

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042629**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.03.07**

**(21)** Номер заявки  
**202090457**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2018.08.30**

**(51)** Int. Cl. **A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61P 25/06** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)

---

**(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЛАСМИДИТАНОМ И АНТАГОНИСТОМ CGRP  
ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ МИГРЕНИ**

---

**(31)** 62/554,726

**(32)** 2017.09.06

**(33)** US

**(43)** 2020.06.10

**(86)** PCT/US2018/048730

**(87)** WO 2019/050759 2019.03.14

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

**(72)** Изобретатель:  
**Аврора Шина, Джонсон Кирк Уиллис,  
Креге Джон Хенри (US)**

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

**(56)** MARKUS FÄRKKILÄ ET AL.: "Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study", LANCET NEUROLOGY, vol. 11, no. 5, 1 May 2012 (2012-05-01), pages 405-413, XP055521638, GB, ISSN: 1474-4422, DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70047-9, results, discussion

MITSIKOSTAS DIMOS D. ET AL.: "Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized controlled studies", CURRENT OPINION IN NEUROLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US, vol. 30, no. 3, 1 June 2017 (2017-06-01), pages 272-280, XP009195094, ISSN: 1473-6551, DOI: 10.1097/WCO.0000000000000438, results, discussion

WO-A1-2011123654

US-A1-2011305711

VLADIMIR SKLJAREVSKI ET AL.: "Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial", JAMA NEUROLOGY, vol. 75, no. 2, 1 February 2018 (2018-02-01), page 187, XP055521619, US, ISSN: 2168-6149, DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3859, discussion

US-A1-2005101655

---

**(57)** Изобретение относится к комбинациям ласмидитана и антагониста кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP - Calcitonin gene-related peptide), например к комбинации ласмидитана и галканезумаба, и к способам применения указанных комбинаций для лечения мигрени, в частности мигрени, недостаточно контролируемой терапией ласмидитаном или антагонистом CGRP в монотерапии, и, более конкретно, для лечения устойчивой к терапии мигрени, которую определяют в изобретении как мигрень, устойчивую к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии.

---

**B1**

**042629**

**042629**

**B1**

Изобретение относится к комбинациям ласмидитана и антагониста кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP - Calcitonin gene-related peptide), например к комбинации галканезумаба и ласмидитана, и к способам применения комбинаций для лечения мигрени, в частности мигрени, недостаточно контролируемой терапией ласмидитаном или антагонистом CGRP в монотерапии, и, более конкретно, для лечения устойчивой к терапии мигрени, которую определяют в данном документе как мигрень, устойчивую к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии.

Первичные головные боли, включая мигрень, являются одними из самых распространенных заболеваний и основными причинами недееспособности во всем мире. Мигрень поражает больше чем 14% взрослых во всем мире. Доступные варианты лечения мигрени имеют неудовлетворительные показатели эффективности, переносимости и соблюдения пациентами. В исследовании "Глобальное бремя болезней" (Global Burden of Disease), проведенном в 2013 г., мигрень была причиной потери более половины всех лет недееспособности, отнесенных 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). Мигрень обычно характеризуется приступами сильной головной боли в течение 1-3 дней, одновременно с тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией (мигрень без ранних симптомов), и у одной трети пациентов имеются ранние неврологические симптомы (мигрень с ранними симптомами) (Goadsby, P.J. et al., New England Journal of Medicine, 2002; 346: 257-270).

Ласмидитан, 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид (соединение I), является селективным и сильнодействующим агонистом рецептора 5-HT<sub>1F</sub>, который находится на стадии разработки для лечения мигрени (смотрите, например, Lasmiditan for the Treatment of Migraine, Capi, M. et al., Expert Opinion Investigational Drugs, (2017), Vol. 26, NO. 2, 227-234).

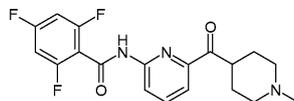
Кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP) представляет собой пептид из 37 аминокислот, который обнаруживается главным образом в сенсорных волокнах C и Ad, исходящих из заднего корешка и тройничного ганглия, а также в центральной нервной системе. CGRP является нейропептидом сигнала боли, и мощным вазодилататором, который высвобождается из сенсорных афферентов тройничного нерва и спинального ядра тройничного нерва. Была установлена роль CGRP в головной боли и мигрени в данной области техники, и в данный момент в ряде клинических исследований оценивают применения анти-CGRP антител для лечения головной боли и мигрени (смотрите, например, Dodick et al. Lancet Neurology; 13(9): 885-892 (2014)).

Данное изобретение относится к комбинациям ласмидитана и антагониста кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), например к комбинации ласмидитана и галканезумаба, и к способам применения комбинаций для лечения мигрени. Более конкретно, данное изобретение относится к применению комбинаций ласмидитана и антагониста кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), для лечения мигрени, которая недостаточно контролируется только терапией ласмидитаном или антагонистом CGRP. Более конкретно, данное изобретение относится к применению комбинаций ласмидитана и антагониста кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), для лечения устойчивой к терапии мигрени, которую определяют в данном документе как мигрень, устойчивую к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии.

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. (Описание таких агентов смотрите, например, в New Therapeutic Approaches for the Prevention and Treatment of Migraine, Diener, H.C. et al., (2015) Lancet Neurology, 14:1010-22). Ласмидитан представляет инновационный подход к терапии эпизодической мигрени путем избирательного воздействия на 5-HT<sub>1F</sub>. В то время как многие пациенты способны успешно лечить приступы мигрени с помощью только ласмидитана или галканезумаба, часть пациентов не способна успешно справиться с приступами мигрени с помощью любого из этих агентов по отдельности. У этих пациентов может быть такое количество дней мигрени в месяц, которое по-прежнему значительно ограничивает дееспособность. Кроме того, некоторые пациенты, называемые в данном документе пациентами с устойчивой к терапии мигренью, не смогут успешно справиться со своими приступами мигрени и будут страдать от мигреней, которые устойчивы к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии. Как определено в данном документе, устойчивыми к терапии пациентами с мигренью будут те, которые продолжают страдать от 3 или большего количества дней мигрени в месяц, несмотря на предшествующие две или большее количество схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии. Как применяется в данном документе, предшествующие две или большее количество схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии означают предшествующие неудовлетворительные попытки лечения с помощью схем лечения в виде монотерапии или двойной терапии, например триптанами, эрготаминами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), наркотическими анальгетиками и кофеином, или одним или двумя такими агентами в комбинации. Устойчивые к терапии пациенты еще не смогли полностью освободиться от рецидивирующей мигрени и, таким образом, имеется критическая неудовлетворенная потребность. Неспособность этих устойчивых к

терапии пациентов с мигренью достичь адекватного освобождения от множества предшествующих схем лечения демонстрирует, что их заболевание особенно трудно поддается лечению, и эффективность в этой популяции представляет собой неожиданный и превосходящий результат.

Ласмидитан (COL 144, LY 573144, идентификационный номер CAS 439239-90-4), используемый в комбинациях согласно данному изобретению, может быть химически описан как 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метил-пиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид и может быть структурно представлен как соединение (I)



(I)

Как применяется в данном документе, соединение I включает в себя его фармацевтически приемлемые соли, включая, но не ограничиваясь лишь этими: 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид моногидрохлоридная соль и 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид полусукцинатная соль. Способы приготовления ласмидитана и его солей, а также некоторых его готовых форм и доз готовой формы известны специалисту в данной области техники и описаны в WO 03/084949 и WO 2011/123654.

Галканезумаб (LY 2951742, идентификационный номер CAS 1578199-75-3), используемый в комбинациях согласно данному изобретению, может быть описан как моноклональное антитело, нацеленное на кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP). Монаотерапия галканезумабом разрабатывается для лечения мигрени и кластерной головной боли (смотрите, например, *New players in the preventive treatment of migraine*, Mitsikostas, Dimos D.; Rapoport, Alan M., *BMC Medicine* (2015), 13, 279/1-279/7, и *Translational pharmacodynamics of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody LY2951742 in a capsaicin-induced dermal blood flow model*, Vermeersch, S., et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2015), 354(3), 350-357). Способы получения галканезумаба известны специалисту в данной области техники и описаны в WO 2011/156324. Другие антагонисты CGRP, полезные в комбинациях согласно данному изобретению и известные специалисту в данной области техники, включают в себя эптинесумаб (ALD403), фреманезумаб (TEV-48125), эренумаб (AMG334), уброгепант (MK-1602), MK-8031, олцегепант или римегепант (BHV-3000; BMS-927711) (смотрите, 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). Антагонисты CGRP, используемые в комбинациях согласно данному изобретению и известные специалисту в данной области техники, включают в себя антагонисты-малые молекулы и антагонисты-моноклональные антитела, нацеленные на сам CGRP или его рецепторы. Способы получения других антагонистов CGRP известны специалисту в данной области техники.

