерва крыс и морских свинок может быть использована для индукции нейрогенного воспаления в мозговых оболочках (твердой мозговой оболочке). Вкратце, односторонняя электростимуляция левого или правого ганглия тройничного нерва с использованием электродов, имплантированных стереотаксически, используется для индукции ипсилатерального нейрогенного воспаления и усиления экстравазации белков плазмы. Селективный агонист 5-HT₁ ласмидитан (ласмидитана гемисукцинат) ингибирует экстравазацию белка плазмы в твердую мозговую оболочку у крыс Спрага-Дуули после перорального (п/о) введения. Ласмидитана гемисукцинат в значительной степени блокирует PPE в твердую мозговую оболочку через 24 ч после перорального введения однократной дозы 10 мг/кг. Однако соединение не являлось эффективным через 48 ч после введения дозы. Концентрация ласмидитана в плазме и головном мозге измеряется для всех уровней доз и моментов времени по окончании каждого эксперимента.

Эффективность, наблюдаемая через 24 ч после введения дозы, не объясняется воздействием ласмидитана в любом из отделов, поэтому поразительно и неожиданно представляет собой длительный фармакологический эффект, который, как полагают, отражает возможное изменение подверженности мигрени. Таким образом, данное изобретение, в котором предложены введение и режимы дозирования для применения ласмидитана для изменения подверженности мигрени, подтверждается этим неожиданным наблюдением *in vivo* на модели нейрогенного воспаления дуральной мембраны и активации системы тройничного нерва.

Оценка эффективности.

Соединения через 1 ч после перорального приема Ласмидитана гемисукцинат растворяют в стерильной воде. Все дозы ласмидитана указаны как эквивалентные дозы свободного основания с учетом массы соли. Самцов крыс Спрага-Дуули из Envigo (250-350 г, n=4/группа) не кормят в течение ночи перед введением дозы. Животным вводят перорально через желудочный зонд (объем дозы 2 мл/кг) тестируемое соединение или носитель за 1 ч до времени стимуляции и возвращают в клетки с доступом только к воде. Примерно через 50 мин после введения дозы крысам дают анестезию нембуталом (65 мг/кг, в/б) и имплантируют стимулирующие электроды из нержавеющей стали (Rhodes Medical Systems) на глубину 9,2 мм от твердой мозговой оболочки. Обнажают бедренную вену и за 2 мин до стимуляции в бедренную вену вводят бычий сывороточный альбумин, меченный флуоресцеинизотиоцианатом (FITC-BCA) (20 мг/кг, в/в). FITC-BCA действует как маркер экстравазации белка. Левый ганглий тройничного нерва стимулируют в течение 5 мин при силе тока 1,0 мА (5 Гц, длительность импульса 5 мс) с помощью устройства для стимуляции Model S48 Grass с блоком фотоэлектрической развязки PSIU6 (Grass-Telefactor). Через 5 мин после стимуляции забирают образцы крови с помощью сердечной пункции и крыс умерщвляют путем обескровливания с помощью 40 мл физиологического раствора. Собирают 1 мл крови и помещают в пробирку, покрытую ЭДТА, вместимостью 1,5 мл (Fisher, кат. № 540734), на льду. Плазму отделяют центрифугированием при 10000 об/мин (941 g) в течение 30 мин при 4°C. Удаляют верхнюю часть черепа, чтобы собрать мозг и дуральные мембраны. Образцы мозга и плазмы замораживают при -80°C до оттаивания для количественного определения соединения. Образцы оболочки изымают из обоих полушарий, промывают водой и разравнивают на предметных стеклах. Предметные стекла сушат в течение 15 мин на нагревателе предметных стекол, затем ткани покрывают 70% раствором глицерина/воды. Для количественного определения красителя FITC-BCA в каждом образце твердой оболочки мозга используют флуоресцентный микроскоп (Zeiss), снабженный дифракционным монохроматором и спектрофотометром. Экстравазация, вызванная электрической стимуляцией ганглия тройничного нерва, является ипсилатеральным эффектом (т.е. происходит только на той стороне твердой оболочки мозга, на которой стимулируют ганглий тройничного нерва). Это позволяет использовать другую (нестимулированную)

половину твердой мозговой оболочки в качестве контроля. Рассчитывают соотношение экстравазации в твердую оболочку мозга со стимулированной стороны и нестимулированной, и регистрируют соотношение экстравазации для каждого животного. Для каждой группы лечения рассчитывают среднее соотношение экстравазации и стандартную ошибку среднего (SEM). Контроли дают соотношение примерно 1,8. Напротив, соединение, которое эффективно предотвращает экстравазацию в твердую мозговую оболочку со стороны стимуляции, будет давать соотношение приблизительно 1. Полученные данные анализируют с помощью однофакторного ANOVA с последующим ретроспективным анализом Даннета для определения статистической значимости ($p < 0,05$). Уровни соединения в образцах плазмы и головного мозга каждого животного анализируют способами, известными специалисту в данной области техники.

Оценка эффективности соединения через 24 или 48 ч после перорального приема.

Самцов крыс Спрага-Дуули из Envigo (250-350 г, $n=4$ /группа) не кормят в течение ночи перед введением дозы и в течение исследования с п/о введением. Животным вводят перорально через желудочный зонд тестируемое соединение или носитель и возвращают в клетки с доступом только к воде; пищу дают через 1 ч. Через 24 или 48 ч после введения дозы животным дают анестезию нембуталом (65 мг/кг, в/б) и помещают в стереотаксическую рамку (David Kopf Instruments). Остальная часть протокола идентична способу, приведенному непосредственно выше для оценки эффективности Соединения через 1 ч после перорального введения.

Результаты.

Ласмидитана гемисукцинат дозозависимо подавляет экстравазацию белка плазмы в твердую мозговую оболочку при оценке через 1 ч после перорального введения крысам. Дозы 1 и 10 мг/кг, но не 0,1 мг/кг, статистически отличаются по сравнению с животными, получавшими носитель (фиг. 1). Для оценки фармакологической продолжительности действия ингибирование экстравазации белка плазмы в твердую мозговую оболочку оценивают через 1, 24 и 48 ч после однократного перорального приема (10 мг/кг) дозы ласмидитана. Поразительно, но эта доза ласмидитана одинаково эффективна через 1 и 24 ч после введения дозы, но не через 48 ч (фиг. 2). Уровни несвязанного ласмидитана в плазме и мозге, измеренные через 1 ч после введения, увеличивались с дозой, как показано в табл. 1. Однако концентрации несвязанного средства в плазме и мозге, измеренные через 24 ч после введения дозы 10 мг/кг, не отличаются от воздействий, связанных с неэффективной дозой 0,1 мг/кг через 1 ч. Таким образом, эффективность ласмидитана, наблюдаемая через 24 ч после введения дозы, не связана с длительным профилем воздействия соединения.

Таблица 1
Уровни несвязанного ласмидитана в плазме и мозге у крыс из исследований экстравазации белка плазмы в твердую мозговую оболочку

Доза (мг/кг, п/о)	Время после введения дозы (ч)	Концентрация несвязанного средства в плазме (нМ, среднее \pm CO; $n = 4$)	Концентрация несвязанного средства в мозге (нМ, среднее \pm CO; $n = 4$)
0,1	1	6,0 \pm 1,9	2,0 \pm 0,1
1	1	67 \pm 19,8	16,6 \pm 3,6
10	1	767 \pm 254	242 \pm 95
10	24	6,2 \pm 2,5	2,1 \pm 0,9
10	48	BQL	BQL

$FU_{\text{плазмы}} = 0,459$, $FU_{\text{мозга}} = 0,117$, BQL - ниже уровня количественного определения.

Пример клинических исследований.

Ласмидитан показал свою эффективность для лечения по необходимости острых приступов мигрени с симптомами-предвестниками или без них у взрослых. В исследованиях 3 фазы ласмидитан показал статистически значимое превосходство над плацебо по первичной конечной точке, заключающейся в отсутствии боли, и ключевой вторичной конечной точке, заключающейся в отсутствии MBS, через 2 ч после приема исследуемого препарата. Ласмидитан в целом хорошо переносился с наиболее распространенными ТЕАЕ, включающими головокружение, парестезию, сонливость, утомляемость и тошноту. Как правило, эти ТЕАЕ были легкой или средней степени тяжести и непродолжительными. Все дозы ласмидитана были связаны с нарушением управления транспортным средством в исследовании на здоровых добровольцах на компьютерном симуляторе вождения. Пациентам следует ограничить управление транспортным средством, работу с тяжелой техникой или другие подобные действия после приема исследуемого препарата, как описано в форме информированного согласия (ФИС). Клинические данные программы лечения острых заболеваний предполагают, что однократная или несколько доз периодиче-

ски вводимого ласмидитана могут иметь профилактическое действие при мигрени. Идея данного изобретения заключается в том, что длительное введение ласмидитана один раз на ночь может снизить частоту приступов мигрени.

Следующие схемы клинических исследований дополнительно иллюстрируют изобретение, но их не следует истолковывать как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом. Ниже приведены примеры исследований ласмидитана при профилактике мигрени. Специалисту в данной области техники будет понятно, что аналогичные исследования могут проводиться с пациентами, которые не смогли успешно справиться с приступами мигрени с помощью либо ласмидитана, либо галканезумаба по отдельности. Специалисту в данной области техники будет понятно, что аналогичные исследования могут проводиться с пациентами, называемыми в данном документе пациентами с резистентной к терапии мигрени, у которых наблюдаются приступы мигрени, которые рефрактерны к предшествующим двум или более схемам лечения и/или профилактики в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии. Специалист в данной области техники может провести аналогичные исследования с пациентами, страдающими от головной боли, выбранной из группы, состоящей из: эпизодической головной боли, хронической головной боли, хронической кластерной головной боли или эпизодической кластерной головной боли, включая пациентов с резистентными к терапии головными болями. Специалист в данной области техники может легко идентифицировать, используя способы, описанные в данном документе, и способы, известные в данной области техники, пациентов, которые не смогли успешно справиться с приступами мигрени с помощью либо ласмидитана, либо галканезумаба по отдельности, и/или пациентов с резистентной к терапии мигрени, у которых приступы мигрени являются рефрактерными к предшествующим двум или более схемам лечения и/или профилактики в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии, при этом указанные пациенты, идентифицированные таким образом, могут выступать субъектами клинических исследований, таких как описанные в данном документе.

Способы проведения таких клинических испытаний известны специалисту в данной области техники и проиллюстрированы, например, ссылками на опубликованные клинические исследования ласмидитана, представленные в данном документе. Способы оценки лечения мигрени включают в себя Результаты, сообщаемые пациентами (РСП), такие как показатели качества жизни (ПКЖ), включая, например: Качество жизни больных мигренью, версия 2.1 (MSQ v2.1), Оценка влияния головной боли-6 (НП-6), Шкала оценки недееспособности вследствие мигрени (MIDAS), Опросник по качеству жизни для больных мигренью (MSQoL). Кроме того, для записей приступов головной боли и других симптомов мигрени может быть использован ежедневник ePRO. На основании данных ежедневника, с использованием автоматизированного алгоритма, дни можно классифицировать как Дни головной боли вследствие мигрени (MHD) (включая вероятные MHD). Вероятная мигрень определяется как головная боль с симптомами-предвестниками или без них и продолжается ≥ 30 мин, но при этом отсутствует один из признаков мигрени по критерию бета ICHD-3. Ежемесячное количество MHD с использованием лекарств от эпизодической мигрени может быть получено через ежедневник ePRO, а оценивания PGI-S, MSQ и MIDAS выполняются на месте исследования при каждом ежемесячном посещении для оценки PGI-S и MSQ, а также на 3- и 6-й месяцы для MIDAS с использованием счетного прибора. Может быть подготовлен план исследования для сравнения эффективности каждого режима дозирования на ночь с плацебо по совокупному среднему изменению по сравнению с начальным моментом количества дней с мигреновой головной болью (MHD) за месяц во время фазы лечения, исходя из ePRO или других соответствующих клинических данных. Другими возможными показателями результатов лечения могут быть средняя доля пациентов с уменьшением по сравнению с начальным моментом ежемесячных MHD в течение фазы двойного слепого лечения, среднее изменение по сравнению с начальным моментом балла Группы ограничения повседневной активности (R-FR) согласно Опроснику по качеству жизни для больных мигренью версии 2.1 (MSQ v2.1), среднее изменение по сравнению с начальным моментом Общего впечатления пациента о степени тяжести (PGI-S) (среднее значение по выбранным месяцам), и/или показатель результата лечения для общего балла Оценки недееспособности вследствие мигрени (MIDAS). Эти и другие оценки лечения мигрени хорошо известны специалисту в данной области техники.

Пример 2. Улучшение дееспособности в течение 12 месяцев с помощью ласмидитана для неотложного лечения мигрени: промежуточный анализ изменений шкалы Оценки недееспособности вследствие мигрени (MIDAS) в исследовании GLADIATOR.

В плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы SAMURAI (NCT02439320) и SPARTAN (NCT02605174) оценивали дозы ласмидитана 50 мг [только SPARTAN], 100 мг и 200 мг. По сравнению с плацебо все дозы ласмидитана показали значительно более высокие показатели отсутствия боли и отсутствия симптомов, причиняющих наибольшее беспокойство, через два часа после приема дозы (Kuca et al., J. Head and Face Pain, 2017; 57:1311-2, Wietecha et al., Cephalgia, 2017; 37(suppl):367-8). GLADIATOR (NCT02565186) представляет собой проспективное рандомизированное открытое исследование фазы 3 для оценки длительного периодического использования ласмидитана (100 или 200 мг) для неотложного лечения мигрени. Промежуточный анализ эффекта ласмидитана на недееспособность, вызванную мигренью, оцененную с помощью шкалы MIDAS в исследовании GLADIATOR, описан ниже и предоставил удивительные и неожиданные доказательства стойких положительных эффектов у пациентов с мигре-

нию.

Способы.

Пациентам, завершившим SAMURAI или SPARTAN, было предложено участие в GLADIATOR с рандомизацией на группы, получающие 100 или 200 мг ласмидитана, что представляет собой неконтролируемое открытое исследование. Пациенты были рандомизированы на группы, получающие либо 100, либо 200 мг ласмидитана независимо от назначения их лечения в основных исследованиях, и необязательно использовали ласмидитан при всех приступах мигрени. Этот промежуточный анализ включает пациентов с данными о баллах MIDAS в момент начала GLADIATOR и оценки после начального периода. Представленный анализ основан на опроснике MIDAS, который использовали в начальный момент и через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Дополнительный анализ также проводился в подгруппе пациентов, завершивших 12 месяцев. Изменения были смоделированы с использованием смешанной модели анализа повторных измерений. В MIDAS измеряется время, утраченное из-за мигрени, в днях за 3 месяца. Сюда входят ограничения деятельности на работе, работы по дому или семейной, общественной деятельности и досуга. MIDAS продемонстрировала надежность и правильность; баллы коррелируют с клиническим суждением о необходимости медицинской помощи (см. Stewart et al., Neurology, 1999; 53:988-94, и Stewart et al., Neurology, 2001; 56:S20-8).

Обзор плана исследования GLADIATOR.