Существует потребность в большем количестве терапий и различных терапиях, которые могут оказаться эффективными в лечение мигрени, в частности в лечение мигрени, недостаточно контролируемой с помощью только терапии ласмидитаном или антагонистом CGRP, и остается критическая потребность в лечении устойчивой к терапии мигрени, которую определяют в данном документе как мигрень, устойчивую к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии.

В данном документе предложены новые способы применения комбинаций ласмидитана и антагониста кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), например комбинации ласмидитана и галканезумаба, для лечения мигрени и устойчивой к терапии мигрени. Считается, что комбинация ласмидитана и галканезумаба для лечения мигрени будет превосходить любую монотерапию, благодаря комбинированному действию на путь CGRP в комбинации с дополнительным действием ласмидитана для глутаматного сигналинга. Считается, что комбинация этих фармакологических свойств даст превосходящую эффективность для лечения мигрени у пациентов, которые страдают от устойчивой к терапии мигрени.

Соответственно, согласно данному изобретению предложен ласмидитан для применения в одно-временной, раздельной или последовательной комбинации с антагонистом кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), например галканезумабом, в лечении мигрени, в частности в лечение мигрени, недостаточно контролируемой только терапией ласмидитаном или антагонистом CGRP, и для лечения устойчивой к терапии мигрени у пациента. Более конкретно, пациентом, страдающим от мигрени, является тот, кто страдает от мигреней, которые недостаточно контролируются только терапией ласмидитаном или антагонистом CGRP. Более конкретно, пациентом, страдающим от мигрени, является тот, кто страдает от устойчивой к терапии мигрени, которая определена в данном документе как мигрень, устойчивая к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии.

Комбинации ласмидитана и антагониста кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), например, комбинация ласмидитана и галканезумаба, и способы применения комбинаций для лечения мигрени, в частности мигрени, недостаточно контролируемой только терапией ласмидитаном или антагонистом



дение пациенту дозы 50 мг ласмидитана, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя, при этом указанную композицию вводят один или два раза в сутки.

Данное изобретение относится к способу лечения мигрени у нуждающегося в этом пациента, включающему в себя пероральное введение пациенту дозы 100 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя. Данное изобретение относится к способу лечения мигрени у нуждающегося в этом пациента, включающему в себя пероральное введение пациенту дозы 100 мг ласмидитана, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя, при этом указанную композицию вводят один или два раза в сутки.

Данное изобретение относится к способу лечения мигрени у нуждающегося в этом пациента, включающему в себя пероральное введение пациенту дозы 200 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя. Данное изобретение относится к способу лечения мигрени у нуждающегося в этом пациента, включающему в себя пероральное введение пациенту дозы 200 мг ласмидитана, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя, при этом указанную композицию вводят один или два раза в сутки.

Данное изобретение относится к способу лечения мигрени у нуждающегося в этом пациента, включающему в себя трансбуккальное, сублингвальное, назальное/интраназальное, трансдермальное, подкожное, инъекционное, внутривенное или внутримышечное введение пациенту дозы 50-400 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя.

Данное изобретение относится к способу лечения мигрени у нуждающегося в этом пациента, включающему в себя трансбуккальное, сублингвальное, назальное/интраназальное, трансдермальное, подкожное, инъекционное, внутривенное или внутримышечное введение пациенту дозы 50-400 мг ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя, при этом указанную композицию вводят один, два или три раза в сутки.

Данное изобретение относится к способу комбинированного лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, включающему в себя введение пациенту дозы 120 мг галканезумаба. Данное изобретение относится к способу комбинированного лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, включающему в себя введение пациенту дозы 240 мг галканезумаба. Данное изобретение относится к способу комбинированного лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, включающему в себя введение пациенту дозы 300 мг галканезумаба. Данное изобретение относится к способу комбинированного лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, включающему в себя введение пациенту дозы 360 мг галканезумаба. Предпочтительно дозу галканезумаба вводят с недельными, полумесячными, месячными или ежеквартальными интервалами. Более предпочтительно введение галканезумаба проводится ежемесячно. Данное изобретение относится к способу комбинированного лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, включающему в себя введение пациенту начальной ударной дозы 240 мг галканезумаба, с последующей ежемесячной поддерживающей дозой 120 мг галканезумаба. Данное изобретение относится к комбинированному способу лечения эпизодической мигрени у пациента, включающему в себя введение ежемесячной подкожной дозы 120 мг галканезумаба. Как применяется в данном документе, комбинированные способы лечения с введением галканезумаба осуществляются по схемам, приведенным выше.

Другой аспект данного изобретения относится к применению ласмидитана в комбинации с галканезумабом, в качестве лекарственного средства, и, в частности, лекарственного средства, адаптированного для лечения мигрени у людей.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ применения ласмидитана в одновременном, раздельном или последовательном комбинировании с антагонистом кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), в лечении мигрени у пациента.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ применения ласмидитана в одновременном, раздельном или последовательном комбинировании с галканезумабом, в лечении мигрени у пациента.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ применения ласмидитана в одновременном, раздельном или последовательном комбинировании с антагонистом кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), в лечении у пациента мигрени, недостаточно контролируемой с помощью лечения только ласмидитаном или антагонистом CGRP.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ применения ласмидитана в одновременном, раздельном или последовательном комбинировании с галканезумабом, в лечении у пациента мигрени, недостаточно контролируемой с помощью лечения только ласмидитаном или галканезумабом.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ применения ласмидитана в одновременном, раздельном или последовательном комбинировании с антагонистом





50 мг один раз в сутки.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ применения ласмидитана в одновременном, раздельном или последовательном комбинировании с галканезумабом, в лечении у пациента головной боли, выбранной из группы, состоящей из эпизодической головной боли, хронической головной боли, хронической кластерной головной боли или эпизодической кластерной головной боли, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 100 мг один раз в сутки.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ применения ласмидитана в одновременном, раздельном или последовательном комбинировании с галканезумабом, в лечении у пациента головной боли, выбранной из группы, состоящей из эпизодической головной боли, хронической головной боли, хронической кластерной головной боли или эпизодической кластерной головной боли, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 200 мг один раз в сутки.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ лечения мигрени у пациента, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одновременно, раздельно или последовательно, эффективного количества ласмидитана в комбинации с эффективным количеством антагониста кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP).

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ лечения мигрени у пациента, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одновременно, раздельно или последовательно, эффективного количества ласмидитана в комбинации с эффективным количеством галканезумаба.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ лечения мигрени у пациента, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одновременно, раздельно или последовательно, эффективного количества ласмидитана в комбинации с эффективным количеством антагониста кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), при этом мигрень пациента была недостаточно контролируемой с помощью лечения только ласмидитаном или антагонистом CGRP.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ лечения мигрени у пациента, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одновременно, раздельно или последовательно, эффективного количества ласмидитана в комбинации с эффективным количеством антагониста кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), при этом мигрень пациента была недостаточно контролируемой с помощью лечения только ласмидитаном или галканезумабом.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ лечения мигрени у пациента, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одновременно, раздельно или последовательно, эффективного количества ласмидитана в комбинации с эффективным количеством антагониста кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), причем пациент страдает от устойчивой к терапии мигрени, при этом мигрени пациентов были устойчивыми к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ лечения мигрени у пациента, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, одновременно, раздельно или последовательно, эффективного количества ласмидитана в комбинации с эффективным количеством галканезумаба, причем пациент страдает от устойчивой к терапии мигрени, при этом мигрени пациентов были устойчивыми к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии. Как описано ниже, предшествующие способы лечения представляют собой "один из вариантов осуществления, указанных выше".

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ любого из вариантов осуществления, указанного выше, при этом галканезумаб вводят в виде начальной ударной дозы 240 мг, с последующей ежемесячной поддерживающей дозой 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 50 мг один или два раза в сутки.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ любого из вариантов осуществления, указанного выше, при этом галканезумаб вводят в виде начальной ударной дозы 240 мг, с последующей ежемесячной поддерживающей дозой 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 100 мг один или два раза в сутки.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ любого из вариантов осуществления, указанного выше, при этом галканезумаб вводят в виде начальной ударной дозы 240 мг, с последующей ежемесячной поддерживающей дозой 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 200 мг один или два раза в сутки.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ любого из вариантов осуществления, указанного выше, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 50 мг один или два раза в сутки.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ любого из вариантов осуществления, указанного выше, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120

мг, и ласмидитан вводят в дозе 100 мг один или два раза в сутки.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ любого из вариантов осуществления, указанного выше, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 200 мг один или два раза в сутки.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ любого из вариантов осуществления, указанного выше, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 50 мг один раз в сутки.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ любого из вариантов осуществления, указанного выше, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 100 мг один раз в сутки.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ любого из вариантов осуществления, указанного выше, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 200 мг один раз в сутки.