Ключевые критерии включения представляли собой пациентов, которые соответствовали критериям SAMURAI или SPARTAN и имели по меньшей мере умеренную недееспособность вследствие мигрени (баллы MIDAS ≥ 11). Пациенты были рандомизированы 1:1 для неотложного лечения мигрени либо ласмидитаном 100 мг на срок до 12 месяцев, либо ласмидитаном 200 мг на срок до 12 месяцев. Пациенты использовали ласмидитан в качестве первого средства для лечения каждого нового приступа мигрени (≤ 4 ч после начала мигрени). Вторая доза была разрешена между 2 и 24 ч для устранения (устранение: не достигнуто состояние без головной боли через 2 ч, завершили 2-часовые оценки и приняли вторую дозу исследуемого препарата между 2 и 24 ч после первой дозы) или в случае рецидива (рецидив: состояние без головной боли достигнуто через 2 ч, но затем наблюдался рецидив легкой, умеренной или сильной мигрени, и была принята вторая доза исследуемого препарата в течение 24 ч после первой дозы) мигрени. Были проведены оценки безопасности и эффективности, в том числе опросники MIDAS в начальный момент и через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Опросник MIDAS.

(См., например, Stewart et al., Neurology, 1999; 53:988-94, Stewart et al., Neurology, 2001; 56:S20-8). Сумма вопросов 1-5 ниже представляет собой общий балл MIDAS.

1. Сколько дней за последние 3 месяца Вы пропускали работу или учебу из-за головных болей?
2. Сколько дней за последние 3 месяца Ваша продуктивность на работе или в школе снизилась вдвое или более из-за головных болей? (Не включайте дни, которые Вы указали в вопросе 1, когда Вы пропустили работу или учебу).
3. Сколько дней за последние 3 месяца Вы не выполняли работу по дому (такую как домашняя работа, ремонт и обслуживание дома, покупки, уход за детьми и родственниками) из-за головных болей?
4. Сколько дней за последние 3 месяца Ваша производительность работы по дому снизилась вдвое или более из-за головных болей? (Не включайте дни, которые Вы указали в вопросе 3, когда Вы не выполняли работу по дому).
5. Сколько дней за последние 3 месяца Вы пропускали семейные, общественные или развлекательные мероприятия из-за головных болей?

Дополнительные вопросы включают следующие:

- А. Сколько дней за последние 3 месяца у Вас болела голова? (Если головная боль длилась более 1 дня, считайте каждый день).
- В. Насколько болезненными в среднем были эти головные боли по шкале от 0 до 10? (где 0 = нет боли вообще, а 10 = боль настолько сильна, насколько это возможно).

Результаты

Сводка исходных характеристик представлена в табл. 2. Данные представлены в общем по 2037 пациентам, которых лечили в среднем в течение 5,6 месяцев. Средний возраст составляет 43,2 года, 85% выборки составляют женщины.

Таблица 2

Группа лечения	Ласмидитан 100 мг (N = 974)	Ласмидитан 200 мг (N = 1063)
Возраст, средний, года (CO)	42,8 (12,3)	43,6 (12,4)
Женщины, n (%)	828 (85,0)	904 (85,0)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,1 (8,2)	31,0 (8,1)
Белые, n (%)	774 (76,4)	837 (78,7)
Мигрень в анамнезе, среднее, годы (CO)	18,8 (12,8)	18,8 (12,9)
Приступы мигрени/месяц, среднее n (CO)†	5,2 (1,8)	5,2 (1,8)
Мигрень с симптомами-предвестниками, n (%)	356 (36,6)	366 (34,5)
Использование препаратов для профилактики мигрени, n (%)	214 (22,0)	234 (22,0)
Общий балл MIDAS, среднее (IQR)	29,4 (15, 36)	28,9 (15, 35)
Головная боль за последние 3 месяца, среднее количество дней (IQR)	15,5 (8, 20)	15,5 (8, 20)
Тяжесть головной боли, среднее значение (IQR) по шкале от 0 (без боли) до 10 (сильна, насколько это возможно)	7,4 (7, 8)	7,3 (6, 8)

† За последние 3 месяца MIDAS представляет собой оценку недееспособности вследствие мигрени.

CO - стандартное отклонение.

IQR представляет собой межквартильный размах.

Определения градации баллов MIDAS показаны в таблице ниже.

Оценка MIDAS	Определение градации
0-5	Небольшая недееспособность или ее отсутствие
6-10	Легкая недееспособность
11-20	Умеренная недееспособность
21+	Тяжелая недееспособность

Таблица 3

GLADIATOR: Общий балл MIDAS

Группа	Средний общий балл в соответствии с MIDAS [IQR]	Субъекты
Исходный показатель	29,4 [15, 36]	n = 972
Ласмидитан 100 мг 3 месяца	21,2 [10, 26]*	n = 818
Ласмидитан 100 мг 6 месяцев	19,1 [8, 24,5]*	n = 672
Ласмидитан 100 мг 9 месяцев	17,3 [7, 21]*	n = 541
Ласмидитан 100 мг 12 месяцев	15,3 [5, 20]*	n = 429

*P<0,001 по сравнению с исходным уровнем; смешанная модель для повторных измерений.

Существенных различий между дозами ласмидитана не наблюдалось.

Таблица 4

GLADIATOR: Общий балл MIDAS

Группа	Средний общий балл в соответствии с MIDAS [IQR]	Субъекты
Исходный показатель	28,9 [15, 35]	n = 1063
Ласмидитан 200 мг 3 месяца	21,1 [9, 25]*	n = 884
Ласмидитан 200 мг 6 месяцев	18,1 [7, 22]*	n = 719
Ласмидитан 200 мг 9 месяцев	16,1 [5, 19]*	n = 581
Ласмидитан 200 мг 12 месяцев	13,4 [4, 16]*	n = 418

*P<0,001 по сравнению с исходным уровнем; смешанная модель для повторных измерений.

Существенных различий между дозами ласмидитана не выявлено.

Таблица 5

GLADIATOR: общие баллы MIDAS для пациентов с данными через 12 месяцев (анализ субъектов, завершивших курс лечения)

Группа	Средний общий балл в соответствии с MIDAS [IQR]	Субъекты
Исходный показатель	27,7 [15, 34]	n = 429
Ласмидитан 100 мг 3 месяца	20,5 [10, 24,5]*	n = 428
Ласмидитан 100 мг 6 месяцев	18,2 [8, 24]*	n = 428
Ласмидитан 100 мг 9 месяцев	16,7 [7, 21]*	n = 429
Ласмидитан 100 мг 12 месяцев	15,3 [5, 20]*	n = 429

*P<0,001 по сравнению с исходным уровнем; смешанная модель для повторных измерений.

Существенных различий между дозами ласмидитана не наблюдалось.

Таблица 6

GLADIATOR: общие баллы MIDAS для пациентов с данными через 12 месяцев (анализ субъектов, завершивших курс лечения)

Группа	Средний общий балл в соответствии с MIDAS [IQR]	Субъекты
Исходный показатель	26,2 [14, 31]	n = 418
Ласмидитан 200 мг 3 месяца	18,6 [9, 22]*	n = 418
Ласмидитан 200 мг 6 месяцев	16,3 [6, 20]*	n = 416
Ласмидитан 200 мг 9 месяцев	15,3 [5,17]*	n = 418
Ласмидитан 200 мг 12 месяцев	13,4 [4, 16]*	n = 418

*P<0,001 по сравнению с исходным уровнем; смешанная модель для повторных измерений.

Существенных различий между дозами ласмидитана не наблюдалось.

Таблица 7
GLADIATOR: Дни с головной болью в соответствии с MIDAS
за последние 3 месяца

Группа	Среднее количество дней с головной болью за последние 3 месяца [IQR]	Субъекты
Исходный показатель	15,5 [8, 20]	n = 974
Ласмидитан 100 мг 3 месяца	11,8 [4,5, 15]*	n = 820
Ласмидитан 100 мг 6 месяцев	10,6 [4, 14]*	n = 673
Ласмидитан 100 мг 9 месяцев	9,5 [3, 13]*	n = 541
Ласмидитан 100 мг 12 месяцев	8,8 [3, 10]*	n = 429

*P<0,001 по сравнению с исходным уровнем; смешанная модель для повторных измерений.

Существенных различий между дозами ласмидитана не наблюдалось

Таблица 8
GLADIATOR: Дни с головной болью в соответствии с MIDAS
за последние 3 месяца

Группа	Среднее количество дней с головной болью за последние 3 месяца [IQR]	Субъекты
Исходный показатель	15,5 [8, 20]	n = 1063
Ласмидитан 200 мг 3 месяца	11,3 [4, 15]*	n = 884
Ласмидитан 200 мг 6 месяцев	10,9 [4, 14]*	n = 719
Ласмидитан 200 мг 9 месяцев	9,0 [3, 12]*	n = 582
Ласмидитан 200 мг 12 месяцев	8,2 [2,10]*	n = 418

*P<0,001 по сравнению с исходным уровнем; смешанная модель для повторных измерений.

Существенных различий между дозами ласмидитана не наблюдалось.

Таблица 9
GLADIATOR: количество дней с головной болью в соответствии
с MIDAS за последние 3 месяца для пациентов с данными за 12 месяцев
(анализ субъектов, завершивших курс лечения)

Группа	Среднее количество дней с головной болью за последние 3 месяца [IQR]	Субъекты
Исходный показатель	14,3 [8, 18]	n = 429
Ласмидитан 100 мг 3 месяца	10,6 [5, 15]*	n = 428
Ласмидитан 100 мг 6 месяцев	10,2 [4, 13]*	n = 428
Ласмидитан 100 мг 9 месяцев	9,2 [3, 12]*	n = 429
Ласмидитан 100 мг 12 месяцев	8,8 [3, 10]*	n = 429

*P<0,001 по сравнению с исходным уровнем; смешанная модель для повторных измерений.

Существенных различий между дозами ласмидитана не наблюдалось.

Таблица 10

GLADIATOR: количество дней с головной болью в соответствии с MIDAS за последние 3 месяца для пациентов с данными за 12 месяцев (анализ субъектов, завершивших курс лечения)

Группа	Среднее количество дней с головной болью за последние 3 месяца [IQR]	Субъекты
Исходный показатель	14,5 [7, 18]	n = 418
Ласмидитан 200 мг	10,6 [4, 15]*	n = 418
3 месяца		
Ласмидитан 200 мг	10,0 [4, 12,5]*	n = 416
6 месяцев		
Ласмидитан 200 мг	8,5 [3, 12]*	n = 418
9 месяцев		
Ласмидитан 200 мг	8,2 [2, 10]*	n = 418
12 месяцев		

*P<0,001 по сравнению с исходным уровнем; смешанная модель для повторных измерений.

Существенных различий между дозами ласмидитана не наблюдалось.

Таблица 11

GLADIATOR: Головная боль в соответствии с MIDAS за последние 3 месяца

Группа	Средняя сила головной боли за последние 3 месяца [IQR]†	Субъекты
Исходный показатель	7,4 [7, 8]	n = 974
Ласмидитан 100 мг	7,0 [6, 8]*	n = 820
3 месяца		
Ласмидитан 100 мг	6,7 [6, 8]*	n = 673
6 месяцев		
Ласмидитан 100 мг	6,7 [6, 8]*	n = 541
9 месяцев		
Ласмидитан 100 мг	6,4 [5, 8]*	n = 429
12 месяцев		

*P<0,001 по сравнению с исходным уровнем; смешанная модель для повторных измерений.

† Оценено по шкале 0-10, где 0 = нет боли вообще, а 10 = боль настолько сильна, насколько это возможно.

Существенных различий между дозами ласмидитана не наблюдалось.

Таблица 12

GLADIATOR: Головная боль в соответствии с MIDAS за последние 3 месяца

Группа	Средняя сила головной боли за последние 3 месяца [IQR]†	Субъекты
Исходный показатель	7,3 [6, 8]	n = 1063
Ласмидитан 200 мг	6,9 [6, 8]*	n = 884
3 месяца		
Ласмидитан 200 мг	6,7 [6, 8]*	n = 718
6 месяцев		
Ласмидитан 200 мг	6,5 [6, 8]*	n = 580
9 месяцев		
Ласмидитан 200 мг	6,2 [5, 8]*	n = 415
12 месяцев		

*P<0,001 по сравнению с исходным уровнем; смешанная модель для повторных измерений.

мерений.

† Оценено по шкале 0-10, где 0 = нет боли вообще, а 10 = боль настолько сильна, насколько это возможно.

Существенных различий между дозами ласмидитана не наблюдалось.

Таблица 13

GLADIATOR: головная боль в соответствии с MIDAS
за последние 3 месяца для пациентов с данными за 12 месяцев
(анализ субъектов, завершивших курс лечения)

Группа	Средняя сила головной боли за последние 3 месяца [IQR]†	Субъекты
Исходный показатель	7,4 [7, 8]	n = 429
Ласмидитан 100 мг 3 месяца	7,1 [6, 8] ¶	n = 428
Ласмидитан 100 мг 6 месяцев	6,9 [6, 8]*	n = 428
Ласмидитан 100 мг 9 месяцев	6,8 [6, 8]*	n = 429
Ласмидитан 100 мг 12 месяцев	6,4 [5, 8]*	n = 429

*P<0,001, P=0,003 по сравнению с исходным уровнем; смешанная модель для повторных измерений.

† Оценено по шкале 0-10, где 0 = нет боли вообще, а 10 = боль настолько сильна, насколько это возможно.

Существенных различий между дозами ласмидитана не наблюдалось.

Таблица 14

GLADIATOR: головная боль в соответствии с MIDAS
за последние 3 месяца для пациентов с данными за 12 месяцев
(анализ субъектов, завершивших курс лечения)

Группа	Средняя сила головной боли за последние 3 месяца [IQR]†	Субъекты
Исходный показатель	7,4 [7,8]	n = 415
Ласмидитан 200 мг 3 месяца	7,0 [6, 8]*	n = 415
Ласмидитан 200 мг 6 месяцев	6,8 [6, 8]*	n = 413
Ласмидитан 200 мг 9 месяцев	6,5 [6, 8]*	n = 415
Ласмидитан 200 мг 12 месяцев	6,2 [5, 8]*	n = 415

*P<0,001 по сравнению с исходным уровнем; смешанная модель для повторных измерений.

† Оценено по шкале 0-10, где 0 = нет боли вообще, а 10 = боль настолько сильна, насколько это возможно.

Существенных различий между дозами ласмидитана не наблюдалось.

Пациенты, рандомизированные на группы, получавшие 100 мг ласмидитана или 200 мг ласмидитана, в среднем имели тяжелую недееспособность вследствие мигрени в начальный момент времени (средний балл MIDAS 21+). Пациенты продемонстрировали значительное клинически значимое улучшение показателя MIDAS за 12 месяцев лечения (обобщено на фиг. 3). Недееспособность вследствие мигрени, количество дней с головной болью и головная боль за последние 3 месяца улучшились с течением времени в случае обеих доз. Существенных различий между дозами ласмидитана не выявлено для любого из результатов. Изменения по сравнению с исходным уровнем в анализе субъектов, завершивших исследование, были аналогичны результатам для всей популяции в каждый момент времени. Этот результат говорит о том, что на общий вывод не влияет отсутствие данных/избирательный отсев.

Лечение ласмидитаном привело со временем к снижению баллов недееспособности при мигрени по шкале MIDAS, количества дней с головной болью и степени тяжести мигрени, и эти долгосрочные эф-

факты были схожими в группах, получавших 100 и 200 мг ласмидитана. Наблюдаемое снижение недееспособности в течение нескольких месяцев, например до 12 месяцев, поразительно и неожиданно приводит к концепции, что длительное введение ласмидитана, предпочтительно на ночь, представляет собой средство для достижения стойкого, модифицирующего болезнь, снижения подверженности мигрени у некоторых пациентов с мигренью. Таким образом, раскрытые в данном документе идеи изобретения подтверждаются неожиданными наблюдениями, полученными при изучении ласмидитана в исследовании Gladiator.

Пример 3. Длительное применение ласмидитана на ночь для профилактики мигрени.

В этом исследовании будет проверяться основная гипотеза о том, что длительное применение ласмидитана на ночь превосходит плацебо при профилактике у пациентов с резистентной к терапии мигренью. Аналогичное исследование может быть проведено у пациентов с мигренью без дополнительных критериев, согласно которым предыдущие попытки профилактики были неудачными. Первичной конечной точкой этого исследования является общее среднее изменение количества дней с мигреновой головной болью в месяц по сравнению с исходным уровнем в течение 3-месячной фазы двойного слепого лечения в общей популяции (эпизодическая и хроническая мигрень).

Все ключевые вторичные цели будут протестированы как в общей популяции (эпизодическая и хроническая мигрень), так и в субпопуляции с эпизодической мигренью, если не указано иное. Конкретная методология (включая порядок тестирования и популяцию) для проверки следующих ключевых вторичных конечных точек будет указана в плане статистического анализа.

Вторичной целью исследования является сравнение длительного применения ласмидитана и плацебо на ночь в отношении профилактики мигрени в субпопуляции с эпизодической мигренью, причем вторичная цель отражает общее среднее изменение по сравнению с исходным уровнем количества дней с мигреновой головной болью в месяц в течение 3-месячной фазы двойного слепого лечения пациентов с эпизодической мигренью. Вторичной целью исследования является сравнение длительного применения ласмидитана и плацебо на ночь в отношении 50%-ной частоты ответа, причем вторичная цель отражает процент пациентов с $\geq 50\%$ снижением по сравнению с исходным уровнем числа дней с мигреновой головной болью в месяц в течение 3-месячной фазы двойного слепого лечения. Вторичной целью исследования является сравнение длительного применения ласмидитана и плацебо на ночь в отношении изменений в работоспособности, причем вторичная цель отражает среднее изменение по сравнению с исходным уровнем балла группы ограничения повседневной активности в Опроснике по качеству жизни для больных мигренью, версии 2.1 (MSQ v2.1) в 3-й месяц. Вторичной целью исследования является сравнение длительного применения ласмидитана и плацебо на ночь в отношении 75%-ной частоты ответа, причем вторичная цель отражает процент пациентов с $\geq 75\%$ -ным снижением по сравнению с исходным уровнем числа дней с мигреновой головной болью в месяц в течение 3-месячной фазы двойного слепого лечения. Вторичной целью исследования является сравнение длительного применения ласмидитана и плацебо на ночь в отношении 100%-ной частоты ответа, причем вторичная цель отражает процент пациентов со 100%-ным снижением по сравнению с исходным уровнем числа дней с мигреновой головной болью в месяц в течение 3-месячной фазы двойного слепого лечения.

Это исследование может быть многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, параллельным, плацебо-контролируемым исследованием длительного применения ласмидитана на ночь у пациентов, которые соответствуют критериям Международной классификации головных болей (ICHD) для диагностики мигрени с симптомами-предвестниками или без них или хронической мигрени и которые ранее не получили эффект от 2-4 стандартных способов профилактики мигрени. Исследование состоит из четырех периодов, включая проспективный исходный период для определения соответствия пациента критериям отбора.

В исследовании участвуют шесть групп лечения: длительно получающие ласмидитан на ночь (25, 50, 75, 100, 150 и 200 мг/ночь) и плацебо. По истечении 1-месячного проспективного исходного периода подходящие пациенты будут рандомизированы в соотношении 1:1 для получения плацебо или ласмидитана длительно на ночь в течение до 3 месяцев двойного слепого лечения. Ласмидитан принимают перорально на ночь, за один прием, в виде одной или нескольких таблеток до достижения указанной исследуемой дозы. Пациенты, завершившие фазу двойного слепого лечения, могут перейти к 3-месячной фазе открытого лечения. После этого все пациенты в фазе открытого лечения будут получать ласмидитан на ночь в дозе, указанной для каждой группы.

В рамках исследования будет проведен скрининг примерно 764 потенциальных участников исследования, чтобы обеспечить рандомизацию примерно 420 пациентов с мигренью, из которых примерно 250 пациентов страдают эпизодической мигренью, или эти числа при необходимости будут скорректированы по количеству изучаемых групп. Если не указано иное, статистический анализ будет проводиться на популяции всех пациентов, первоначально отобранных для исследования, (ITT), которая включает всех пациентов, которые были рандомизированы и получили по меньшей мере одну дозу исследуемого продукта. Пациенты из популяции ITT будут проанализированы в соответствии с группой лечения, в которую они были рандомизированы. Когда оценивают изменение относительно исходного уровня, па-

циент будет включен в анализ только в том случае, если у него/нее есть исходное и последующее измерение. В первичном анализе будет оценена эффективность длительного применения ласмидитана на ночь по сравнению с плацебо по общему среднему изменению относительно исходного уровня количества дней с мигреновой головной болью в месяц и дней с вероятной мигреновой головной болью в течение 3-месячной фазы двойного слепого лечения. Первичный анализ будет выполнен с использованием метода смешанной модели повторных измерений на основе ограниченного максимального правдоподобия.

Пациенты могут быть включены в исследование только в том случае, если они соответствуют всем следующим критериям при скрининге: 1) возраст от 18 до 75 лет (включительно) на момент скрининга; 2) имеют диагностированную мигрень, как определено в рекомендациях Международного общества головной боли ICHD-3 (1.1, 1.2 или 1.3) (ICHD-3 2018), с мигреневыми головными болями в анамнезе не менее 1 года до 1 посещения и возникновением мигрени в возрасте до 50 лет; 3) имеют в анамнезе до одного посещения по меньшей мере 4 дня с мигреновой головной болью и по меньшей мере 1 день без головной боли в месяц в среднем в течение последних 3 месяцев; 4) имеют до одного посещения документацию (медицинская или аптечная запись или подтверждение врача) о предыдущем неблагоприятном исходе при применении 2-4 категорий профилактических препаратов от мигрени за последние 10 лет из следующего списка из-за неадекватной эффективности (т.е. максимально переносимая доза в течение по меньшей мере 2 месяцев) и/или соображений безопасности/переносимости, при этом список включает (а) пропранолол или метопролол, (b) топирамат, (c) вальпроат или дивалпрокс, (d) амитриптилин, (e) флунаризин, (f) кандесартан, (g) ботулотоксин А или В и (h) лекарственный препарат, одобренный на местном уровне для профилактики мигрени (пациенты, соответствующие только критериям (f) и (h), не должны превышать 20% от общей исследуемой популяции); 5) от посещения 2 до посещения 3 (проспективный исходный период), имеют частоту, составляющую 4 дня или более с мигреновой головной болью и по меньшей мере 1 день без головной боли за 30-дневный период (во избежание предвзятости в сообщении информации пациентам не сообщают количество дней с мигренью или головной болью, на которых основана классификация исследования); и 6) от посещения 2 до посещения 3 (проспективный исходный период) должно обеспечиваться достаточное соблюдение осуществления ежедневных записей о головной боли в ePRO, что подтверждается выполнением по меньшей мере 80% ежедневных записей в дневнике.

Считается, что длительное введение ласмидитана на ночь для использования в профилактике мигрени будет превосходить предшествующие профилактические терапии, особенно в некоторых группах, ранее не получивших эффективного лечения, за счет постоянного воздействия на систему тройничного нерва. Считается, что эти фармакологические свойства дадут превосходящую эффективность для профилактики мигрени у пациентов, которые страдают от резистентной к терапии мигрени. Таким образом, потенциальная эффективность, обеспечиваемая применением ласмидитана по данному изобретению для профилактики мигрени у пациентов, заболевание которых является рефрактерным к двум или более предшествующим схемам лечения или профилактики в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии, представляет собой важный дополнительный прогресс в профилактике мигрени. Предпочтительно пациенты, которых лечат в соответствии с режимами введения по данному изобретению, могут потенциально не испытывать боли при мигрени и/или не испытывать недееспособности при мигрени, как это оценивается способами, хорошо известными специалисту в данной области техники, такими как оценивание MIDAS, или по известным показателям качества жизни. Предпочтительно пациенты, которых лечат в соответствии с режимами введения по данному изобретению, будут иметь три или менее дней с мигренью в месяц, и более предпочтительно не больше чем один день с мигренью в месяц. Предпочтительно режимы введения по данному изобретению обеспечат улучшенную профилактику мигрени, как описано в данном документе, в то же время демонстрируя желаемую клиническую безопасность и переносимость.

Пример 4. Исследование LAIL - рандомизированное, двойное слепое, контролируемое испытание ласмидитана, принимаемого один раз на ночь, 2 фазы для профилактического лечения эпизодической мигрени у взрослых

В исследовании LAIL ласмидитан будут вводить один раз в сутки, по меньшей мере за 8 ч до необходимости управлять автомобилем, и введение рекомендуется осуществлять перед сном. При использовании в данном документе указанное отражает режим приема на ночь. Пациенты не должны управлять транспортным средством или заниматься другими видами деятельности, требующими повышенного внимания, по крайней мере в течение 8 ч после приема каждой дозы исследуемого препарата, даже если они чувствуют себя достаточно хорошо для этого. Для того чтобы свести к минимуму эти эффекты, пациентам рекомендуется принимать дозы исследуемого препарата перед сном. Если возможно, исходя из 8-часового ограничения, дозировку рекомендуется принимать перед сном. Этот режим представляет собой пример введения "на ночь", как используется в данном документе, который может включать в себя любое конкретное время дня, когда пациент намеревается спать или отдыхать в течение некоторого периода времени, который пациент обычно воспринимает как время сна, и при этом "прием на ночь" предпочтительно будет происходить за 8 ч до следующего окна, в котором пациент желает управлять транспортным средством. Этот режим также представляет собой пример введения "на ночь", как используется

в данном документе, это означает, что ласмидитан вводят один раз каждые 24 ч или один раз каждый календарный день, предпочтительно в течение не менее 5 дней подряд, или предпочтительно в течение периода, составляющего не менее 10 дней, или столько, сколько необходимо для профилактики мигрени. Этот режим также представляет собой пример "длительного" введения, как используется в данном документе, это означает, что ласмидитан вводят на постоянной непрерывной основе, когда пациент принимает дозы и/или когда пациенту предписывают принимать дозы как часть схемы лечения.

Цели ^a	Конечные точки ^b
Первичные	
<ul style="list-style-type: none"> Проверить гипотезу о том, что по меньшей мере 1 доза ласмидитана (50 мг/сутки или 100 мг/сутки) превосходит плацебо в предотвращении мигреновой головной боли у пациентов с эпизодической мигренью 	<ul style="list-style-type: none"> Общее среднее изменение относительно исходного уровня количества дней с мигреновой головной болью в месяц в течение 3-месячной фазы двойного слепого лечения
<p><u>Ключевые вторичные цели</u></p> <p>Если ласмидитан (50 или 100 мг/сутки) статистически значимо превосходит плацебо по первичной цели, будут проверены следующие ключевые вторичные цели с поправкой на множественность:</p>	<p>Конкретная методология (включая порядок тестирования, взаимосвязь и распределение и распространение ошибок I рода) для тестов следующих ключевых вторичных конечных точек будет указана в плане статистического анализа (SAP):</p>
<i>Сравнить ласмидитан с плацебо в отношении:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 50%-ая частота ответов 	<ul style="list-style-type: none"> Процент пациентов со снижением на $\geq 50\%$ от исходного уровня числа дней с мигреновой головной болью в месяц
<ul style="list-style-type: none"> дееспособность 	<ul style="list-style-type: none"> Среднее изменение относительно исходного уровня показателя группы

	ограничения деятельности в MSQ v2.1 в 3 месяц
<ul style="list-style-type: none"> • количество дней в месяц с применением неотложного (абортивного) лечения мигрени 	<ul style="list-style-type: none"> • Общее среднее изменение относительно исходного уровня количества дней в месяц с применением лекарственных препаратов для неотложной терапии головной боли
<ul style="list-style-type: none"> • сон 	<ul style="list-style-type: none"> • Общее среднее изменение относительно исходного уровня качества сна, сообщаемого пациентом (PROMIS-SF v1.0, нарушение сна 4a)
Другие вторичные цели	Конечные точки
<i>Сравнить ласмидитан с плацебо в отношении:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 30%-ая частота ответов 	<ul style="list-style-type: none"> • Процент пациентов со снижением на $\geq 30\%$ от исходного уровня числа дней с мигреновой головной болью в месяц
<ul style="list-style-type: none"> • 75%-ая частота ответов 	<ul style="list-style-type: none"> • Процент пациентов со снижением на $\geq 75\%$ от исходного уровня числа дней с мигреновой головной болью в месяц
<ul style="list-style-type: none"> • 100%-ая частота ответов 	<ul style="list-style-type: none"> • Процент пациентов со снижением на 100% от исходного уровня числа дней с мигреновой головной болью в месяц
<ul style="list-style-type: none"> • наступление устойчивого ответа в 50% случаев 	<ul style="list-style-type: none"> • Начальный месяц, в который происходит статистическое отделение доли пациентов, у которых наблюдается как минимум 50%-ное сокращение количества дней с мигреновой головной болью в месяц, которое сохраняется во все последующие месяцы до 3-го месяца
<ul style="list-style-type: none"> • дни с умеренной или сильной головной болью 	<ul style="list-style-type: none"> • Общее среднее изменение количества дней с умеренной или сильной головной

	<p>болью в месяц относительно исходного уровня</p>
<ul style="list-style-type: none"> • начало эффекта 	<ul style="list-style-type: none"> • Начальный месяц, в который происходит статистическое разделение среднего изменения относительно исходного уровня количества дней с мигреновой головной болью в месяц и сохраняется во все последующие месяцы до 3-го месяца
<ul style="list-style-type: none"> • дни с головной болью в месяц 	<ul style="list-style-type: none"> • Общее среднее изменение количества дней с головной болью в месяц относительно исходного уровня
<ul style="list-style-type: none"> • дни с мигреновой головной болью по ICHD-3 	<ul style="list-style-type: none"> • Общее среднее изменение количества дней с мигреновой головной болью по ICHD-3 в месяц относительно исходного уровня
<ul style="list-style-type: none"> • часы с мигреновой головной болью в месяц 	<ul style="list-style-type: none"> • Общее среднее изменение количества часов с мигреновой головной болью в месяц относительно исходного уровня
<ul style="list-style-type: none"> • часы с головной болью в месяц 	<ul style="list-style-type: none"> • Общее среднее изменение количества часов с головной болью в месяц относительно исходного уровня
<ul style="list-style-type: none"> • недееспособность и качество жизни, связанное со здоровьем 	<ul style="list-style-type: none"> • Изменения относительно исходного уровня до 3-го месяца по следующим показателям: <ul style="list-style-type: none"> ○ Общий балл MIDAS и отдельные элементы ○ Общий балл MSQ v2.1 и балл по группам «Ограничение повседневной активности» и «Эмоциональная функция»
<ul style="list-style-type: none"> • общее впечатление пациента о тяжести и изменении 	<ul style="list-style-type: none"> • Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем показателя PGI-S в 3-й