Предшествующие виды лечения мигрени могут оставлять значительное количество пациентов без адекватного лечения. Например, вплоть до 40% приступов мигрени примерно 30% пациентов не реагируют на конкретный триптан из-за неоптимальной эффективности или проблем переносимости (смотрите Dodick D.W. Headache. 2005;45:156-162, и Tepper D.E. Headache. 2013(53)577-578). Из-за своих сосудосуживающих эффектов эти лекарства могут иметь противопоказания, предупреждения и меры предосторожности для пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и заболеваниями (смотрите Alwhaibi M., et al. Pain Res Treat. 2016; 2016:8538101, и Gilmore B., Michael M. Am Fam Physician. 2011(83)271-280). Кроме того, предшествующие терапии часто ограничены возникновением головных болей, вызванных чрезмерным приемом медикаментов в начале мигрени, когда у пациентов может быть ограниченным количество попыток лечения, которые они могут использовать в конкретный период времени, чтобы избежать возникновения головной боли, вызванной чрезмерным употреблением медикаментов в начале мигрени (смотрите, например, Diener, H.C. et al., Chronic Headache Due to Overuse of Analgesics and Anti-Migraine Agents. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 365-70). Таким образом, при предшествующей монотерапии или двойной терапии мигрени значительная часть пациентов может не достичь ослабления головной боли и/или избавления от боли в ответ на лечение. Кроме того, некоторые пациенты, называемые в данном документе пациентами с устойчивой к терапии мигренью, не смогут успешно справиться со своими приступами мигрени и будут страдать от мигреней, которые устойчивы к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии. Как определено в данном документе, устойчивыми к терапии пациентами с мигренью будут те, которые продолжают страдать от 3 или большего количества дней мигрени в месяц, несмотря на предшествующие две или большее количество схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии. Как применяется в данном документе, предшествующие две или большее количество схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии означают предшествующие неудовлетворительные попытки лечения с помощью схем лечения в виде монотерапии или двойной терапии, например триптанами, эрготаминами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ненаркотическими анальгетиками, препаратами для лечения артериального давления, противосудорожными препаратами, антидепрессантами, антагонистами серотонина, онаботулиновым токсином, и кофеином, либо по отдельности, либо двумя такими агентами в комбинации. Кроме того, часть пациентов не способна успешно справиться с приступами мигрени с помощью либо галканезумаба, либо ласмидитана, по отдельности.

Эти пациенты с недостаточно контролируемой мигренью могут иметь количество дней мигрени в месяц, которое по-прежнему значительно ограничивает дееспособность. Неудовлетворительная попытка лечения представляет собой ту, при которой пациент приходит к выводу о том, что его симптомы не были ослаблены до такой степени, чтобы избежать недееспособности. Меры недееспособности для мигрени хорошо известны специалисту в данной области техники, например Оценка недееспособности вследствие мигрени, в которой общий балл  $\geq 11$  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, представляет собой предотвращение недееспособности. Предпочтительно комбинированные способы согласно данному изобретению обеспечивают облегчение недееспособности вследствие мигрени, так что пациенты сообщают, что общий балл согласно Оценке недееспособности 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, будет демонстрировать отсутствие недееспособности.

Предпочтительно комбинированные способы согласно данному изобретению обеспечивают облегчение недееспособности вследствие мигрени, так что после введения ласмидитана пациент с мигренью не имеет значительной клинической недееспособности, при этом пациент не сообщает о полной недееспособности, потребности в постельном режиме, или о заметном нарушении повседневной деятельности. Более предпочтительно комбинированные способы согласно данному изобретению обеспечивают облег-

чение недееспособности вследствие мигрени, так что после введения ласмидитана пациент с мигренью не имеет умеренного нарушения деятельности. Более предпочтительно комбинированные способы согласно данному изобретению обеспечивают облегчение недееспособности вследствие мигрени, так что после введения ласмидитана пациент с мигренью полностью дееспособен. Предпочтительно пациенты, которых лечат комбинацией способов, предложенных в данном документе, избегают возникновения головных болей, вызванных чрезмерным приемом медикаментов в начале мигрени.

Облегчение симптомов, такое как облегчение головной боли, или облегчение у пациента наиболее неприятного симптома, может, например, быть определено как эффективность согласно протоколам клинических исследований, приведенных в данном документе. Предпочтительно комбинированные способы согласно данному изобретению обеспечивают облегчение головной боли и/или облегчение наиболее неприятного симптома у пациента. Облегчение головной боли, как применяется в данном документе, оценивают по уменьшению интенсивности боли от умеренной или сильной, по отношению к исходной, до легкой или отсутствующей, или по уменьшению интенсивности боли от легкой, по отношению к исходной, до отсутствующей через 2 ч после приема дозы. Отсутствующая головная боль, как применяется в данном документе, представляет собой уменьшение интенсивности боли от легкой, средней или сильной, по отношению к исходной, до отсутствующей в указанное время оценки. Наиболее неприятный симптом (ННС) определяется участниками в начале приступа мигрени, до приема дозы, из ассоциированных симптомов в виде тошноты, фонофобии и фотофобии. Отсутствие наиболее неприятного симптома, как применяется в данном документе, относится к сообщаемому пациентом исходу, когда у него отсутствовал связанный с мигренью ННС через 2 ч после приема дозы, причем ННС определяют, как ассоциированный симптом, присутствующий и опознанный как ННС до приема дозы.

Как применяется в данном документе, устойчивая мигрень включает в себя, но не ограничивается лишь этими: устойчивую хроническую мигрень и/или устойчивую эпизодическую мигрень. Способы определения пациентов с устойчивой мигренью известны специалисту в данной области техники. Например, опытный специалист распознает устойчивую хроническую мигрень, как показано в предложенных критериях для этой патологии, предоставленных Европейской федерацией головной боли (ЕФГБ) (смотрите Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition). ЕФГБ рекомендует, чтобы устойчивую 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 лекарств; В) профилактические препараты от мигрени в адекватных дозировках, применяемые по меньшей мере 3 месяца каждый; С) противопоказания к применению профилактического препарата или отсутствие эффекта от такого препарата по меньшей мере с тремя препаратами 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), трициклики (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 D) адекватное лечение психических или других сопутствующих заболеваний многопрофильной командой, если доступна такая возможность.

Считается, что комбинированные способы лечения согласно данному изобретению обеспечивают улучшенное лечение мигрени, в том числе у пациентов с ее недостаточным контролем с помощью лечения только ласмидитаном или галканезумабом, и/или у пациентов, которые страдают от устойчивой к терапии мигрени, при этом мигрени пациентов были устойчивыми к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии и, дополнительно, они обеспечивают особенно выгодную комбинацию фармакологических преимуществ, включающих в себя быстрое (в частности, пределах 2 ч, предпочтительно в пределах 1 ч и более предпочтительно в пределах 30 мин после введения ласмидитана), безопасное и эффективное уменьшение интенсивности и/или устранение головной боли, и в то же время они обеспечивают клинически приемлемый уровень побочных эффектов, таких как головокружение, парестезия и сонливость. Комбинированные способы лечения согласно данному изобретению могут обеспечить эти преимущества отчасти потому, что позволяют пациенту с мигренью адекватно лечить свои случаи мигрени с помощью более низкой дозы ласмидитана, например, 100 или 50 мг, и более предпочтительно делать это с помощью одной дозы в сутки, тем самым избегая необходимости второй дозы за сутки. В этом отношении, способы комбинированного лечения согласно данному изобретению обеспечивают пациентам с мигренью значительное уменьшение, и/или более предпочтительно освобождение от серьезных симптомов мигрени и недееспособности. В другом отношении, способы комбинированного лечения согласно данному изобретению обеспечивают пациентам с мигренью значительное уменьшение и более предпочтительно освобождение от серьезных симптомов мигрени и недееспособности, в течение продолжительного периода времени, например, 24 ч после введения ласмидитана или предпочтительно 48 ч после введения ласмидитана.