состояния мигрени	<p>месяц</p> <ul style="list-style-type: none"> Средний балл PGI-C в 3-й месяц
<ul style="list-style-type: none"> симптомы аллодинии 	<ul style="list-style-type: none"> Среднее изменение относительно исходного уровня показателя ASC-12 в 3-й месяц
<ul style="list-style-type: none"> приступы мигрени 	<ul style="list-style-type: none"> Общее среднее изменение количества приступов мигрени в месяц относительно исходного уровня
<ul style="list-style-type: none"> начало приступов мигрени после введения дозы 	<ul style="list-style-type: none"> Общая средняя разница во времени начала приступов мигрени
<i>Оценить:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> фармакокинетику ласмидитана 	<ul style="list-style-type: none"> Средние концентрации ласмидитана в плазме
<ul style="list-style-type: none"> изменения эффективности, безопасности и функциональных результатов 	<p>Во время периода исследования IV (последующее наблюдение):</p> <ul style="list-style-type: none"> Средние изменения всех непрерывных показателей эффективности, безопасности и функциональных результатов, которые также оцениваются в период двойного слепого лечения
Третичные цели	Конечные точки
<i>Сравнить ласмидитан с плацебо в отношении:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> симптомы, связанные с мигренью 	<ul style="list-style-type: none"> Общее среднее изменение относительно исходного уровня количества дней с мигреновой головной болью в месяц с наличием: <ul style="list-style-type: none"> тошноты и/или рвоты светобоязни и фонофобии симптомов-предвестников продромальных симптомов
	<ul style="list-style-type: none"> Общее среднее изменение количества дней без симптомов и без головной боли относительно исходного уровня в месяц
<ul style="list-style-type: none"> симптомы депрессии и тревоги 	<ul style="list-style-type: none"> Средние изменения относительно исходного уровня до 3-го месяца по следующим показателям: <ul style="list-style-type: none"> PHQ-9 GAD-7
<ul style="list-style-type: none"> изменения качества жизни, связанного со здоровьем 	<ul style="list-style-type: none"> Изменения относительно исходного уровня до 3-го месяца по следующим показателям: <ul style="list-style-type: none"> HCRU Статус занятости

Сокращения:

ASC-12 = контрольный список симптомов аллодинии из 12 пунктов;

GAD = 7-позиционная шкала генерализованного тревожного расстройства;

HCRU = анкета по использованию ресурсов здравоохранения;

ICHD = Международная классификация головных болей;

MIDAS = оценка недееспособности вследствие мигрени;

MSQ v2.1 = опросник по качеству жизни для больных мигренью, версия 2.1;

PGI-S = общее впечатление пациента о степени тяжести;

PHQ-9 = опросник здоровья пациента-9;

PROMIS-SF = краткая форма информационной системы измерения результатов, сообщаемых пациентами [v1.0, нарушение сна 4a];

SAP = план статистического анализа.

^a Все цели относятся к периоду исследования III (3-месячный период двойного слепого лечения), если в этой таблице не указано "во время периода исследования IV".

^b Определения исходного уровня и конечной точки будут варьироваться в зависимости от оценки.

Для первичных и ключевых вторичных целей исходные уровни и конечные точки определены в разделе 9. Для остальных оценок исходные уровни и конечные точки будут определены в SAP.

Определения конечных точек мигрени и головной боли:

Конечная точка	Определение/критерии
Мигреновая головная боль	<p>Головная боль с симптомами-предвестниками или без них продолжительностью ≥ 30 минут с двумя из следующих обязательных характеристик (A и B):</p> <p>A. По меньшей мере 2 из следующих характеристик головной боли:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Одностороннее расположение • Пульсирующая природа • Умеренная или сильная интенсивность боли • Ухудшение вследствие или побуждение к ограничению повседневной физической активности <p>И</p> <p>B. Во время головной боли по меньшей мере одно из следующего:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тошнота и/или рвота • Светобоязнь и фонофобия <p><i>(Определение адаптировано из стандартного определения IHS ICHD-3)</i></p>
Вероятная мигреновая головная боль	<p>Головная боль длительностью ≥ 30 минут, с симптомами-предвестниками или без них, но без одной из характеристик мигрени в определении ICHD-3 IHS.</p> <p>Если быть точным, она отвечает</p> <ul style="list-style-type: none"> • либо по меньшей мере двум критерия A и никакому из критериев B, либо • одному критерию A и по меньшей мере одному критерию B.
День с мигреновой головной болью (основная цель)	Календарный день, когда возникает мигреновая головная боль или вероятная мигреновая головная

	боль.
День с мигреновой головной болью по ICHD	Календарный день, когда возникает мигреновая головная боль.
Приступ мигреновой головной боли	Начало любого дня, когда регистрируется мигреновая головная боль или вероятная мигреновая головная боль, и заканчивается, когда наступает день без мигрени.
Немигреновая головная боль	Все головные боли продолжительностью ≥ 30 минут, не соответствующие определению мигрени или вероятной мигрени.
День с немигреновой головной болью	Календарный день, когда возникает немигреновая головная боль.
День с головной болью	Календарный день, в который возникает головная боль любого типа (включая мигрень, вероятную мигрень и немигреневую головную боль).

Сокращения:

ICHD = Международная классификация головных болей;

IHS = Международное общество головной боли.

Общий план.

Исследование LAIP представляет собой многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы 2 применения ласмидитана у взрослых пациентов с эпизодической мигренью. Исследование будет состоять из четырех последовательных периодов (см. схему ниже и график мероприятий):

Период исследования I (скрининг): 3-30 дней.

Период исследования II (проспективный исходный уровень): 30-40 дней после периода исследования I.

Период исследования III (двойное слепое лечение): приблизительно 90 дней.

Период исследования IV (последующее наблюдение): до 32 дней.

Во время периода исследования III пациенты будут случайным образом распределены в соотношении 2:1:1 на 1 из 3 групп, перорально получающих один раз в день (QD):

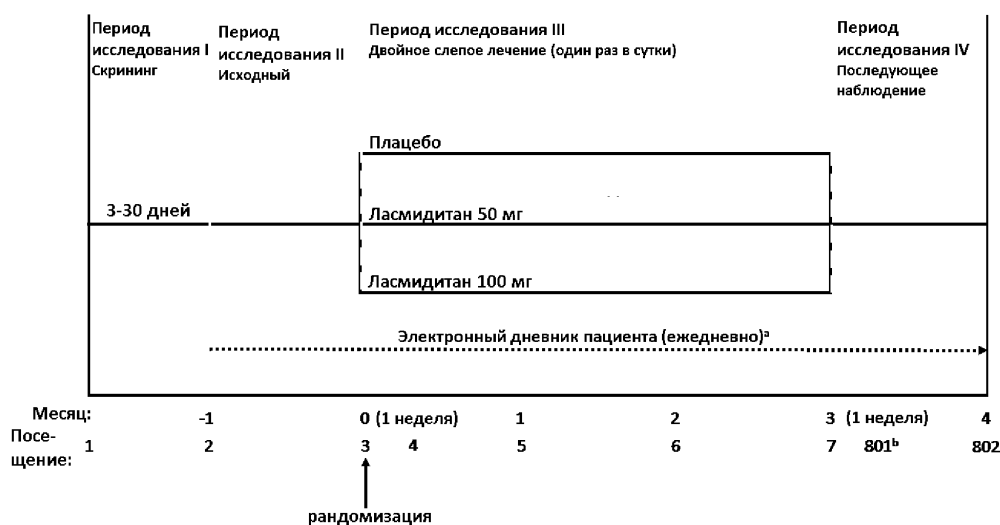
Плацебо

Ласмидитан:

50 мг,

100 мг (см. Раздел 6.1 о подходе к подборе дозы для этой группы лечения).

Схема



^a В дополнение к ежедневному электронному дневнику eDiary пациенты будут заполнять бумажный журнал.

^b Посещение 801 представляет собой телефонный звонок для оценки любых симптомов отмены и побочных эффектов, связанных с исследуемым лечением.

График мероприятий (SoA).

В период лечения внеплановые посещения могут проводиться по усмотрению исследователя. Период допуска к проспективной исходной оценке продлится от 30 до 40 дней. У исследователей и пациентов

может быть до пяти дополнительных дней для записи на посещение 3 (сверх 40 дней); однако право на участие будет основываться на 30-40-дневном периоде. Посещение для досрочного прерывания (ЕТ) применяется к досрочному прерыванию, происходящему до 7 посещения. Посещение 801 будет представлять собой телефонный звонок; это произойдет через 7 дней после посещения 7 или ЕТ. Посещение 801 будет использоваться для оценки любых симптомов отмены и НЯ (нежелательных явлений), связанных с исследуемым лечением, а также любых других запланированных оценок в соответствии с Графиком мероприятий. Другие оценки (включая лабораторные исследования и дополнительные контрольные посещения) могут быть вызваны наблюдаемыми НЯ, если это необходимо, по мнению исследователя.

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Перспективный исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ЕТ	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Оценки и процедуры											
Информированное согласие	X										
Демографические данные	X										
Характеристики мигрени по критериям IHS	X										
Мигрень в анамнезе	X										
Полный медицинский осмотр	X						X	X			
Высота	X										
Масса	X		X				X	X			
История болезни	X										

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Прогностический исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Использование психоактивных веществ	X										Психоактивные вещества: алкоголь, кофеин, никотин, табак
ЭКГ в 12 отведениях	X			X			X	X			Выполняется перед заборами крови.

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Пропедевтический исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Показатели жизненно важных функций	X		X	X	X	X	X	X	X		Включает артериальное давление и пульс в положении сидя, измеренные в трех повторениях. Перед введением дозы и перед забором крови.
Критерии включения и исключения	X										
Подтверждение права на участие		X	X								

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Проспективный исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Анализ НЯ		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ознакомление с сопутствующими лекарственными препаратами	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Внедрение электронного дневника, в том числе оценка способности пациента использовать электронный дневник	X										
Предоставление электронного дневника пациента и бумажного журнала пациента, а также осуществление обучения работе с электронным дневником		X									

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Пропедевтический исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Обучающее видео для пациента			X								Если это возможно и если это разрешено местным законодательством и советами по этике, пациенты будут смотреть обучающее видео, разработанное с учетом ожиданий пациента в отношении участия в плацебо-контролируемом исследовании и различий между медицинским лечением и исследованием.

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Проспективный исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Выдача исследуемого препарата			X	X	X	X					
Запись в электронном дневнике пациента			См. подробности.								Пациенты будут заполнять электронные дневники ежедневно, начиная со 2 посещения. Подробная информация об электронном дневнике пациента.

Процедура	SP I Посеще ние 1 Скрин инг	SP II Посеще ние 2 Проспе ктивный исходн ый	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последую щее наблюдени е		Приме чания
			Посеще ние 3	Посе щение 4	Посе щение 5	Посе щение 6	Посе щение 7		Посе щение 801	Посе щение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3		4		
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30	7	23		
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2	±2	±2		
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Запись в бумажном журнале пациента			См. подробности.								При необхо димост и пациен ты будут использ овать бумажн ый журнал для записи приема сопутст вующих препар атов от головн ой боли. Подроб ная информ ация о бумажн ом журнал е пациен та.

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Проспективный исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Анализ электронного дневника и бумажного журнала пациентов			X	X	X	X	X	X		X	
Рандомизация			X								
Оценка соблюдения пациентом инструкций по приему исследуемого лекарственного средства				X	X	X	X	X			
Сбор неиспользованных /пустых упаковок исследуемого лекарственного средства				X	X	X	X	X			
График клинических лабораторных исследований и отбора проб											
Общий анализ крови	X		X		X		X	X			

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Прспективный исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Клиническая химия	X		X		X		X	X			Отсутствие приема пищи не требуется.
Анализ мочи	X						X	X			
ФСГ	X										Только женщины, если необходимо, для подтверждения состояния менопаузы

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Пропедевтический исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Серологический тест на беременность	X						X	X			Серологический тест на беременность следует проводить только женщинам детородного возраста. После положительного анализа мочи для подтверждения должен быть проведен серологический тест на беременность. Соберите сыворотку крови для теста на беременность во время 7-го посещения для в ЕТ, если навешенка не переходит в период исследования IV.

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Прогностический исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Анализ мочи на беременность			X		X	X			X		Анализ мочи на беременность следует проводить только женщинам детородного возраста. Выполняют на местах. После положительного анализа мочи для подтверждения должен быть проведен серологический тест на беременность.

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Проспективный исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Скрининг на наркотики в моче	X										
Образец для фармакогенетики			X								Перед введением дозы
Исследовательские образцы биомаркеров			X				X	X			Посещение 3: перед введением дозы
Фармакокинетика				X	X	X					Посещение 6: Дополнительный образец для ФК будет взят с помощью метода отбора микропробы.

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Прогностический исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Показатели, опросники и результаты											
Исходный уровень C-SSRS/посещение для скрининга	X										
C-SSRS относительно последнего посещения		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Дополнительная форма о самовредительстве	X	X	X	X	X	X	X	X		X	Администрация сработает только при спонтанных сообщениях.

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Прогностический исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Форма последующего наблюдения за самовредительством	X	X	X	X	X	X	X	X		X	Требуется, если инициирована дополнительная форма самовредительстве согласно инструкции.
MIBS-4			X		X	X	X	X		X	
MSQ v2.1			X		X	X	X	X		X	
PGI-S			X		X	X	X	X			
PGI-C							X	X			
GAD-7			X				X	X		X	
PHQ-9			X				X	X		X	
PROMIS-SF v1.0, нарушение сна 4a			X		X	X	X	X		X	

Процедура	SP I Посещение 1 Скрининг	SP II Посещение 2 Прогнозируемый исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
ASC-12			X				X	X			
Оценка дорожно-транспортных происшествий/нарушений - исходное посещение			X								
Оценка дорожно-транспортных происшествий/нарушений с момента последнего посещения				X	X	X	X	X		X	

Процедура	SP I Посещение 1 Скриптинг	SP II Посещение 2 Проспективный исходный	SP III Период лечения (3 месяца)					ET	SP IV Последующее наблюдение		Примечания
			Посещение 3	Посещение 4	Посещение 5	Посещение 6	Посещение 7		Посещение 801	Посещение 802	
Месяц исследования		-1	0	н.д.	1	2	3			4	
Целевой интервал (дни) с момента предыдущего посещения			30-45	7	23	30	30		7	23	
Допуск интервала (дни)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Допустимый интервал (дни) между посещениями	3-30	30-40									
Оценка хронической боли, не связанной с мигренью			X		X	X	X	X		X	Опросник, вводимый врачом для оценки других состояний с хронической болью Оценки после 3 посещения предназначены только для тех, у кого есть хроническая боль, выявленная во время 3 посещения.

Сокращения:

НЯ = нежелательное явление;

ASC-12 = контрольный список симптомов аллодинии из 12 пунктов;

C-SSRS = шШкаа Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений;

ET = досрочное прекращение;

ФСГ = фолликуло-стимулирующий гормон;

GAD-7 = 7-позиционная шкала генерализованного тревожного расстройства;

IHS = Международное общество головной боли;

MIBS-4 = 4-позиционная шкала межприпадной тяжести мигрени;

MSQ v2.1 = Опросник по качеству жизни для больных мигренью, версия 2.1;

PGI-C = общее впечатление пациента об изменении состояния;

PGI-S = общее впечатление пациента о степени тяжести;

PHQ-9 = Опросник здоровья пациента-9;

ФК = фармакокинетика;

PROMIS-SF = краткая форма информационной системы измерения результатов, сообщаемых пациентами [v1.0, нарушение сна 4a];

SP = период исследования.

Продолжительность рандомизированной фазы лечения (3 месяца) считается достаточной для оценки безопасности и эффективности лекарственного средства для профилактики мигрени и соответствует нормативным требованиям к соединениям с аналогичными показаниями к применению и группам пациентов. Среди пациентов, случайным образом отнесенных к группе с плацебо в исследованиях профилактики мигрени, ответ на плацебо через 3 месяца колебался от 14 до 31% (Speciali et al., 2010), что подчеркивает важность сравнения исследуемого активного лекарственного средства с плацебо. Учитывая ко-

роткий период полувыведения ласмидитана, концентрация лекарственного средства должна быть ничтожной через 2 дня после прекращения приема. Пациентов будут оценивать на предмет эффектов отмены в течение первых 7 дней после прекращения лечения. Включен период последующего наблюдения в течение 1 месяца, чтобы продолжить оценку безопасности для пациентов и частоты возникновения мигрени.

В этом исследовании 2 фазы будут изучены две дозы ласмидитана: 50 и 100 мг. Прогнозируется, что системное воздействие ласмидитана 50 и 100 мг достигнет или превысит воздействие, наблюдаемое у крыс, получавших пероральную дозу ласмидитана 1 мг/кг, что привело к положительным и статистически значимым эффектам в различных фармакологических моделях на крысах, которые, как считается, имеют отношение к мигрени. Ожидается, что дозы 100 мг ласмидитана будут поддерживать средние несвязанные концентрации в мозге выше константы ингибирования рецептора 5-HT_{1F} *in vitro* в течение большей продолжительности, чем для 50 мг ласмидитана, что может обеспечить большую эффективность 100 мг ласмидитана по сравнению с 50 мг ласмидитана. В то время как эффективность ласмидитана в отношении 2-часового устранения боли в завершённых исследованиях ласмидитана 3 фазы с единичным приступом, по-видимому, зависела от дозы, частота рецидивов мигрени была также низкой в диапазоне доз от 50 до 200 мг в течение от 2 до 24 ч после введения дозы. В долгосрочном открытом исследовании периодического лечения приступов мигрени ласмидитаном в течение 12-месячного периода лечения наблюдалось снижение недееспособности, связанной с мигренью, количества дней с головной болью, тяжести головной боли и количества приступов мигрени, которые лечили ласмидитаном. Эти результаты были аналогичными для доз 100 и 200 мг.

ТЕАЕ, сообщенные для ласмидитана из завершённых исследований 3 фазы с единичным приступом, были в основном неврологическими по своей природе, в основном легкой или средней степени тяжести, и вероятность возникновения ТЕАЕ обычно возрастала с увеличением дозы ласмидитана. На основании исследований ласмидитана для неотложного лечения мигрени, ласмидитан в дозе 100 мг и 200 мг продемонстрировал аналогичную эффективность в отношении конечных точек, которые могут быть связаны с профилактическим лечением мигрени, но дозировка 200 мг показала численно больше ТЕАЕ. В этом исследовании 2 фазы будет изучаться 50 и 100 мг ласмидитана для применения один раз в сутки при профилактическом лечении мигрени.

Режим дозирования.

Ласмидитан следует вводить один раз в день/ночь по меньшей мере за 8 ч до необходимости управлять автомобилем, и дозу рекомендуется принимать перед сном. Считается, что такая схема лечения максимизирует переносимость и дает возможность наблюдать эффективность ласмидитана для предотвращения мигрени. У здоровых добровольцев было показано, что неотложное лечение ласмидитаном ухудшает характеристики моделируемого вождения в зависимости от дозы, что устраняется через 8 ч после приема дозы. Поскольку это важная потенциальная проблема безопасности, пациенты, участвующие в исследовании LAAL, будут проинструктированы не управлять транспортным средством в течение по меньшей мере 8 ч после введения дозы. Для того чтобы прошло по меньшей мере 8 ч до управления транспортным средством, в этом исследовании рекомендуется введение дозы перед сном. В то время как ТЕАЕ, сообщаемые при приеме ласмидитана, как правило, от слабых до средних и непродолжительны по времени, рекомендация по дозировке перед сном предназначена для смягчения потенциальных проблем с переносимостью, наблюдаемых при прерывистом, неотложном лечении ласмидитаном, которые считаются менее приемлемыми при длительном профилактическом лечении в ночное время. Сюда входят ТЕАЕ (например, сонливость, заторможенность или утомляемость), которые могут считаться беспокоящими в часы бодрствования. Еще одно соображение, подтверждающее рекомендацию введения дозы перед сном, заключается в том, что пик приступов мигрени приходится на ранние утренние часы. Анализ 3592 приступов мигрени у 1696 взрослых показал, что приступы мигрени часто начинаются между 4 и 9 ч утра (Fox and Davis 1998), причем почти половина приступов начинается в течение этого 5-часового окна. Хотя пролонгированные фармакодинамические эффекты ласмидитана считаются преимуществом настоящих режимов дозирования, дозирование перед сном обеспечит более высокие концентрации лекарственного средства в утренние часы, время наиболее частого возникновения приступов мигрени.

Считается, что пациент завершил исследование, если он/она завершил все фазы исследования, включая последнее посещение или последнюю запланированную процедуру, указанную в Графике мероприятий. Конец исследования определяется как дата последнего посещения или последней запланированной процедуры, указанной в Графике мероприятий для последнего пациента.

Исследуемая популяция.

Все пациенты должны соответствовать следующим критериям отбора. Право пациентов на включение в исследование будет основываться на результатах скрининга анамнеза, физического осмотра, неврологического осмотра, клинических лабораторных тестов, электрокардиограммы (ЭКГ) и мигрени в анамнезе во время скрининга и проспективного исходного периода, как описано в разделах "Критерии включения и исключения". Необходимо документировать характер любых сопутствующих патологических состояний, присутствующих во время физического осмотра, и любых ранее возникших патологических состояний. Лица, которые не соответствуют критериям для участия в этом исследовании (лица, не

прошедшие скрининг) по определенным причинам, как указано, могут быть рассмотрены для повторной проверки еще раз.

Пациенты могут быть включены в исследование только при соблюдении всех следующих критериев:

1. Пациенты должны быть в возрасте от 18 до 75 лет включительно на момент подписания информированного согласия.

2. Имеют диагностированную мигрень с симптомами-предвестниками или без них, как определено в рекомендациях из Международной классификации головных болей Международного общества головной боли (IHS) (1.1, 1.2.1) (ICHD-3 2018), с мигренью в анамнезе по меньшей мере 1 год до посещения 1 и появлением мигрени в возрасте до 50 лет.

3. До 1 посещения имеют в анамнезе от 4 до 14 дней с мигреновой головной болью и по меньшей мере два приступа мигрени в месяц в среднем в течение последних 3 месяцев.

4. От посещения 2 до посещения 3 (проспективный исходный период) частота мигрени составляет от 4 до 14 дней и по меньшей мере 2 приступа мигрени (см. Определения) в записях электронного дневника. Для того чтобы избежать предвзятого сообщения информации, пациентам не сообщают количество дней с мигреновой головной болью, на которых основана классификация исследования.

5. От 2 посещения до 3 посещения (проспективный исходный период) пациенты должны в достаточной степени освоить ежедневное внесение информации о головных болях в ePRO, что подтверждается выполнением по меньшей мере 80% ежедневных записей в дневнике.

6. Пациенты должны быть способны подписать информированное согласие, как описано, что включает в себя соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме информированного согласия (ФИС) и в этом протоколе.

7. Пациент должен быть исполнительным и готовым следовать процедурам исследования.

8. Женщины детородного возраста должны иметь отрицательный результат теста на беременность и согласиться на использование высокоэффективного метода контрацепции.

Субъектов исключают из исследования, если выполняется любой из следующих критериев:

9. Ранее принимали ласмидитан, в том числе те, кто ранее завершил это исследование или выбыл из него.

10. По мнению исследователя, имеют известную гиперчувствительность к ласмидитану или любому вспомогательному веществу пероральных таблеток ласмидитана, или какую-либо чувствительность к дитану или известную гиперчувствительность к нескольким лекарственным препаратам.

11. Имеют в анамнезе применение моноклональных антител CGRP для профилактики мигрени в течение 4 месяцев после 1 посещения.

12. Имеют в анамнезе отсутствие эффекта от более 4 классов профилактических препаратов от мигрени.

13. Принимали не более 9 доз триптана в месяц в течение 3 месяцев до 1 посещения и ≤ 9 доз триптана в течение проспективного исходного периода.

14. По мнению исследователя, в настоящее время принимают лекарственные препараты или используют другие методы терапии для профилактики мигреновых головных болей. Применение ботулинического токсина А и В, вводимого в область головы или шеи для терапевтического использования, необходимо прекратить по меньшей мере за 3 месяца до 2 посещения. Применение лекарственных препаратов, нервных блокад или устройств (например, транскраниальной магнитной стимуляции) в области головы или шеи или для профилактики мигрени необходимо прекратить по меньшей мере за 30 дней до 2 посещения.

15. Имеют в анамнезе постоянную ежедневную головную боль, кластерную головную боль или мигрени различных подтипов, включая мигрень с симптомами-предвестниками в стволе головного мозга (мигрень базиллярного типа) (1.2.2), гемиплегическую (спорадическую или семейную) мигрень (1.2.3) или мигрень сетчатки (1.2.4), что определено в IHS ICHD-3.

16. Имеют в анамнезе головную боль (например, кластерную головную боль, головную боль при чрезмерном употреблении лекарственных препаратов), отличную от мигрени или головной боли напряжения, как это определено в IHS ICHD-3, в течение 3 месяцев до рандомизации.

17. До 1 посещения имеют в анамнезе ≥ 15 дней с головной болью (мигрень, вероятная мигрень или любая другая головная боль) в месяц в среднем в течение последних 3 месяцев или есть подозрение на хроническую мигрень согласно определению IHS ICHD-3.

18. Имеют в анамнезе травмы головы или шеи в течение 6 месяцев до 1 посещения.

19. Имеют в анамнезе травмы головы, связанные со значительным изменением качества или частоты головных болей.

20. Имеют положительный результат анализа мочи на предмет злоупотребления наркотиками во время 1 посещения.

21. Имеют в анамнезе повторяющееся головокружение и/или вертиго, включая доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, вестибулярную мигрень и другие вес-

тибулярные расстройства.

22. По мнению исследователя, имеют значительное нарушение функции почек или печени, или если они соответствуют критериям наблюдения за печенью.

23. Женщины, кормящие грудью.

24. Имеют острое, серьезное или нестабильное заболевание, которое, по мнению исследователя, указывает на медицинскую проблему, которая препятствует участию в исследовании (например, симптоматическая брадикардия).

25. Не желают или не могут соблюдать правила использования устройства для сбора данных.

Лица, не прошедшие скрининг, определяется как пациенты, которые согласились участвовать в клиническом исследовании, но впоследствии не были случайным образом распределены для исследуемого лечения. Лица, не соответствующие критериям для участия в этом исследовании (лица, не прошедшие скрининг), могут пройти повторный скрининг только один раз, если: пациенты принимают сопутствующее лекарство, которое требует стабильной дозы в течение определенного периода времени перед 2 посещением, и требуется дополнительное время для соблюдения требования продолжительности. Интервал между скринингом и повторным скринингом должен составлять по меньшей мере 45 дней или более, если это требуется для сроков, указанных в критериях включения/исключения или в списке сопутствующих лекарственных препаратов.

Под исследуемым лечением понимается любое изучаемое лечение и/или плацебо, предназначенное для введения участнику исследования (пациенту) в соответствии с протоколом исследования. Это исследование включает двойное слепое лечение ласмидитаном в дозе 50 и 100 мг или плацебо, которые вводят перорально один раз в сутки для профилактики мигреневых головных болей. Ласмидитан будут вводить один раз в сутки по меньшей мере за 8 ч до необходимости управлять транспортным средством, рекомендуется перед сном. Для того чтобы обеспечить анонимность на протяжении всего исследования, пациенты во всех группах лечения будут получать две таблетки в сутки (по одной каждого размера) с контролем с помощью двух плацебо, чтобы гарантировать анонимность исследуемого лечения один раз в сутки.

Исследовательская группа	Вводимые таблетки (один раз в сутки)			
	С активным ингредиентом		Плацебо	
	Ласмидитан, 50 мг	Ласмидитан, 100 мг ^a	Плацебо, соответствующее ласмидитану 50 мг	Плацебо, соответствующее ласмидитану 100 мг
Ласмидитан, 50 мг	X			X
Ласмидитан, 100 мг		X	X	
Плацебо			X	X

^a Начальная доза ласмидитана будет изменяться: в течение первой недели лечения пациенты этой группы будут получать 50 мг ласмидитана один раз в сутки, а затем 100 мг один раз в сутки.

Исследуемый препарат будут вводить примерно в одно и то же время каждый день, а рекомендуемое введение - перед сном. Пациенты будут записывать дату и время введения выбранной дозы в своем электронном дневнике. Изменение дозы в этом исследовании не допускается.

Это двойное слепое исследование (т.е. пациент и исследователь не будут знать исследуемого лечения). Будут использоваться следующие факторы стратификации: географический регион или страна, частота мигрени на исходном уровне (<8 против ≥8 дней с мигреновой головной болью в месяц).

Включение пациентов с редкими мигреновыми головными болями (т.е. <8 дней с мигреновой головной болью в месяц) будет остановлен, если количество таких пациентов превысит 176. Если исследователь, персонал на месте, выполняющий оценку, или пациент демаскированы, пациент должен быть исключен из исследования.

Соблюдение пациентом режима исследуемого лечения будет оцениваться при каждом посещении. Методы оценки соблюдения режима будут включать прямой опрос и подсчет возвращенных таблеток.

При каждом посещении будет собираться информация о соблюдении режима приема исследуемого продукта на основании процента взятых таблеток от общего числа прописанных.

Показания к применению, даты введения и дозировка любого лекарства или вакцины (включая все отпускаемые без рецепта или по рецепту лекарства от мигрени, а также других патологических состояний, витамины и/или травяные добавки), которые пациент получает в момент включения в исследование или получает во время исследования, должны быть записаны вместе с причиной использования, датами введения, включая даты начала и окончания, информацией о дозировке, включая дозу и частоту, путем

введения.

При необходимости пациенты будут использовать свой журнал для записи использования сопутствующих лекарственных препаратов от мигрени. Персонал, осуществляющий исследование, должен регистрировать все сопутствующие лекарственные препараты на протяжении всего участия пациента в исследовании.

Все дозы ласмидитана были связаны с нарушением управления транспортным средством в исследовании на здоровых добровольцах на компьютерном симуляторе вождения. Пациентам следует ограничить управление транспортным средством, работу с тяжелой техникой или другие подобные действия после приема исследуемого препарата, как описано в ФИС. Для того чтобы свести к минимуму эти эффекты, пациентам рекомендуется принимать дозы ласмидитана перед сном. Они также должны подождать не менее 8 ч перед тем, как управлять транспортным средством, работать с тяжелой техникой или выполнять другие подобные действия.