Как применяется в данном документе, термин "комбинированная терапия" или "в комбинации" включает в себя введение ласмидитана и антагониста CGRP как часть конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения положительного эффекта от совместного действия этих терапевтических агентов. Полезный эффект комбинации включает в себя, но не ограничивается лишь этими: фармакокинетическое и/или фармакодинамическое совместное действие, возникающее в результате комбинирования терапевтических агентов. Введение этих терапевтических агентов в комбинации обычно осуществляют в течение определенного периода времени (обычно минуты, часы, дни или недели в зависимости от выбранной комбинации). Комбинированная терапия предназначена для охвата последовательного введения указанных терапевтических агентов, то есть когда каждый терапевтический агент вводят в разное время, и также введения этих терапевтических агентов практически одновременно. Введение может быть осуществлено, например, путем введения субъекту одной дозы пероральной готовой формы, содержащей фиксированное соотношение каждого терапевтического агента, или нескольких одиночных доз пероральной готовой формы каждого из терапевтических агентов, или путем введения дозы пероральной готовой формы ласмидитана и дозы инъекционной готовой формы галканезумаба. Последовательное или практически одновременное введение каждого терапевтического агента может осуществляться любым подходящим путем, включая, но не ограничиваясь этим, пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямое всасывание через ткани слизистой оболочки. Терапевтические агенты могут быть введены одним и тем же путем, или разными путями. Например, первый терапевтический агент выбранной комбинации может вводиться внутримышечной или внутривенной инъекцией, тогда как другой терапевтический агент комбинации может вводиться перорально. В альтернативном варианте, например, когда это применимо, все терапевтические агенты могут быть введены перорально, или все терапевтические агенты могут быть введены внутривенной инъекцией. Последовательность введения терапевтических агентов не является ограничивающе критичной.

Как применяется в данном документе, термин "один раз в сутки" означает, что ласмидитан вводят один раз за 24-часовой период или один раз в календарный день. Как применяется в данном документе, термин "один раз в сутки" означает, что ласмидитан вводят один раз за 24-часовой период или один раз в течение календарного дня для предотвращения или лечения приступа мигрени. Как применяется в данном документе, термин "один раз в сутки" означает, что ласмидитан вводят один раз за 24-часовой период или один раз в календарный день для лечения приступа мигрени, и такое лечение может происходить в течение двух или большего количества дней подряд.

Как применяется в данном документе, термин "ежемесячно" означает, что галканезумаб вводят один раз за 30-дневный период или один раз в течение календарного месяца. Как применяется в данном документе, термин "ежемесячно" означает, что галканезумаб вводят один раз за 30-дневный период или один раз в календарный месяц, и сроки введения в этот период могут варьироваться. Предпочтительно как применяется в данном документе, "ежемесячно" означает, что галканезумаб вводят один раз за 30-дневный период или один раз в календарный месяц, и вводят в один или примерно один и тот же календарный день каждый месяц, чтобы обеспечить регулярный интервал введения.

Как описано в данном документе, ласмидитан вводят в комбинации с антагонистом CGRP, таким как галканезумаб, для прерывания мигрени. В одном варианте осуществления, и ласмидитан, и антагонист CGRP вводят для устранения эпизодической мигрени. В другом варианте осуществления, антагонист CGRP, такой как галканезумаб, вводят для профилактики, а ласмидитан вводят для облегчения прорывной боли от эпизодической мигрени. Согласно данному изобретению также предложен способ лечения патологии, связанной с повышенными уровнями CGRP, предпочтительно головных болей и/или мигрени, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинации ласмидитана и антагониста CGRP, такого как галканезумаб, согласно данному изобретению. Некоторые варианты осуществления согласно данному изобретению обеспечивают способ лечения мигрени, эпизодической головной боли, хронической головной боли, хронических кластерных головных болей и/или эпизодических кластерных головных болей, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинации ласмидитана и антагониста CGRP, такого как галканезумаб.

В тех случаях, когда нарушения, которые можно лечить с помощью комбинаций согласно 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 нарушений, описанных в данном документе. Кроме того, Международная классификация болезней, десятая редакция (ICD-10), предоставляет классификацию для многих нарушений, описанных в данном документе. Специалист в данной области техники поймет, что существуют альтернативные номенклатуры, нозологии и системы классификации для нарушений, 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 или без ранних симптомов (1.1 и 1.2), как определено Международной классификацией нарушений с головными болями 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).

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 согласно изобретению). Специалистам в данной области техники будет понятно, что термины "фармацевтическая готовая форма" и "фармацевтическая композиция", как правило, являются взаимозаменяемыми, и они так используются для целей данной заявки.

Кроме того, соединения согласно данному изобретению, например соли этих соединений, могут существовать либо в гидратированной, либо в негидратированной (безводной) форме. Неограничивающие примеры гидратов включают в себя моногидраты, дигидраты и т.д. Когда соединения согласно 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 согласно данному изобретению формируют фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли с широким спектром органических и неорганических кислот, и включают в себя физиологически приемлемые соли, которые часто используются в фармацевтической химии. Такие соли также являются вариантами осуществления данного изобретения. "Фармацевтически приемлемая (кислотная) аддитивная соль" формируется 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" означает количество ласмидитана, способного активировать рецепторы 5-HT<sub>1F</sub>, или количество антагониста CGRP, способного ингибировать действие CGRP. В предпочтительном варианте осуществления, "эффективное количество" означает количество ласмидитана и количество антагониста CGRP, способного устранить у пациента боли через 2 ч после лечения головной боли ласмидитаном.

Термин "лечить" или "лечение", используемый в данном документе, означает лечение уже существующего болезненного состояния или патологии, например мигрени или головной боли у пациента или субъекта. Лечение может также включать в себя ингибирование, то есть прекращение дальнейшего развития болезненного состояния или патологии, и облегчение или улучшение, то есть регрессию болезненного состояния или патологии, например мигрени. Термин "предотвращать" или "предотвращение", как используется в данном документе, означает полное или почти полное предотвращение возникновения болезненного состояния или патологии у пациента или субъекта, особенно когда пациент или субъект предрасположен к такому или имеет риск возникновения болезненного состояния или патологии, например мигрени.

Во всем описании, где композиции описаны как имеющие, включающие в себя 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 в себя или содержащие конкретные этапы процесса, процессы также состоят по существу из или состоят из перечисленных этапов обработки. Дополнительно, следует понимать, что порядок этапов или порядок выполнения определенных действий не имеет значения до тех пор, пока изобретение остается рабочим. Кроме того, два или большее количество этапов или действий могут быть выполнены одновременно.

Специалист в области приготовления готовых форм может легко выбрать подходящую форму и способ введения в зависимости от конкретных характеристик выбранного соединения, нарушения или патологии, подлежащей лечению, стадии нарушения или патологии, и других соответствующих обстоятельств (смотрите, 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 одной и той же готовой форме, где это уместно, или, в альтернативном варианте, они могут быть приготовлены отдельно.

В отдельной готовой форме ласмидитан обычно смешивают с наполнителем, разбавляют наполнителем или заключают в такой носитель, который может быть в форме капсулы, саше, упакован в бумагу или другой контейнер. Антагонист CGRP соответственно готовят отдельно. Когда наполнитель служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует в качестве носителя, переносчика или среды для активного ингредиента. Таким образом, готовые формы могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, на-

пример, вплоть до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, гелей, суппозиторий, стерильных растворов для инъекций, и стерильных упакованных порошков. Некоторые примеры подходящих наполнителей включают в себя лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Готовые формы 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 согласно данному изобретению могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

Пример клинических исследований.

Следующие схемы клинических исследований дополнительно иллюстрируют изобретение, но их не следует истолковывать как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом. Ниже приводятся примеры исследований ласмидитана в комбинации с галканезумабом при лечении мигрени. Специалисту в данной области техники будет понятно, что похожие исследования могут проводиться с пациентами, которые не смогли успешно справиться с приступами мигрени с помощью только либо ласмидитана, либо галканезумаба. Специалистам в данной области техники будет понятно, что подобные исследования могут проводиться с пациентами, называемыми в данном документе пациентами с устойчивой к терапии мигренью, у которых наблюдаются приступы мигрени, которые устойчивы к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной 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 устойчивыми 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 устойчивой к терапии мигренью, у которых приступы мигрени являются устойчивыми к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной 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 и галканезумаба, представленные в данном документе. Способы оценки лечения мигрени включают в себя результаты, сообщаемые пациентами (PCP), такие как показатели качества жизни (ПКЖ), включая, например, мигрень-ограниченное качество жизни, версия 2.1 (MSQ v2.1), оценку влияния головной боли-6 (HIT-6), шкалу оценки недееспособности вследствие мигрени (MIDAS), опросник по мигрень-ограниченному качеству жизни (MSQoL). Кроме того, для записей приступов головной боли и других симптомов мигрени может быть использован ежедневник ePRO. На основании данных дневника, с использованием автоматизированного алгоритма, дни можно классифицировать как Дни головной боли вследствие мигрени (ДГБВМ) (включая возможные ДГБВМ). Возможная мигрень определяется как головная боль с ранними симптомами или без них, и продолжается >30 мин, но при этом отсутствует один из признаков мигрени по критерию бета ICHD-3. Ежемесячное количество ДГБВМ с использованием лекарств от эпизодической мигрени может быть получено через дневник ePRO, а оценивания PGI-S, MSQ и MIDAS выполняют по ходу исследования при каждом ежемесячном посещении для оценки PGI-S и MSQ, а также на 3 и 6 месяцы для MIDAS с использованием счетного прибора. Может быть подготовлен план исследования для сравнения эффективности каждой комбинации схемы дозирования с плацебо, или лечением только галканезумабом, или лечением только ласмидитаном, по совокупному среднему изменению, по сравнению с исходным уровнем, количества дней головных болей вследствие мигрени (ДГБВМ) 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 исходным уровнем, ежемесячных ДГБВМ в течение фазы двойного слепого лечения, среднее изменение, по сравнению с исходным уровнем, бала Области ограничения повседневной активности (R-FR) согласно Опроснику по мигрень-ограниченному качеству жизни версии 2.1 (MSQ v2.1), среднее изменение, по сравнению с базовым уровнем, в Общей оценке пациентом тяжести заболевания (PGI-S) (среднее значение по выбранным месяцам), и/или показатель результата лечения для совокупного бала Оценки недееспособности вследствие мигрени (MIDAS). Эти и другие оценки лечения мигрени хорошо известны специалисту в данной области техники.

Купирование мигрени с помощью ласмидитана с и без антагониста CGRP, такого как галканезумаб, путем внутривенного введения.

Чтобы продемонстрировать эффективность комбинации ласмидитана и галканезумаба, следующее

исследование проводили один раз, как написано ниже, и один раз, когда пациентам, на которых проводилась оценка, вводили начальную ударную дозу 240 мг галканезумаба, а затем ежемесячную поддерживающую дозу 120 мг галканезумаба. Группы лечения в исследовании могут включать в себя группы с стандартными дозами ласмидитана 50, 100 или 200 мг для перорального введения.

В многоцентровом, плацебо-контролируемом, двойном слепом, групповом заранее не заданном, с назначением адаптивного лечения, проверкой концепции и нахождением дозы исследования, 130 пациентов лечили в стационаре во время приступа мигрени. Пациентов распределяли на внутривенную дозу ласмидитана или плацебо в небольшие группы. Начальная доза составляла 2,5 мг. Последующие дозы корректировали в сторону повышения или понижения, согласно безопасности и эффективности, наблюдаемых в предыдущей группе. Первичным критерием оценки является ответ в отношении головной боли, определяемый как улучшение от умеренной или сильной головной боли, по отношению к исходной, до легкой или отсутствующей головной боли через 2 ч после введения дозы. Исследование предназначено для изучения общей зависимости доза-ответ, но не способно дифференцировать различные дозы от плацебо, или обнаружить различия в эффектах для других симптомов мигрени.

Сорок два пациента получали плацебо, а 88 получали ласмидитан в дозах от 2,5 до 45 мг. За пациентами наблюдали в клинике в течение 4 ч после лечения и использовали дневник для записи симптомов и побочных эффектов в течение вплоть до 24 ч. Исследование прекращали, когда доза доходила до заранее определенных критериев прекращения эффективности. Пациентов, проходивших лечение в группах доз 10, 20, 30 и 45 мг ласмидитана, оценивали в течение 2 ч на ответ в отношении головной боли по сравнению с группой плацебо. Общую оценку пациентом через 2 ч и отсутствие необходимости в резервных лекарствах также оценивали на предмет статистически значимых линейных корреляций с дозой. Оценивали эффективность ласмидитана в комбинации с одновременным лечением галканезумабом в купировании мигрени при внутривенном введении ласмидитана в дозах от 2,5 до 45 мг.

#### Способы.

Исследование может проводиться в нескольких центрах и в соответствии с Хельсинкской декларацией и международными стандартами Надлежащей клинической практики. До запуска требуется одобрение соответствующих регуляторных органов и независимых комитетов по этике. Все субъекты ограничены теми, которые предоставляют письменное информированное согласие.

#### Схема исследования.

Для исследования используется проспективная, рандомизированная, двойная слепая, плацебо-контролируемая схема, с не заданной заранее группой, с адаптивным назначением лечения (Olesen J. et al., *N Engl J Med* 2004; 350: 1104-10; Hall D.B. et al., *Contemporary Clinical Trials* 2005; 26: 349-63). Пациентам назначают уровень дозы ласмидитана в малых группах, причем первые 20 групп состоят из 6 пациентов (4 получают ласмидитан и 2 плацебо), а остальные группы состоят из 5 пациентов (4 ласмидитан и 1 плацебо). Первой группе назначают уровень дозы 2,5 мг. Доза, используемая в последующих группах, зависит от ответа в отношении головной боли (умеренная или сильная головная боль, уменьшенная до легкой или отсутствующей через 2 ч), предыдущей группы: если есть ответ у 2 или меньшего количества из 4 пациентов, получающих действенное лечение, дозу увеличивают, а если есть ответ у 3 или большего количества из 4 пациентов, получающих действенное лечение, дозу уменьшают. Правила корректировки дозы выбираются для определения доз ласмидитана с эффективностью, аналогичной или лучшей, чем при пероральном приеме триптана. Эта последовательность увеличения или уменьшения дозы будет изменена, если 2 или большее количество пациентов, получавших действенное лечение, в любой группе, будут иметь тяжелые не серьезные побочные эффекты, и в этом случае дозу будут уменьшать для следующей группы независимо от частоты ответа. Возникновение серьезного побочного эффекта, связанного с приемом лекарств, приведет к автоматическому приостановлению рандомизации в ожидании проверки безопасности. Минимально допустимая доза ласмидитана составляет 1 мг, а максимальная - 60 мг.

Процесс корректировки дозы с ее повышением и понижением прекращают после выбора эффективной дозы, когда соблюдены следующие критерии: по меньшей мере 5 блоков пациентов прошли лечение этой дозой, и по меньшей мере для 4 блоков правило принятия требовало уменьшение дозы. В альтернативном варианте, процесс выбора дозы может быть прекращен без выбора эффективной дозы, если 5 последовательных блоков пациентов лечили максимальной дозой с правилами повышения, требующими увеличения дозы каждый раз.

#### Скрининг и отбор пациентов.

Первоначально пациенты проходят скрининг на пригодность при амбулаторном посещении вне приступа мигрени, и им предлагается вернуться в клинику для лечения исследуемым препаратом нового, умеренного или тяжелого приступа мигрени в течение 4 ч с его начала. По возвращении в клинику подтверждается право на участие в исследовании, и пациента рандомизируют. Пациенты имеют право на участие в исследовании, если им от 18 до 65 лет, и они имеют в анамнезе по меньшей мере 1 год мигрени с ранними симптомами или без них, удовлетворяющей диагностический критерий IHS 1.1 и 1.2.1 (2004), с началом проявления мигрени до 50-летнего возраста (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders* (second edition). Cephalalgia

2004; 24; Suppl 1:1-160). Пациенты должны иметь от 1 до 8 приступов мигрени в месяц и не использовать профилактические лекарства от мигрени. У пациентов хорошее общее состояние здоровья и у них нет признаков сосудистых заболеваний или гипертонии. Исключают пациентов с предшествующей непереносимостью триптанов. Исключают беременных или кормящих женщин, как и женщины с детородным потенциалом, которые не используют высоконадежную форму контрацепции.

#### Процедуры исследования.

По возвращении пациента в клинику, фармацевт или другой исследовательский персонал получают из онлайн-рандомизирующей системы независимые от исследователя инструкции по разведению исследуемого лекарства и готовят исследуемое лекарство для инфузии. И исследователь, и фармацевт не имеют информации о назначении лекарства или плацебо, и только фармацевт знает о разведении. Все пациенты получают 60 мл внутривенной инфузии в течение 20 мин. Данные об эффективности и безопасности до и после введения исследуемого лекарства немедленно вводятся в электронную систему сбора данных, что позволяет использовать данные по ответу в отношении головной боли для управления назначением доз для последующих групп.