Пациенты, которые прекращают исследование или принимать исследуемый продукт во время фазы двойного слепого лечения (период исследования III), немедленно переходят к периоду исследования IV. Пациенты, преждевременно прекращающие прием исследуемого продукта по какой-либо причине, должны завершить лечение нежелательных явлений и другие процедуры последующего наблюдения из протокола. Временное прекращение исследования не допускается.

Электронный дневник будет использоваться для сбора информации для первичной оценки эффективности. В дополнение к информации, собранной через электронный дневник и журнал пациента, на месте будут проводиться оценки в соответствии с Графиком мероприятий.

Вторичные оценки эффективности включают Опросник качества жизни для больных мигренью, версия 2.1. MSQ v2.1 представляет собой инструмент для самостоятельного определения состояния здоровья, который был разработан так, что направлен на физическую и эмоциональную деятельность, которая особенно важна для людей, страдающих от мигрени. Инструмент состоит из 14 пунктов, которые относятся к трем группам (Jhingran et al., 1998b): ограничение повседневной активности, профилактика повседневной активности и эмоциональная функция. Ограничительная группа, в частности, измеряет недееспособность в связи с влиянием на выполнение нормальной деятельности, профилактическая группа направлена на полное функциональное нарушение, а эмоциональная группа оценивает чувства, связанные с ежемесячной недееспособностью в течение дней с мигреновой головной болью. Ответы даются с использованием 6-балльной шкалы Лайкерта в диапазоне от "ни разу" до "все время". Исходные баллы для каждой группы вычисляются как сумма ответов на элементы, при этом общая сумма дает общий исходный балл, который затем преобразуют в шкалу от 0 до 100, причем более высокие баллы указывают на лучшее состояние здоровья, а положительное изменение баллов отражает функциональное улучшение (Jhingran et al., 1998a; Martin et al., 2000). Инструмент был разработан с 4-недельным периодом переоценки и считается надежным, правильным и чувствительным к изменению функциональных нарушений, вызванных мигренью (Jhingran et al., 1998b; Bagley et al., 2012).

Другая вторичная оценка эффективности будет представлять собой Информационную систему измерения результатов, сообщаемых пациентами (краткая форма 4a о нарушениях сна) (PROMIS®). PROMIS® является частью инициативы Национальных институтов здравоохранения. Заявленная цель - "предоставить клиническим специалистам и исследователям доступ к эффективным, точным, правильным и реактивным показателям здоровья и благополучия взрослых и детей" (HealthMeasures, 2013). Инициатива PROMIS использовала современную теорию измерений и научно обоснованный подход к разработке инструмента с использованием количественных, качественных и смешанных методов. Такой подход позволил получить банки самоотчетов пациентов с превосходными психометрическими характеристиками. Банк элементов самоотчетов пациентов PROMIS-SD (HealthMeasures WWW) был разработан в ходе итеративного процесса поиска литературы, сбора и сортировки элементов, экспертного обзора содержания, качественного исследования пациентов и пилотного тестирования. Полученные 27 пунктов оценивают самооценки восприятия качества сна, глубины сна и восстановления, связанного со сном. Это включает в себя воспринимаемые трудности и опасения, связанные с засыпанием или продолжением сна, а также восприятие достаточности сна и удовлетворенности им. PROMIS-SD продемонстрировал превосходные измерительные свойства, включая внутреннюю согласованность и конвергентную правильность. Правильность банка элементов была подтверждена корреляциями от умеренных до высоких с существующими шкалами и возможностью различать людей с нарушениями сна и без них (Buysse et al., 2010). PROMIS-SD был протестирован и продемонстрировал доказательства правильности (например, ожидаемые ассоциации, разделение по известным группам) в широком диапазоне популяций (Busse et al., 2013, Cook et al., 2012, Fenton et al., 2011, Stachler et al., 2014). Последующие исследования с использованием анализа элементов и клинической оценки уменьшили шкалу из 27 пунктов до 8 пунктов. Авторы сообщили, что версия с 8 пунктами имеет "большую точность измерения, чем индекс качества сна Питтсбурга (PSQI)" (Yu et al., 2012). Дальнейшее сокращение количества элементов привело к появлению версии из 4 пунктов (PROMIS-SF SD 4a). Полученные 4 пункта измеряют качество сна, начало сна, проблемы со сном и успокоительность. Исследование, проведенное Jensen et al. (2016), продемонстрировало, что вер-

сия из 4 пунктов имеет адекватную надежность и правильность. Каждый вопрос имеет 5 вариантов ответа, изменяющихся по величине от 1 до 5. Для выставления оценки общий исходный балл определяют путем суммирования величин ответов на каждый вопрос. После расчета общей исходной оценки используют соответствующую таблицу преобразования оценок в Руководстве по оценке нарушений сна PRO-MIS для преобразования общей исходной оценки в T-оценку для каждого участника. T-оценка перемасштабирует исходную оценку в стандартизированную оценку со средним значением 50 и стандартным отклонением (SD) 10. Более высокий балл означает большее нарушение сна.

Другая вторичная оценка эффективности может включать оценку недееспособности при мигрени (MIDAS). MIDAS представляет собой шкалу оценки пациентов, которая была разработана для количественной оценки недееспособности, связанной с головной болью, за 3-месячный период. Этот инструмент состоит из пяти пунктов, отражающих количество дней, пропущенных или с пониженной продуктивностью на работе или дома, а также на общественных мероприятиях. На каждый вопрос дается ответ в виде количества дней в течение последних 3 месяцев оценки в диапазоне от 0 до 90, при этом общий балл представляет собой сумму пяти численных ответов. Более высокое значение свидетельствует о большей недееспособности (Stewart et al., 1999, 2001). Этот инструмент считается надежным и правильным, и его результаты соответствуют клиническим суждениям о необходимости медицинской помощи (Stewart et al., 1999, 2001). Для клинической интерпретируемости на основе общей оценки были разработаны 4 категориальные степени: I степень (от 0 до 5) - небольшая недееспособность или ее отсутствие, II степень (от 6 до 10) - легкая недееспособность, III степень (от 11 до 20) - умеренная недееспособность и IV степень (21+) - тяжелая недееспособность. Категория тяжелой недееспособности впоследствии была разделена на степень IV-A (тяжелая [от 21 до 40]) и степень IV-B (очень тяжелая [41-270]), поскольку большая часть пациентов с хронической мигренью находится в группе IV степени (Blumenfeld et al., 2011). Два дополнительных вопроса (A и B) собирают информацию о частоте головной боли и интенсивности головной боли. Их не оценивают в опроснике MIDAS, но они включены для предоставления клинически значимой информации, которая может помочь в принятии решений о лечении и коррекции.

Другая вторичная оценка эффективности может включать Общее впечатление пациента о степени тяжести. Шкала общего впечатления пациента о степени тяжести (PGI-S) (Guy, 1976) представляет собой инструмент оценки пациентом, который измеряет текущую тяжесть заболевания. PGI-S включает диапазон возможных ответов от 1 ("нормально, совсем не плохо") до 7 ("очень плохо"). Общее впечатление пациента об изменении состояния может представлять собой еще одну вторичную оценку эффективности. Шкала общего впечатления пациента об изменении состояния (PGI-C) (Guy, 1976) представляет собой инструмент оценки пациентом, который измеряет изменение симптомов пациента. Это 7-балльная шкала, в которой оценка 1 означает, что пациенту "намного лучше", оценка 4 означает, что у пациента "нет изменений", а оценка 7 означает, что пациенту "намного хуже". Другая вторичная оценка эффективности может включать Контрольный список симптомов аллодинии из 12 пунктов. ASC-12 (Lipton et al., 2008) представляет собой аттестованный, количественный и заполняемый пациентом инструмент из 12 пунктов для измерения наличия и тяжести кожной аллодинии в сочетании с приступами головной боли. Инструмент был разработан для предоставления дифференцированных, а не дихотомических ответов (присутствует/отсутствует). В ASC-12 спрашивается, как часто пациент испытывает усиление боли или неприятные ощущения на коже во время наиболее сильного типа головной боли при выполнении каждого из 12 пунктов, таких как расчесывание волос, ношение очков и воздействие тепла или холода. Каждый из 12 пунктов имеет следующие варианты ответа: не относится ко мне (0 баллов), никогда (0 баллов), редко (0 баллов), менее чем в половине случаев (1 балл) и в половине случаев или более (2 балла). Общая оценка варьируется от 0 до 24 и дает следующие степени аллодинии (Lipton et al., 2008): отсутствие (от 0 до 2 баллов), легкая (от 3 до 5 баллов), умеренная (от 6 до 8 баллов) и тяжелая (9 баллов или больше).

Другие оценки эффективности включают информацию, собранную через электронный дневник и журнал пациента. Реакция пациентов на лекарственный препарат от острой мигрени будет записана на местах. Описание других третичных оценок приведено ниже.

Опросник здоровья пациента-9 (PHQ-9) представляет собой заполняемый пациентом инструмент из 9 пунктов, который был разработан для выявления БДР и измерения тяжести депрессивных симптомов (Kroenke et al., 2001). Указанные 9 пунктов относятся к диагностическим критериям БДР из Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, четвертое издание (DSM-IV) и по-прежнему применимы в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, пятое издание (DSM-V): ангедония, подавленное настроение, проблемы со сном, чувство усталости, изменение аппетита, чувство вины, самообвинение или низкая самооценка, проблемы с концентрацией внимания, чувство замедления или беспокойства и мысли о том, что лучше умереть или причинить себе вред. Каждый пункт оценивается по 4-балльной шкале (0 = никогда, 1 = несколько дней, 2 = более половины случаев, 3 = почти каждый день) на основе симптомов за последние 2 недели. Общий балл варьируется от 0 до 27, при этом уровни тяжести депрессии определяются следующим образом: 0-4 - минимальная, 5-9 - легкая, 10-14 - умеренная, 15-19 - умеренно тяжелая и 20-27 - тяжелая. Инструмент считается надежным и правильным для использования в исследовательских и клинических условиях (Kroenke et al., 2001), в том числе у пациентов с мигренью (Seo and Park, 2015a).

7-элементная шкала генерализованного тревожного расстройства (GAD-7) представляет собой опросник, состоящий из 7 пунктов, который был разработан для выявления ГТР и измерения степени выраженности тревожных симптомов (Spitzer et al., 2006). Инструмент был разработан на основе критериев симптомов ГТР в DSM-IV (все еще применимо в DSM-V), а также обзора существующих шкал тревожности, с пунктами, касающимися следующего: чувство нервозности, неконтролируемое беспокойство, чрезмерное беспокойство, проблемы с расслаблением, возбужденность, раздражительность и боязливость.

Пациент определяет, насколько сильно его беспокоили эти симптомы за последние 2 недели. Каждый из 7 пунктов оценивается по 4-балльной шкале (0 = совсем нет, 1 = несколько дней, 2 = более половины дней, 3 = почти каждый день) с общим баллом от 0 до 21. Уровни тяжести тревоги определяются следующим образом: 0-4 = минимальный, 5-9 = легкий, 10-14 = средний и 15-21 = тяжелый. Инструмент считается надежным и правильным для использования в исследовательских и клинических условиях (Spitzer et al., 2006), в том числе у пациентов с мигренью (Seo and Park, 2015b).

Планируемые моменты времени для всех оценок безопасности указаны в графике мероприятий (SoA). Полный медицинский осмотр будет включать, как минимум, оценку сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной и нервной систем. Рост и вес также будут измерены и записаны. Исследователи должны обращать особое внимание на клинические признаки, связанные с предыдущими серьезными заболеваниями. Нежелательные явления (НЯ) регистрируются на основании обследований. Показатели жизненно важных функций включают температуру тела, артериальное давление и пульс. Артериальное давление и пульс будут измеряться в трех повторениях в положении сидя перед забором крови и введением исследуемого препарата. Рост и вес будут оцениваться, как указано в Графике мероприятий. Любые клинически значимые результаты измерения показателей жизненно важных функций, которые привели к постановке диагноза, следует сообщать как НЯ.

Каждому пациенту будут выполнять одну цифровую электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях во время посещений, указанных в Графике мероприятий. ЭКГ следует записывать в соответствии с рекомендациями для конкретного исследования, включенными в руководство по ЭКГ. Скрининговая ЭКГ будет интерпретирована на месте. Остальные ЭКГ будут интерпретированы централизованно. Пациенты должны лежать на спине в течение примерно 5-10 мин перед снятием ЭКГ и оставаться в лежачем положении, но бодрствовать во время записи ЭКГ. Любые клинически значимые результаты ЭКГ, которые приводят к постановке диагноза, следует сообщать как НЯ.

За исключением результатов лабораторных тестов, которые могут сделать исследование не анонимным, результаты лабораторных тестов будут предоставлены исследователю. В приложении 2 приводится список клинических лабораторных исследований, которые необходимо выполнить, а также в SoA указаны сроки и частота. Исследователь должен просмотреть лабораторный отчет, задокументировать этот отчет и зарегистрировать любые клинически значимые изменения, происходящие во время исследования, в разделе НЯ CRF. Клинически значимые отклонения лабораторных исследований представляют собой те, которые не связаны с основным заболеванием, за исключением, если исследователь не считает их более серьезными, чем ожидалось, для состояния участника. Все лабораторные тесты со значениями, считающимися клинически значимыми отклонениями во время участия в исследовании, следует повторять до тех пор, пока значения не вернуться к нормальным или исходным значениям или не перестанут считаться клинически значимыми для исследователя или медицинского наблюдателя. Если такие значения не возвращаются к нормальным/исходным уровням в течение периода времени, который исследователь считает разумным, следует установить этиологию и уведомить организатора. Все лабораторные оценки, требуемые протоколом, как определено в Приложении 2, должны проводиться в соответствии с лабораторным руководством и SoA. Любые клинически значимые результаты лабораторных тестов, которые приводят к постановке диагноза, следует сообщать как НЯ. Если у исследуемого пациента наблюдается повышенный уровень АЛТ $\geq 3X$ ULN, ЩФ $\geq 2X$ ULN или повышенный TBL $\geq 2X$ ULN, в течение 3-5 дней следует повторить исследование печени, включая АЛТ, АСТ, ЩФ, TBL, конъюгированный билирубин, гамма-глутамилтрансферазу и креатинкиназу, для подтверждения отклонения от нормы и определения соответствующего увеличения или уменьшения. Если нарушение сохраняется или ухудшается, исследователь должен начать клинический и лабораторный мониторинг после консультации с медицинским наблюдателем за исследованием. Мониторинг АЛТ, АСТ, TBL и ЩФ следует продолжать до тех пор, пока уровни не нормализуются или не вернуться к приблизительным исходным уровням.

Поскольку ласмидитан является лекарственным средством, проникающим в центральную нервную систему, оценка суицидальных мыслей и поведения будет контролироваться во время исследования с использованием Шкалы Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений (C-SSRS). C-SSRS представляет собой шкалу, которая фиксирует возникновение, тяжесть и частоту суицидальных мыслей и поведения в течение периода оценки с помощью опросника (Posner et al., 2011). Шкала включает предлагаемые вопросы, чтобы запросить информацию, необходимую для определения того, возникли ли мысли или действия, связанные с самоубийством. C-SSRS проводится соответствующим образом обученным профессионалом в области здравоохранения, имеющим не менее 1 года опыта по уходу за пациентами/клинического опыта в соответствии с графиком мероприятий.

Для того чтобы дополнительно оценить влияние ласмидитана на управление транспортным средством, пациентов попросят ответить на вопросы, связанные с дорожно-транспортными происшествиями и нарушениями движения, в соответствии с Графиком мероприятий.

В посещения и моменты времени, указанные в Графике мероприятий, будут отобраны образцы венозной крови для определения концентрации ласмидитана и его метаболитов в плазме.

При взятии пробы крови перед забором крови необходимо записать время (в 24-часовом формате) и дату последнего введения дозы (обычно с предыдущего вечера). Также следует записать точное время и дату забора крови. Для определения концентраций ласмидитана и его метаболита(ов) в плазме будет использована валидированная методика анализа. Информация о концентрации лекарственного средства, которая может демаскировать исследование, не будет передана исследовательским центрам или персоналу, работающему с анонимными данными, до тех пор, пока исследование не будет демаскировано.

Персонал, осуществляющий исследование, будет запрашивать использование ресурсов здравоохранения и статус занятости (HCRU) при документировании ответов пациентов. HCRU состоит из трех вопросов, касающихся количества посещений отделения неотложной помощи, количества дней в больнице и любых других посещений медицинских работников, которые произошли с момента последнего посещения пациента для исследования, помимо посещений, связанных с его участием в клиническом исследовании. Пациентов также спросят о количестве медицинских случаев, связанных с мигренью. Исходное посещение будет включать в себя те же вопросы, но в рамках последних 6 месяцев. Также будет задан вопрос о статусе занятости, учитывая корреляцию и потенциальное смещение с показателями состояния здоровья, например в соответствии с MIDAS.

Основная гипотеза заключается в том, чтобы определить, что по меньшей мере одна доза ласмидитана (50 мг/сутки или 100 мг/сутки) превосходит плацебо в предотвращении мигреновой головной боли у пациентов с эпизодической мигренью. Приблизительно 541 пациент будет подвергнут скринингу, чтобы найти 292 пациента, рандомизированных в соотношении 2:1:1 на группы: плацебо (n=146), ласмидитан, 50 мг (n=73) или ласмидитан, 100 мг (n=73). Предполагая, что частота прекращения исследования составит 20% и величина эффекта 0,55, предполагается, что этот размер выборки обеспечит примерно 90%-ную уверенность в том, что наиболее эффективная доза ласмидитана будет отделена от плацебо при одностороннем уровне значимости 0,05 или 0,1 или предпочтительно при двустороннем уровне значимости 0,05 для всех пациентов, начавших получать лечение, (ITT) в этом исследовании.

Три группы анализа определены следующим образом: группа ITT, группа безопасности и группа последующего наблюдения. Группы ITT и безопасности включают всех пациентов, которые были рандомизированы и получили по меньшей мере одну дозу исследуемого продукта. В группу последующего наблюдения включены все пациенты, которые входят в фазу наблюдения (период исследования IV). Если не указано иное, все анализы эффективности будут выполняться в соответствии с принципом ITT в группе ITT; т.е. пациенты будут анализироваться в соответствии с лечением, которое им было назначено при рандомизации, независимо от того, получали ли они фактически другое лечение. Анализ безопасности будет проводиться в группе безопасности на основе лечения, полученного пациентом. Анализы для фазы последующего наблюдения (период исследования IV) будут основаны только на группе последующего наблюдения. Если не указано иное, анализы будут проводиться для группы ITT при анализе эффективности и для группы безопасности при анализе безопасности. Когда оценивают изменение относительно исходного уровня, пациент будет включен в анализ только в том случае, если у него/нее есть исходное и последующее измерение. Непрерывные переменные эффективности с повторными измерениями будут проанализированы с использованием смешанной модели повторных измерений (MMRM). MMRM будет включать фиксированные категориальные эффекты лечения, исходную категорию частоты дней с мигреновой головной болью (<8 против ≥ 8 дней с мигреновой головной болью в месяц), объединение по странам, месяц и взаимодействие по месяцам лечения, а также непрерывные фиксированные ковариаты исходного показателя и взаимодействие исходного показателя по месяцам. Для модели первичной конечной точки категория исходной частоты дней с мигреновой головной болью будет исключена из ковариат, поскольку непрерывное количество дней с мигреновой головной болью в месяц уже есть в модели. Для анализа периода исследования III посещение 3 определяется как исходный уровень, а все запланированные посещения между посещением 5 и посещением 7 определяются как последующие наблюдения. Для непрерывных переменных эффективности без повторных измерений будет использоваться модель анализа ковариаций (ANCOVA) с переносом последнего наблюдения вперед (LOCF), которая содержит основные эффекты лечения, исходную категорию частоты дней с мигреновой головной болью и объединение по странам, а также непрерывную фиксированную ковариату исходного уровня. Сумма квадратов типа III для взвешенных средних (LSMeans) будет использоваться для статистических сравнений. Для анализа периода исследования III посещение 3 определяется как исходный уровень, а последнее непропущенное наблюдение между посещением 3 и посещением 7 будет наблюдением после исходного уровня. Бинарные переменные эффективности с повторными измерениями будут анализироваться с использованием обобщенной линейной смешанной модели (GLIMMIX) в качестве анализа повторных измерений смешанных эффектов на основе псевдо-правдоподобия. Модель GLIMMIX будет включать фиксированные категориальные эффекты лечения, месяц и взаимодействие между лечением по месяцам, а также непре-

ривную фиксированную ковариату исходного уровня. Для бинарных переменных эффективности без повторных измерений сравнения между группами лечения будут выполняться с использованием логистической регрессии с теми же условиями модели, что и модель ANCOVA. Объединение по странам может быть удалено для обеспечения сходимости модели. Для непрерывных переменных безопасности с повторяющимися измерениями будут использоваться методы MMRM, а также модель ANCOVA с подстановкой LOCF, если это будет сочтено целесообразным. Когда модель ANCOVA используется для оценки безопасности, модель будет содержать основной эффект лечения, а также непрерывную фиксированную ковариату исходного уровня. Для статистических сравнений будет использоваться сумма квадратов типа III для LSMMeans. Для категориальных переменных безопасности (таких как НЯ и другие представляющие интерес категориальные изменения), а также для категориальных исходных характеристик сравнения между группами лечения будут проводиться с использованием точного критерия Фишера. Эффекты лечения будут оцениваться на основе 2-стороннего уровня значимости 0,05 для всех анализов эффективности и безопасности, если не указано иное. Ошибка I типа из-за множественных сравнений для первичных и ключевых вторичных целей будет контролироваться в соответствии с процедурой множественных сравнений, определенной в SAP. Для анализа других данных (другие вторичные цели или третичные цели) не будет поправок на множественность. Страны будут объединены по мере необходимости для целей статистического анализа. По мере необходимости будет проведен дополнительный исследовательский анализ данных.

Число и процент пациентов ИТТ, которые завершили исследование или прервали его досрочно, будут сведены в таблицу для всех групп лечения для III периода исследования. Причины прекращения будут сравниваться между группами лечения для III периода исследования с группой ИТТ. Кроме того, будут обобщены подкатегории прекращения лечения по решению пациента. Для IV периода исследования количество и процент пациентов ИТТ, которые входят в IV период исследования, будут сведены в таблицу для всех групп лечения, а также среди этих пациентов будет отмечено количество и процент пациентов, завершивших IV период исследования. Для групп лечения в IV период исследования будет представлена только описательная статистика. Распределение пациентов исследователем будет обобщено для III периода исследования для всех пациентов ИТТ. Распределение пациентов исследователем также будет перечислено для всех периодов исследования.

Следующие характеристики пациентов на исходном уровне будут обобщены по группам лечения для всех пациентов ИТТ. Демографические данные (возраст, пол, этническое происхождение, рост, масса, индекс массы тела), показатели мигрени и/или головной боли из дневника ePRO за 30-дневный исходный период, потребление алкоголя, табака, кофеина и никотина, история болезни и уже существующие патологические состояния, история болезни и уже существующие патологические состояния будут обобщены предпочтительным термином в рамках класса системы органов (SOC).

Доля пациентов, получавших сопутствующие лекарственные препараты, собранные из eCRF, и лекарственные препараты для острых состояний, собранные из журнала приема лекарств от головной боли, будет обобщена для всех пациентов ИТТ для III периода исследования и IV периода исследования отдельно.

Пациент будет считаться в целом соблюдающим режим приема исследуемого продукта в течение III периода исследования, если все непропущенные, полученные при посещениях данные о соблюдении для посещений 5-7 указывают на соблюдение. Процент пациентов, которые соблюдают режим приема исследуемого продукта при каждом индивидуальном посещении и в целом, будет сравниваться между группами лечения с использованием точного теста Фишера.

Соблюдение ведения электронного дневника результатов, сообщаемых пациентом, будет рассчитано в каждом периоде длиной 1 месяц (включая начальный момент, 1-, 2-, 3- и 4-й месяц), а также для III периода исследования в целом (с 1- по 3-й месяц). Соблюдение дневника в каждый период рассчитывается как:

$$\frac{\text{Фактическое количество дней в дневнике за определенный период}}{\text{Ожидаемое количество дней в дневнике за определенный период}} \times 100$$

Первичной конечной точкой эффективности является общее среднее изменение по сравнению с исходным периодом количества дней с мигреновой головной болью в месяц в течение 3-месячной фазы двойного слепого лечения (III период исследования), а первичный анализ будет оценивать эффективность ласмидитана по сравнению с плацебо в общей группе ИТТ. Первичный анализ будет проводиться с использованием метода ограниченного максимального правдоподобия MMRM. Анализ будет включать фиксированные категориальные эффекты лечения, объединение по странам, месяц и взаимодействие лечения по месяцам, а также непрерывные фиксированные ковариаты исходного количества дней с мигреновой головной болью и взаимодействие исходного количества дней с мигреновой головной болью по месяцам.

Для моделирования ошибок среди пациентов будет использоваться неструктурированная ковариационная структура. Приближение Кенварда-Роджера (Kenward and Roger, 1997) будет использоваться для оценки степеней свободы знаменателя. Если модель не сходится с положительно определенными

матрицами Гессе и G в соответствии с алгоритмом подгонки по умолчанию, используемым PROC MIXED, алгоритм оценки Фишера будет реализован путем указания опции SCORING в SAS®. Если модель по-прежнему не будет сходиться, ее будут подгонять с использованием ковариационных матриц следующего порядка, заданного уменьшающимся числом параметров ковариации, пока не будет достигнута сходимость: гетерогенная теплицева, гетерогенная авторегрессионная первого порядка, теплицева, авторегрессионная первого порядка. Когда неструктурированная ковариационная матрица не используется, для оценки стандартных ошибок параметров фиксированных эффектов будет использоваться сэндвич-оценки (Diggle and Kenward, 1994). Сэндвич-оценка реализуется путем указания опции EMPIRICAL в SAS®. Когда используется сэндвич-оценка, приближение Кенварда-Роджера для степеней свободы знаменателя использовать нельзя. Вместо этого степени свободы знаменателя будут разделены на блоки между пациентами и в рамках одного пациента с помощью опции DDFM=BETWITHIN в SAS®. Для выполнения анализа будет использоваться PROC MIXED SAS®.

Вторичные показатели будут проанализированы с использованием группы ITT для фазы двойного слепого лечения (III период исследования). Модели анализа для непрерывных вторичных измерений будут такими же, как и для первичных анализов (раздел 9.4.3.1), а модель GLIMMIX будет использоваться для анализа процента пациентов с $\geq 50\%$ снижением количества дней с мигреновой головной болью по сравнению с исходным уровнем в месяц.

Для того чтобы контролировать общую ошибку I типа, первичная и подмножество вторичных целей будут селектированы. Селектированные вторичные анализы будут протестированы с использованием процедуры множественных сравнений, которая сохраняет общую ошибку I типа на двустороннем альфа-уровне 0,05. Если любая из нулевых гипотез отклонена для первичных конечных точек, селектированные вторичные конечные точки будут проверены в соответствии с процедурой множественных сравнений.

Будут проанализированы отклонения от исходного уровня по вторичным и третичным показателям. Определения этих исходных условий будут включены в SAP. Кроме того, будет проведен категориальный анализ для измерения частоты. Поправки на множественность для анализа других вторичных или третичных конечных точек производиться не будут.

Безопасность и переносимость лечения будут оцениваться путем обобщения следующих данных: TEAE, SAE, НЯ, приводящие к прекращению приема, показатели жизненно важных функций и масса, ЭКГ, лабораторные измерения, C-SSRS, ДТП/нарушения правил дорожного движения, НЯ, связанные с отменой. Если не указано иное, категориальный анализ безопасности будет включать как плановые, так и внеплановые посещения. Сравнение между группами лечения для всех категориальных показателей безопасности будет проводиться с использованием точного теста Фишера для III периода исследования и группы безопасности. Для анализов в IV период исследования будет представлена только описательная статистика. Анализ непрерывных данных по безопасности будет проводиться для III периода исследования и III/IV периода исследования с использованием группы безопасности. В этих анализах будут использоваться только значения, собранные во время запланированных посещений.

Нежелательные явления, возникшие в связи с лечением, определяются как сообщенные нежелательные явления, которые впервые возникли или усилились во время последующей фазы по сравнению с начальной фазой. Для каждого TEAE сообщенный уровень тяжести события (легкий, средний или тяжелый) будет определяться мнением пациента или врача. Термин наименьшего уровня (LLT) из Медицинского словаря терминологии для регуляторной деятельности (MedDRA) будет использоваться при вычислении явлений, появившихся за время лечения. Для каждого LLT в качестве тяжести в начальный момент будет использоваться максимальная тяжесть в начальный момент. Если максимальная тяжесть во время последующего периода больше, чем максимальная тяжесть в начальный момент, явление считается вызванным лечением в течение определенного периода после начального момента. В анализах безопасности для каждого периода исследования будут использоваться все посещения до последнего запланированного посещения в предыдущем периоде исследования в качестве исходного. Для каждого пациента и TEAE максимальная тяжесть для отображаемого уровня MedDRA (предпочтительный термин, термин высокого уровня или SOC) представляет собой максимальную тяжесть после исходного уровня, наблюдаемую при сопоставлении всех связанных LLT с этим уровнем MedDRA. Для явлений, связанных с полом, знаменатель и вычисление процента будут включать только пациентов определенного пола.

Концентрации ласмидитана и его метаболита(ов) будут проиллюстрированы графически и обобщены описательно, что может включать визуальное сравнение концентраций ласмидитана по способу сбора. Популяционный подход может быть использован для характеристики ФК ласмидитана у пациентов с мигренью, оценки величины вариабельности ФК, связанной с дозированием перед сном, и определения потенциальных факторов, которые могут влиять на ФК. При необходимости данные других клинических исследований, посвященных ласмидитану, могут быть объединены с данными этого исследования для поддержки анализов. Если это оправдано и основано на наличии данных, можно также изучить взаимосвязь "воздействие-реакция" концентраций ласмидитана с конечными точками эффективности и/или конечными точками безопасности, а также потенциальные факторы, которые могут повлиять на эти конечные точки. При необходимости могут быть выполнены дополнительные анализы.

Описанные ниже тесты будут выполнены центральной лабораторией. Требования протокола для включения или исключения пациентов подробно описаны в протоколе. Дополнительные тесты могут быть выполнены в любое время во время исследования, если это необходимо исследователю или требуется местным законодательством.