После завершения оценивания в исходной точке, ласмидитан или плацебо вводят внутривенно в течение 20 мин, и наблюдают за пациентом следя за безопасностью и эффективностью в течение по меньшей мере 4 ч. Данные вводят одновременно в онлайн-систему электронного сбора данных. Пациентов выписывают из клиники через 4 ч и продолжают регистрировать симптомы мигрени и побочные эффекты в течение до 24 ч, используя ежедневник.

#### Оценка симптомов.

Оценивают ряд различных симптомов. Силу головной боли измеряют по 4-балльной шкале: 0 = отсутствие боли, 1 = легкая боль, 2 = умеренная боль, 3 = сильная боль. Сопутствующие симптомы (тошнота, рвота, фотофобия, фонофобия) регистрируются как присутствующие или отсутствующие. Недееспособность документируется по 4-балльной шкале: 0 = дееспособность, 1 = легкая недееспособность, 2 = умеренная недееспособность, 3 = тяжелая недееспособность. Собирают данные по Общей оценке пациентом согласно 7-балльной шкале: 1 = очень намного лучше, 2 = намного лучше, 3 = немного лучше, 4 = без изменений, 5 = немного хуже, 6 = намного хуже, 7 = очень намного хуже.

Основным показателем эффективности является ответ в отношении головной боли, определяемый как уменьшение интенсивности головной боли от средней или сильной, по отношению к исходной, до легкой или отсутствующей головной боли через 2 ч после начала инфузии исследуемого лекарства (HIS Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for Controlled Trials in Migraine: second edition, Cephalalgia 2000; 20: 765-786). Вторичными показателями эффективности являются: частота ответа по отношению к головной боли через 10, 20, 40, 60, 90, 180 и 240 мин после начала инфузии исследуемого лекарства; частота освобождения от головной боли (уменьшение от умеренной или сильной головной боли, по отношению к исходной, до отсутствия головной боли) через 10, 20, 40, 60, 90, 120, 180 и 240 мин после начала введения исследуемого лекарства; частота долгосрочного ответа, определяемого как умеренная или сильная головная боль, по отношению к исходной, которая стала легкой или отсутствовала через 2 ч после начала приема исследуемого лекарства, и которая не повторялась (становилась средней или тяжелой) в течение 24 ч после начала приема исследуемого лекарства; частота долгосрочного освобождения от боли, определяемого как умеренная или сильная головная боль, по отношению к исходной, которая отсутствовала через 2 ч после начала приема исследуемого лекарства, и которая не повторялась (становилась средней или тяжелой) в течение 24 ч после начала приема исследуемого лекарства; наличие тошноты, рвоты, фотофобии и фонофобии, и категории клинической недееспособности на протяжении всего курса обучения; доля пациентов, принимавших резервное лекарство через 2-24 ч после начала приема исследуемого лекарства, и Общая оценка пациентом через 2 ч после начала приема исследуемого лекарства.

#### Статистические способы.

Выбирали целевой размер выборки самое большее 160 пациентов, по меньшей мере с 20 пациентами, получавшими эффективный уровень дозы, и по меньшей мере 10 пациентами, получавшими плацебо, для получения соответствующих ориентировочных данных, по которым можно выбрать диапазон доз для дополнительной оценки. Статистические свойства критериев для проверки гипотезы, чтобы сравнить один или большее количество уровней доз с плацебо, когда дозы распределяли, используя схему назначения адаптивного лечения с заранее не заданными группами, были не известны. Поэтому формальные статистические критерии не использовали для объявления того, что исследование "положительное" или "отрицательное", и исследование не имеет силы быть статистически значимым. Кроме того, размер выборки не поддерживает статистические заключения.

В конце исследования частоты ответов в отношении головной боли суммируют по уровню дозы. Применяют критерий Мантеля-Гензеля для проверки зависимости доза-ответ. Применяют точный критерий Фишера для сравнения частот ответов в отношении головной боли для выбранной дозы и плацебо. Во всех анализах результаты для каждого уровня дозы (включая плацебо) объединяют во всех блоках, где применялась эта доза. Все пациенты, которые получали какое-либо исследуемое лекарство, включены в анализ популяции. Пациентов анализируют в соответствии с лечением и уровнем дозы, который они фактически получают.

### Эффективность.

Линейную связь между частотой ответа и уровнем дозы оценивают статистически с помощью критерия Мантеля-Гензеля для определения тренда. Подсчитывают часть пациентов в каждой группе, которые достигают ответа в отношении головной боли в моменты времени от 10 мин до 4 ч. Основные вторичные параметры эффективности подсчитывают для каждой группы, включая Общую оценку пациентом через 2 ч и применение резервных лекарств в течение вплоть до 24 ч. Вторичные параметры эффективности представляют собой: отсутствие боли через 2 ч, долгосрочный ответ в отношении боли, долгосрочный ответ с отсутствием боли, тошнота через 2 ч, фотофобия через 2 ч, фонофобия через 2 ч, отсутствию/легкая недееспособность через 2 ч, применение резервных лекарств, 2-24 ч, Оценка пациентом: очень много/намного лучше через 2 ч.

Проверяли противомигреневую эффективность ласмидана при купировании с одновременным лечением галканезумабом или без него. Схему исследования с повышением и понижением дозы с адаптацией используют для минимизации воздействия на пациента исследуемого лекарственного средства или плацебо, с возможностью все еще быстрой и надежной проверки эффективности и переносимости в широком диапазоне доз. Начало облегчения головной боли может быть очевидным через 20-40 мин, после начала 20 мин внутривенной инфузии.

Врач может оценить результаты исследования эффективности, чтобы определить сообщаемый процент недееспособности после внутривенного введения ласмидитана, сообщаемый процент умеренной или тяжелой недееспособности, Общую оценку пациентом, и процент пациентов, которые сообщают об "очень много" или "намного лучше" через 2 ч после введения дозы. Врач также может оценить вторичные измеряемые параметры (фотофобия, фонофобия и тошнота).

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование диапазона доз перорального ласмидитана с и без галканезумаба в параллельных группах при купировании мигрени.

Чтобы продемонстрировать эффективность комбинации ласмидитана и галканезумаба, следующее исследование проводили один раз, как написано ниже, и один раз, когда пациентам, на которых проводилась оценка, вводили начальную ударную дозу 240 мг галканезумаба, а затем ежемесячную поддерживающую дозу 120 мг галканезумаба.

Проводят исследование для оценки эффективности (ответа в отношении головной боли через 2 ч) диапазона пероральных доз ласмидитана. Вторичная цель состоит в исследовании временной зависимости и эффекта диапазона уровней доз ласмидитана на характеристики мигрени, включая ответ в отношении головной боли, долю пациентов без боли, рецидив головной боли, тошноту, фотофобию, фонофобию, рвоту, недееспособность, использование резервных лекарств и Общую оценку пациентом. В исследовании изучают безопасность и переносимость диапазона доз ласмидитана с точки зрения побочных эффектов, физического обследования, показателей жизнедеятельности, лабораторных исследований и ЭКГ. Протокол исследования изложен ниже.

Это проспективное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование диапазона доз у субъектов с мигренью. Пациентов просят лечить одиночный приступ мигрени в домашних условиях с помощью исследуемого лекарства. Участие каждого субъекта исследования состоит из посещения со связью по телефону в течение 5 дней для подтверждения пригодности, периода лечения вплоть до 8 недель, в течение которого субъекта просят лечить один приступ мигрени одной дозой одного из четырех уровней дозы перорального ласмидитана или плацебо, и последующего посещения в течение 14 дней после лечения приступа.

После скрининга субъектам случайным образом назначают прием перорального ласмидитана (50, 100, 200 или 400 мг) или соответствующего плацебо для использования в качестве первого лечения нового приступа мигрени. Субъектов просят не лечить приступ до тех пор, пока их пригодность не будет подтверждена по телефону после завершения всех проверок. Как только право на участие подтверждают, субъекта просят лечить следующий приступ мигрени в течение 4 ч после его начала, при условии, что степень тяжести головной боли в то время будет, по меньшей мере, умеренной и не будет ослабляться. Субъекты записывают свой ответ на лечение в течение следующих 48 ч, используя ежедневник. Субъектов просят не принимать резервные лекарства в течение по меньшей мере 2 ч после приема исследуемого лекарства. После лечения приступа, субъекты обращаются в клинику, чтобы назначить последующее посещение как можно скорее и в пределах 14 дней после лечения. Пациентам назначают один из четырех уровней дозы ласмидитана или соответствующего плацебо в соотношении 1:1:1:1 в соответствии с предварительно определенным списком рандомизации. По меньшей мере 340 пациентов лечат один приступ с помощью исследуемого лекарства.

Критерии участия/исключения.

Участие.

Субъектов включают в исследование, только если соблюдены все следующие критерии:

пациенты с мигренью с ранними симптомами или без них, удовлетворяющие диагностический критерий IHS 1.1 и 1.2.1 (2004); анамнез мигрени по меньшей мере 1 год; начало проявления мигрени в возрасте до 50 лет; анамнез 1-8 приступов мигрени в месяц; пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 65 лет; пациенты женского пола с детородным потенциалом должны применять высоко-

эффективную форму контрацепции (например, комбинированные оральные контрацептивы, ВМС, воздержание, вазэктомизированный партнер); способен и не возражает предоставить письменное информированное согласие; способен и не возражает заполнять ежедневник по мигрени, чтобы записывать подробности приступа, который лечили исследуемым лекарством.

Исключение.

Субъектов исключают из исследования, если выполняется любой из следующих критериев: в анамнезе угрожающий жизни или непереносимый побочный эффект на любой триптан; использование рецептурных лекарств для профилактики мигрени в течение 30 дней до скринингового посещения и во время участия в исследовании (помимо галканазумаба, как предусмотрено схемой исследования); беременные или кормящие женщины; женщины с детородным потенциалом, не использующие высокоэффективную контрацепцию; наличие в анамнезе или свидетельство ишемической болезни сердца, ишемического или геморрагического инсульта, эпилепсии или любого другого состояния, при котором пациент подвергается повышенному риску судорог; гипертония в анамнезе (контролируемая или неконтролируемая); ортостатическая гипотензия в анамнезе; АД в положении сидя  $> 160$  мм рт.ст. систолическое или  $> 90$  мм рт.ст. диастолическое в 2 повторных измерениях при скрининге; текущее использование воздействующих на гемодинамику сердечно-сосудистых лекарств; в анамнезе за предыдущие 3 года или текущее доказательство злоупотребления любым лекарством, рецептурным или запрещенным, или алкоголем; значительная почечная или печеночная недостаточность; предыдущее участие в данном клиническом испытании; участие в любых клинических испытаниях экспериментального лекарства или устройства в предыдущие 30 дней; любая медицинская патология или лабораторный анализ, которые, по мнению исследователя, делают пациента непригодным для исследования; имеющийся гепатит В или С, или ВИЧ-инфекция; субъекты, являющиеся сотрудниками спонсора; родственники или сотрудники, непосредственно подчиняющиеся исследователю; пациенты с известной гиперчувствительностью к соединению I, другим агонистам рецептора 5-HT<sub>1F</sub> или к любому наполнителю лекарственного продукта соединения; пациенты, которые получали лечение лекарством в предыдущем исследовании ласмидитана (пациенты, прошедшие скрининг, но не прошедшие лечение по этому протоколу, не исключаются).

Критерии оценки включают в себя следующее.

Эффективность/фармакодинамика: сильная головная боль (4-балльная шкала: отсутствует, легкая, умеренная, тяжелая); рецидив головной боли в течение 48 ч; наличие или отсутствие тошноты; фонофобии, фотофобии, рвоты; недееспособность (4-балльная шкала: отсутствует, легкая, умеренная, тяжелая); потребность в резервных лекарствах между 2 и 48 ч (да или нет); общая оценка пациентом (7-балльная шкала); время до облегчения головной боли и время до устранения боли.

Безопасность.

Физическое обследование; побочные эффекты (сообщаемые спонтанно); показатели жизненно важных функций; ЭКГ с 12 отведениями; клинические лабораторные показатели; статистический анализ.

Эффективность.

Это многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование с параллельными группами предназначено для оценки эффективности и безопасности перорального приема ласмидитана с или без одновременного приема галканазумаба при купировании мигрени. Доля субъектов с облегчением головной боли через 2 ч после введения дозы является основным параметром эффективности. Первичный тест эффективности проверяет нулевую гипотезу о том, что доли субъектов с облегчением головной боли через 2 ч после введения дозы одинаковы в пяти группах исследования, в отличие от альтернативной гипотезы о положительном линейном тренде частоты ответов на лечение, применяя критерий Кохрана-Армитиджа для тренда. Первичный анализ проводится в выборке "пациенты с назначенным лечением", которая определяется как все субъекты, которые лечат приступ при помощи исследуемого лекарства, используя односторонний критерий при уровне значимости 5%. Пациенты, которые не задокументировали степень тяжести головной боли через 2 ч или используют резервные лекарства до этого момента, исключаются из анализируемой выборки.

Используя модель логистической регрессии, включающую данные всех пяти групп лечения, дополнительные анализы эффективности сравнивают каждую группу дозы лекарства с группой плацебо. Дополнительные анализы также основываются на выборке субъектов без нарушения протокола.

Размер выборки оценивают исходя из 40% частоты ответа в группе плацебо и 65% частоты в группе с самой высокой дозой лекарства. Предполагая, что группы лечения расположены на одинаковом расстоянии и что отношения рисков равны между парами соседних дозовых групп, требуемый размер выборки оценивают с использованием подхода Нама (1987). Исходя из рандомизации 1:1:1:1:1, для 90% статистической мощности требуется общий размер выборки 330 пациентов (66 на группу) на основе одностороннего критерия с уровнем значимости 5%.

Безопасность: могут быть обобщены побочные эффекты, и частота случаев может быть представлена группой лечения. Лабораторные данные сводят по группам лечения исходя из изменения по отношению к исходному статусу. Группа для оценки безопасности может состоять из всех рандомизированных пациентов, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарства или плацебо. Побочные эффекты могут быть зашифрованы согласно Медицинскому словарю терминологии для регулятор-

ных органов (версия 19.1). Параметры безопасности могут быть рассчитаны по побочным эффектам, возникающим при лечении (ПЭВЛ), серьезным побочным эффектам (СПЭ), смертности, прекращению лечения из-за побочных эффектов, частоте прекращения лечения, показателям жизненно важных функций, массе тела и иммуногенности.

Первичный анализ может оценивать эффективность каждой комбинации схемы дозирования по сравнению с плацебо, или лечением только галканезумабом, или лечением только ласмидитаном, по совокупному среднему изменению, по сравнению с исходным уровнем, количества дней головных болей вследствие мигрени (ДГБВМ) за месяц во время фазы лечения, исходя из ePRO или других соответствующих клинических данных. Другими показателями результатов лечения могут быть средняя доля пациентов со снижением по сравнению с исходным уровнем  $\geq 50$ ,  $\geq 75$  и 100% ежемесячных ДГБВМ в фазе двойного слепого лечения. Среднее изменение, по сравнению с исходным уровнем, бала Области ограничения повседневной активности (R-FR) согласно Опроснику по мигрень-ограниченному качеству жизни версии 2.1 (MSQ v2.1), может быть рассчитано как среднее выбранных месяцев исследования. Может быть рассчитано совокупное среднее изменение, по сравнению с исходным уровнем, количества ДГБВМ в течение фазы двойного слепого лечения. Может быть рассчитано среднее изменение, по сравнению с исходным уровнем, по шкале Общей оценки пациентом тяжести заболевания (PGI-S) (среднее значение по выбранным месяцам). Показатель результата лечения для суммарного бала Оценки недееспособности вследствие мигрени (MIDAS) может быть вычислен для выбранного момента времени, такого как конец исследования.