Клинические лабораторные исследования

Общий анализ крови	Клиническая химия
Гемоглобин	Натрий
Гематокрит	Хлорид
Количество эритроцитов (RBC)	Гидрокарбонат
Средний объем клеток	Калий
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	Общий билирубин
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах	Конъюгированный билирубин
Лейкоциты (WBC)	Общий белок
Лейкоцитарная формула	Щелочная фосфатаза (ЩФ)
Нейтрофилы, сегментоядерные	Аланинаминотрансфераза (АЛТ)
Лимфоциты	Аспаратаминотрансфераза (АСТ)
Моноциты	Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)
Эозинофилы	Азот мочевины крови (АМК)
Базофилы	Креатинин
Тромбоциты	Креатининкиназа (КК)
Морфология клетки	Мочевая кислота
	Кальций
	Глюкоза
Анализ мочи с целью выявления запрещенных препаратов (UDS)^{a,b}	Альбумин
Общий анализ мочи^{a,c}	Холестерин (общий)
Удельный вес	Триглицериды
pH	Гормоны (женские)
Белок	Беременность (сыворотка ^{a,b,d} и моча ^e)
Глюкоза	Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) ^{a,b,f}
Кетоны	
Билирубин	Образец фармакогеномики^g
Уробилиноген	
Кровь	
Нитрит	Фармакокинетические (ФК) образцы^{a,g} (концентрация ласмидитана)
Лейкоцитарная эстераза мочи	
Микроскопическое исследование осадка	
Сохраненные образцы^f	
Исследовательские образцы биомаркеров	
Сыворотка	

Сокращения:

АЛТ = аланинаминотрансфераза;

ЩФ = щелочная фосфатаза;

АСТ = аспаратаминотрансфераза;

АМК = азот мочевины крови;

КК = креатинкиназа;

ФСГ = фолликулостимулирующий гормон;

ГГТ = гамма-глутамилтрансфераза;

ФК = фармакокинетика;

RBC = эритроцит;

WBC = лейкоцит.

^a Выполняется назначенной лабораторией.

^b Выполняется только при скрининге.

^c Результаты будут подтверждены центральной лабораторией/другой лабораторией во время первоначального тестирования.

^d Серологический тест на беременность следует проводить только женщинам детородного возраста.

^e Анализ мочи на беременность следует проводить только женщинам детородного возраста. Выполняется на месте и перед введением дозы.

^f Только женщины, при необходимости, для подтверждения статуса менопаузы (подробности в критериях включения).

^g Результаты не будут предоставлены исследователям на местах.

Сокращения.

Термин	Определение
5-НТ	5-гидрокситриптамиин
АСЕ	ангиотензинпревращающий фермент
НЯ	нежелательное явление: любое неблагоприятное медицинское явление у пациента или субъекта клинического исследования, которым вводили фармацевтический продукт, которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с этим лечением. Таким образом, нежелательным явлением может быть любой неблагоприятный и непредусмотренный признак (включая отклонение от нормы в лабораторных исследованиях), симптом или заболевание, по времени связанное с использованием лекарственного (исследуемого) продукта, независимо от того, имеет ли оно отношение к лекарственному (исследуемому) продукту или нет.
ЩФ	щелочная фосфатаза
АЛТ	аланинаминотрансфераза
ARB	блокатор рецепторов ангиотензина
ASC-12	Контрольный список симптомов аллодинии из 12 пунктов
АСТ	аспартатаминотрансфераза
слепое исследование	Простое слепое исследование представляет собой исследование, в котором исследователь и/или его сотрудники знают о назначенном лечении, а пациент не знает, или наоборот, или когда заказчик знает о назначенном лечении, а исследователь и/или его сотрудники и пациент нет. Двойное слепое исследование представляет собой исследование, в котором ни пациент, ни кто-либо из исследовательского персонала или заказчиков, участвующих в лечении или клинической оценке пациентов, не знают о полученном лечении.
CGRP	кодируемый геном кальцитонина пептид
CIOMS	Совет международных научно-медицинских организаций
жалоба	Жалоба представляет собой любое письменное, электронное или устное сообщение, в котором заявляется о недостатках, связанных с идентичностью, качеством, чистотой, долговечностью, надежностью, безопасностью или эффективностью или характеристиками лекарственного средства или системы доставки лекарственного средства.
соблюдение	Выполнение всех связанных с исследованиями, соответствующих надлежащей клинической практике (GCP) и действующих нормативных требований.
COA/eCOA	оценка клинических результатов/электронная оценка клинических результатов
CONSORT	Единые стандарты представления результатов испытаний

CRP	врач клинического исследования: лицо, ответственное за медицинское проведение исследования. Обязанности CRP могут выполняться врачом, специалистом по клиническим исследованиям, врачом по глобальной безопасности или другим медицинским работником.
CRS	специалист по клиническим исследованиям
C-CASA	Колумбийский алгоритм классификации для оценки суицида
C-SSRS	Шкала Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений
DMC	комитет по мониторингу данных
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЭКГ	электрокардиограмма
EDC	электронная система регистрации данных исследования
eCRF	электронная индивидуальная регистрационная карта
e-дневник	электронный дневник (например, устройство ePRO, называемое eDiary)
включение в исследование	Действие назначения пациента на лечение. Пациенты, которые включены в исследование, представляют собой тех, которым назначено лечение.
вступить	Пациенты, вступившие в исследование, представляют собой тех, кто подписывает форму информированного согласия напрямую или через своих законных представителей.
ERB	Совет по этике
ET	досрочное прекращение

ЕС	Евросоюз
ФСГ	фолликуло-стимулирующий гормон
GAD-7	7-позиционная шкала генерализованного тревожного расстройства
ГТР	генерализованное тревожное расстройство
GCP	надлежащая клиническая практика
GLIMMIX	обобщенная линейная смешанная модель
HIPAA	Закон о преемственности страхования и отчетности в области здравоохранения
IB	Брошюра исследователя
ФИС	форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
ICHD	Международная классификация головных болей
IHS	Международное общество головной боли
МКР	межквартильный размах
Информированное согласие	Процесс, с помощью которого пациент добровольно подтверждает свою готовность участвовать в конкретном исследовании после того, как он был проинформирован обо всех аспектах исследования, которые имеют отношение к решению пациента об участии. Информированное согласие документируется с помощью письменной, подписанной и датированной формы информированного согласия.

промежуточный анализ	Промежуточный анализ представляет собой анализ данных клинических исследований, разделенных на группы лечения, который проводится до создания/блокирования окончательной базы данных.
исследуемый продукт	Лекарственная форма активного ингредиента или плацебо, тестируемая или используемая в качестве эталона в клинических испытаниях, включая продукты, уже имеющиеся на рынке, когда они используются или собраны (введены в состав или упакованы) способом, отличным от разрешенной формы, или продаваемые продукты, используемые для неутвержденных показаний, или продаваемые продукты, используемые для получения дополнительной информации об утвержденной форме.
IRB/IEC	Экспертный совет медицинского учреждения/Независимый комитет по вопросам этики
ITT	Намерение лечиться: принцип, который утверждает, что эффект тактики лечения может быть лучше всего оценен путем оценки на основе намерения лечить пациента (то есть запланированной схемы лечения), а не фактического лечения. Это приводит к тому, что за пациентом, отнесенным к лечебной группе, следует наблюдать, его оценивать и анализировать как члена этой группы, независимо от соблюдения ими запланированного курса лечения.
IWRS	интерактивная система веб-ответов
LLT	Термин самого низкого уровня
LOCF	перенос данных последнего наблюдения вперед
LSMeans	взвешенные средние
MAOI	ингибитор моноаминоксидазы

MBS	симптом, причиняющий наибольшее беспокойство
БДР	большое депрессивное расстройство
MedDRA	Медицинский словарь терминологии для регуляторной деятельности
MBS-4	4-позиционная шкала межприпадной тяжести мигрени
MSQ v2.1	Опросник по качеству жизни для больных мигренью, версия 2.1
mITT	измененное намерение лечить
MMRM	смешанная модель повторных измерений
NIMH	Национальный институт психиатрии
NRI	ингибитор обратного захвата норадреналина
НПВП	нестероидный противовоспалительный препарат
PGI-C	Общее впечатление пациента об изменении состояния
PGI-S	Общее впечатление пациента о степени тяжести
PHQ-9	Опросник здоровья пациента-9
ФК/ФД	фармакокинетика/фармакодинамика
ePRO	результаты, сообщаемые пациентами в электронном виде
PROMIS-SF	Краткая форма информационной системы измерения результатов, сообщаемых пациентами [нарушение сна 4a, v1.0]
QD	раз в сутки
QTcF	скорректированный интервал QT (формула Фредерика)
РНК	рибонуклеиновая кислота

SAE	серьезное нежелательное явление
SAP	план статистического анализа
SAC	Центр статистического анализа
отбор	Акт определения того, соответствует ли человек минимальным требованиям, чтобы стать частью группы потенциальных кандидатов для участия в клиническом исследовании.
SNRI	ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина
SP	период исследования
SSRI	селективный ингибитор обратного захвата серотонина
SUSAR	подозреваемые непредвиденные серьезные нежелательные реакции
TBL	общий билирубин
TCA	трициклический антидепрессант
TENS	чрескожная электрическая стимуляция нерва
TEAE	Нежелательное явление, возникшее в результате лечения: нежелательное медицинское явление, которое возникает в течение определенного периода лечения, при этом оно отсутствовало до лечения, или ухудшается по сравнению с состоянием до лечения и не обязательно должно иметь причинно-следственную связь с указанным лечением.
ULN	верхняя граница нормы
US	Соединенные Штаты Америки

Цитированная литература.

- 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, Maglinte 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, Peterson 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. Development and validation of the Migraine Interictal Burden Scale (MIBS): A self-administered instrument for measuring the burden of migraine between attacks. *Neurology*. 2007;68:A89.
- Buse 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, Shablesky-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. Доступно по ссылке: <http://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/ScoringandDataAnalysisGuide-for-Clinical-Trials-1.pdf>. Доступ осуществлен 13 июня 2019 г.
- 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 Group. Improvement in quality of life and activity limitations in migraine patients after prophylaxis. A prospective longitudinal multicentre study. *Cephalalgia*. 2006;26(6):691-696.
- Diamond S, Bigal 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, May 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, Cotton 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.
- 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 Mental Health, Psychopharmacology Research Branch. 1976; p 217-222. Доступно по ссылке: <https://archive.org/details/ecdeuassessmentm1933guyw>. Доступ осуществлен 10 июня 2019 г.
- 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 2013. Доступно по ссылке:

http://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/PROMISStandards_Vers2.0_Final.pdf. Доступ осуществлен 12 июля 2019 г.

[HealthMeasures]. PROMIS Sleep Disturbance (PROMIS–SD). Доступно по ссылке:

<http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis/measure-development-research/validation>. Доступ осуществлен 12 июля 2019 г.

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, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.

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.

Jhingran P, Osterhaus JT, Miller DW, Lee JT, Kirchoerfer 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.

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 nationwide population-based survey in Sweden. *Cephalalgia*. 2004;24(6):455-465.

- 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.
- Loder E, Biondi D. General principles of migraine management: the changing role of prevention. *Headache*. 2005;45(suppl 1): S33-S47.
- 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 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*. 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, Belesioti I, Arvaniti C, Mitropoulou E, Deligianni C, Kasioti E, Constantinidis T, Dermitzakis M, Vikelis M; Hellenic Headache Society. Patients' preferences for headache acute and preventive treatment. *J Headache Pain*. 2017;18(1):102.
- [MRF] Migraine Research Foundation. Migraine Facts. 2017. Доступно по ссылке: <http://migraineresearchfoundation.org/about-migraine/migraine-facts/>. Доступ осуществлен 15 июня 2017 г.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамида или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики мигрени у пациента, причем 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль перорально вводят на ночь в дозе от 25 до 200 мг на дозу в течение по меньшей мере пяти ночей подряд.
2. Применение по п.1, где 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль перорально вводят на ночь в дозе от 25 до 200 мг на дозу в течение по меньшей мере 30 ночей подряд.
3. Применение 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики мигрени у пациента, причем 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль перорально вводят на ночь один раз в две ночи в дозе от 25 до 200 мг на дозу в течение по меньшей мере десяти ночей подряд.
4. Применение по п.3, где 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль перорально вводят на ночь один раз в две ночи в дозе от 25 до 200 мг на дозу в течение по меньшей мере 30 ночей подряд.
5. Применение по любому из пп.1-4, причем мигрени пациентов были рефракторными к предшест-

вующим двум или более схемам лечения и/или профилактики в виде монотерапии и/или двухкомпонентной терапии.

6. Применение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 25 мг.

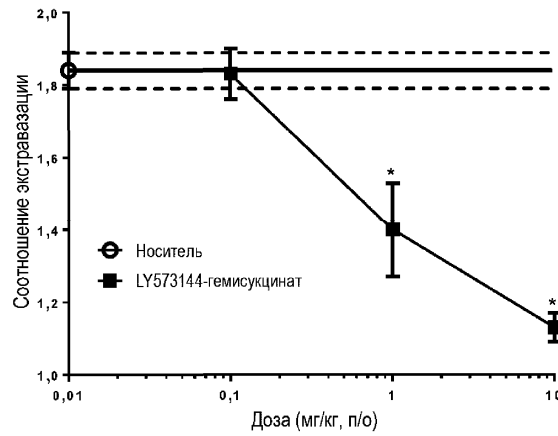
7. Применение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 50 мг.

8. Применение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 75 мг.

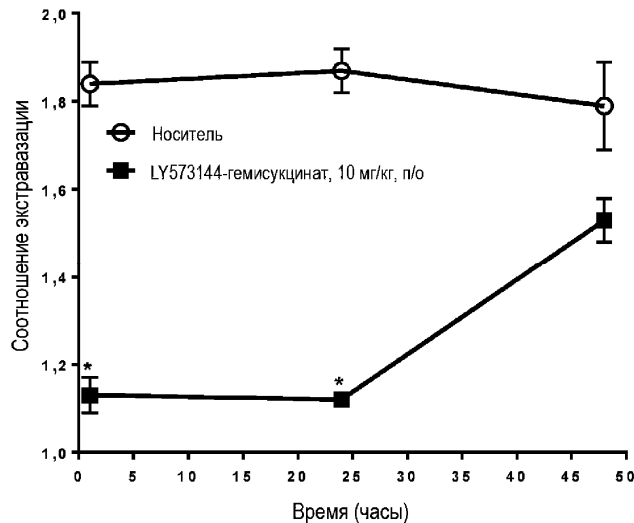
9. Применение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 100 мг.

10. Применение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 150 мг.

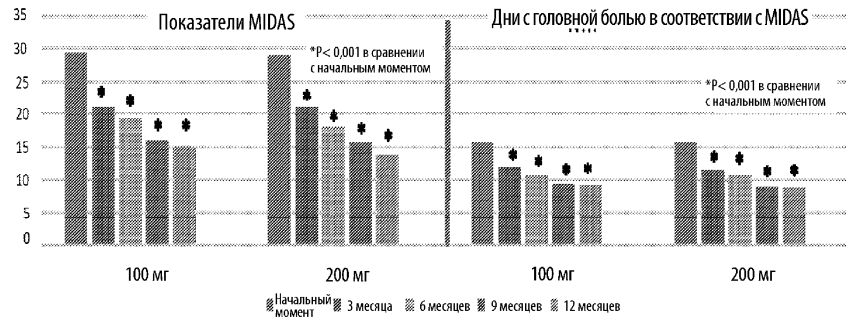
11. Применение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 200 мг.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