Были проведены и опубликованы исследования фазы III по монотерапии как для ласмидитана, так и для галканезумаба, используемых отдельно; смотрите, например, по ласмидитану, 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; где 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 наиболее неприятного симптома (ННС) (ласмидитан 200 мг: SAMURAI 40,7%, SPARTAN 48,7%; плацебо: SAMURAI 29,5%, SPARTAN 33,5%) с ласмидитаном 200 мг по сравнению с плацебо. Для обоих измеряемых параметров была также отмечена статистическая значимость для других дозовых групп ласмидитана (100, 50 мг) по сравнению с плацебо. Наиболее частыми сообщаемыми ПЭВЛ с ласмидитаном ( $\geq 2\%$  и больше, чем у плацебо) после первой дозы были: головокружение, парестезия, сонливость, утомляемость, тошнота и летаргия; а большинство случаев были от легкой до умеренной степени тяжести. Исходя из этого анализа, авторы пришли к выводу, что основные и ключевые измеряемые параметры были достигнуты, а результаты по безопасности были сходны в двух исследованиях фазы 3. И смотрите, например, для галканезумаба, эффективность и безопасность галканезумаба для профилактики эпизодической мигрени: Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial, Vladimir Skljarevski, Manjit Matharu, Brian A Millen, Michael H Ossipov, Byung-Kun Kim and Jun Yan Yang, *Cephalalgia* 0(0) 1-13, 2018, где авторы пришли к выводу, что среднее значение дней головной боли от мигрени за месяц было уменьшено на 4,3 и 4,2 дня для галканезумаба на 120 и 240 мг соответственно, и на 2,3 дня для плацебо. Различия между группами (95% ДИ) по сравнению с плацебо составляли 2,0 (-2,6, -1,5) и 1,9 (-2,4, -1,4) соответственно. Обе дозы превосходили плацебо для всех ключевых вторичных измеряемых параметров. Боль в месте инъекции была наиболее распространенным побочным эффектом, возникающим при лечении, о котором сообщалось с одинаковой частотой во всех группах лечения. Обе дозы галканезумаба имели значимо больше реакций в месте инъекции и зуд в месте инъекции, а в группе, получавшей 240 мг, было значимо больше эритемы в месте инъекции, по сравнению с плацебо. Исходя из этого анализа, авторы пришли к выводу, что прием галканезумаба 120 или 240 мг один раз в месяц был эффективным, безопасным и хорошо переносимым.

Считается, что комбинация ласмидитана и галканезумаба для применения в лечении мигрени будет превосходить любую монотерапию по отдельности, в частности в некоторых группах, которые ранее уже лечили, благодаря комбинированному действию на путь CGRP в комбинации с дополнительным действием ласмидитана для глутаматного сигналинга. Считается, что комбинация этих фармакологических свойств даст превосходящую эффективность для лечения мигрени у пациентов, которые страдают от устойчивой к терапии мигрени. Хотя каждый агент, а именно ласмидитан и галканезумаб по отдельности, продемонстрировал эффективность в лечении мигрени, данное изобретение, которое обеспечивает способ лечения мигрени у пациента, включающий в себя одновременное, раздельное или последовательное введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества ласмидитана в комбинации с эффективным количеством галканезумаба, может обеспечить дополнительные потенциальные преимущества для пациентов с мигренью, и, в частности, для пациентов с мигренью, которые лично не ощущают достаточной эффективности в лечении мигрени, когда лечатся только галканезумабом или ласмидитаном. Таким образом, потенциальная эффективность, обеспечиваемая данным комбинированным применением галканезумаба и ласмидитана, для лечения пациентов, с недостаточным контролем болезни с помощью лечения только ласмидитаном или галканезумабом, и/или лечения пациентов с мигренью, у которых заболевание было устойчивым к предшествующим двум или

большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии, будет представлять собой важный дополнительный прорыв в лечении мигрени. Предпочтительно предложенные в данное время комбинированные способы лечения мигрени у пациента, включающие в себя одновременное, раздельное или последовательное введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества ласмидитана в комбинации с эффективным количеством галканезумаба, могут дополнительно обеспечить эффективность для этих пациентов с недостаточно пролеченной мигренью, так что они могут не иметь боли через 2 ч после лечения ласмидитаном или более предпочтительно через 1 ч после лечения ласмидитаном и еще более предпочтительно также испытать облегчение их наиболее неприятных симптомов через 2 ч после лечения ласмидитаном. Предпочтительно пациенты, которых лечат комбинациями согласно данному изобретению, могут также потенциально испытывать длительное облегчение боли и/или более предпочтительно 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 комбинациями согласно данному изобретению, будут иметь три или меньше дней мигрени в месяц, и более предпочтительно не больше чем один день мигрени в месяц. Предпочтительно комбинации согласно данному изобретению могут обеспечивать дополнительные потенциальные преимущества в форме эффективности, такой как описанная выше, при лечении головной боли, выбранной из группы, состоящей из эпизодической головной боли, хронической головной боли, хронической кластерной головной боли или эпизодической кластерной головной боли. Предпочтительно комбинированная терапия согласно данному изобретению обеспечит улучшенное лечение мигрени, как описано в данном документе, в то же время демонстрируя желаемую клиническую безопасность и переносимость.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение ласмидитана в одновременном, раздельном или последовательном комбинировании с антагонистом кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP - Calcitonin gene-related peptide), для лечения мигрени у пациента.

2. Применение по п.1, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб.

3. Применение по п.1, где мигрень была недостаточно контролируемой с помощью лечения ласмидитаном или антагонистом CGRP в монотерапии.

4. Применение по п.1, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб и мигрень была недостаточно контролируемой с помощью лечения ласмидитаном или галканезумабом в монотерапии.

5. Применение по п.1, где пациент страдает от устойчивой к терапии мигрени, при этом мигрени пациентов были устойчивыми к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии.

6. Применение по п.1, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб и пациент страдает от устойчивой к терапии мигрени, при этом мигрени пациентов были устойчивыми к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии.

7. Применение по любому из пп.2, 4 или 6, где галканезумаб вводят в виде начальной ударной дозы 240 мг, с последующей ежемесячной поддерживающей дозой 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 50 мг один или два раза в сутки.

8. Применение по любому из пп.2, 4 или 6, где галканезумаб вводят в виде начальной ударной дозы 240 мг, с последующей ежемесячной поддерживающей дозой 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 100 мг один или два раза в сутки.

9. Применение по любому из пп.2, 4 или 6, где галканезумаб вводят в виде начальной ударной дозы 240 мг, с последующей ежемесячной поддерживающей дозой 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 200 мг один или два раза в сутки.

10. Применение по любому из пп.2, 4 или 6, где галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 50 мг один или два раза в сутки.

11. Применение по любому из пп.2, 4 или 6, где галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 100 мг один или два раза в сутки.

12. Применение по любому из пп.2, 4 или 6, где галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 200 мг один или два раза в сутки.

13. Применение по любому из пп.2, 4 или 6, где галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 50 мг один раз в сутки.

14. Применение по любому из пп.2, 4 или 6, где галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 100 мг один раз в сутки.

15. Применение по любому из пп.2, 4 или 6, где галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 200 мг один раз в сутки.

16. Применение ласмидитана в одновременном, раздельном или последовательном комбинировании с антагонистом кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) для лечения у пациента головной боли, выбранной из группы, состоящей из эпизодической головной боли, хронической головной боли, хронической кластерной головной боли или эпизодической кластерной головной боли.

17. Применение по п.16, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб.

18. Применение по п.16, где головная боль, выбранная из группы, состоящей из эпизодической головной боли, хронической головной боли, хронической кластерной головной боли или эпизодической кластерной головной боли, была недостаточно контролируемой с помощью лечения только ласмидитаном или антагонистом CGRP.

19. Применение по п.16, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб и где головная боль, выбранная из группы, состоящей из эпизодической головной боли, хронической головной боли, хронической кластерной головной боли или эпизодической кластерной головной боли, была недостаточно контролируемой с помощью лечения ласмидитаном или галканезумабом в монотерапии.

20. Применение по п.16, где пациент страдает от устойчивых к терапии головных болей, при этом головные боли пациента были устойчивыми к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии.

21. Применение по п.16, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб, где пациент страдает от устойчивых к терапии головных болей, при этом головные боли пациента были устойчивыми к предшествующим двум или большему количеству схем лечения в виде монотерапии и/или двойной терапии.

22. Применение по п.16, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб и где галканезумаб вводят в виде начальной ударной дозы 240 мг, с последующей ежемесячной поддерживающей дозой 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 50 мг один или два раза в сутки.

23. Применение по п.16, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб, при этом галканезумаб вводят в виде начальной ударной дозы 240 мг, с последующей ежемесячной поддерживающей дозой 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 100 мг один или два раза в сутки.

24. Применение по п.16, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб, при этом галканезумаб вводят в виде начальной ударной дозы 240 мг, с последующей ежемесячной поддерживающей дозой 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 200 мг один или два раза в сутки.

25. Применение по п.16, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 50 мг один или два раза в сутки.

26. Применение по п.16, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 100 мг один или два раза в сутки.

27. Применение по п.16, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 200 мг один или два раза в сутки.

28. Применение по п.16, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 50 мг один раз в сутки.

29. Применение по п.16, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 100 мг один раз в сутки.

30. Применение по п.16, где антагонист кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) представляет собой галканезумаб, при этом галканезумаб вводят в виде ежемесячной дозы 120 мг, и ласмидитан вводят в дозе 200 мг один раз в сутки.

