

ADMINISTRACIÓN PROLONGADA DE LASMIDITAN POR LA NOCHE PARA LA PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA

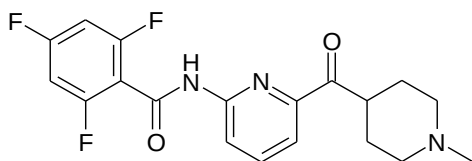
La presente invención se refiere a la administración prolongada de lasmiditan por la noche para prevenir la migraña, particularmente para prevenir la migraña resistente al tratamiento que se define en el presente documento como migraña refractaria a dos o más esquemas de prevención o tratamiento de la migraña previos de monoterapia y/o terapia doble. Los métodos de la presente invención proporcionan medios novedosos para modificar el cuadro clínico de los pacientes con migraña recurrente y disminuir de esta manera la predisposición de los pacientes a tener migrañas recurrentes. Por lo tanto, los métodos del presente documento para la modificación de la enfermedad mediante la administración prolongada de lasmiditan proporcionan un medio bucal seguro, tolerable, eficaz y conveniente para prevenir las migrañas y restaurar el funcionamiento de los pacientes a un estado relativamente sin migrañas.

La migraña es una enfermedad neurológica grave, crónica e incapacitante caracterizada por crisis de cefalea moderada o grave asociadas con otros síntomas molestos. Las crisis de migraña suelen durar de 4 a 72 horas si no se tratan o si se tratan ineficazmente. Las personas con migraña pueden experimentar un aura antes del inicio de la cefalea y las crisis pueden empeorar incluso con una actividad física menor. Además, las personas con migraña tienen tasas más altas durante toda la vida de depresión concomitante, ansiedad, trastorno de angustia, trastornos del sueño, síndromes de dolor crónico e intentos de suicidio, y tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y otras enfermedades cardiovasculares. La prevalencia de la migraña en los Estados Unidos y en Europa Occidental varía del 11 % al 12 %, con tasas más altas en las mujeres (del 16 % al 18 %) que en los hombres (del 6 % al 7 %). La enfermedad es particularmente común en personas de entre 25 y 55 años, y la carga es considerable tanto para los pacientes como para la sociedad. Las personas con migraña señalan que el dolor es el síntoma más intenso e incapacitante durante una crisis, mientras que otros síntomas molestos incluyen fotofobia, fonofobia, náuseas y vómitos. Entre las personas con crisis frecuentes de migraña, el 78 % señaló no poder desempeñarse plenamente en el trabajo, con 15 días de disminución de la productividad en el trabajo o en el estudio en un período de 3 meses. Las investigaciones indican que aproximadamente el 90 % de las personas con migraña tiene una disminución de la capacidad de funcionamiento y

aproximadamente el 33 % necesita reposo en cama durante las crisis de migraña. Se ha registrado que la migraña es la segunda causa más importante de años perdidos debido a una discapacidad, lo que interfiere significativamente con las responsabilidades laborales, educativas, domésticas, familiares y sociales.

Las opciones de tratamiento disponibles para la migraña tienen tasas de eficacia, tolerabilidad y cumplimiento del paciente insatisfactorias. En el Estudio de la carga mundial de morbilidad de 2013, la migraña representó más de la mitad de todos los años perdidos por discapacidad que se atribuyeron a trastornos neurológicos (*New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders*, N. M. Schuster & A. M. Rapoport, *Nature Reviews Neurology* (2016) 12, 635–650). Mientras que los pacientes con crisis de migraña relativamente poco frecuentes (por ejemplo, que ocurren una o dos veces al mes) generalmente manejan las crisis individuales tomando fármacos para el tratamiento urgente solo cuando es necesario, los pacientes con crisis de migraña más frecuentes a menudo se tratan con fármacos preventivos. Actualmente se encuentran disponibles cuatro fármacos por vía oral aprobados para la prevención de la migraña en los EE. UU.: propranolol, timolol, valproato semisódico y topiramato. A pesar de que algunas opciones orales para el tratamiento preventivo se encuentran disponibles, muchos pacientes reaccionan mal o tienen problemas de tolerabilidad, y un análisis de las personas que toman un medicamento por vía oral preventivo de la migraña mostró un cumplimiento deficiente, ya que solo del 26 % al 29 % continúan tomando el fármaco a los 6 meses, y del 17 % al 20 % continúan tomando el fármaco a los 12 meses. Por lo tanto, continúa existiendo una necesidad real de agentes alternativos de administración por vía oral, eficaces y bien tolerados que puedan disminuir la frecuencia de las migrañas y mejorar el funcionamiento del paciente.

Lasmiditan es un agonista selectivo y altamente potente del receptor de 5-HT_{1F} que se encuentra en desarrollo para el tratamiento urgente a demanda de la migraña (ver, por ejemplo, Rubio-Beltrán et al., *Pharmacol Ther* 2018;186:88–97, y *Lasmiditan for the Treatment of Migraine*, Capi, M. et al., *Expert Opinion Investigational Drugs*, (2017), Vol. 26, Núm. 2, 227–234). Lasmiditan (COL 144, LY 573144, N.º de registro CAS 439239-90-4) se puede describir químicamente como 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida y se puede representar estructuralmente de la manera siguiente:



Los estudios de desarrollo clínico de lasmiditan anteriores han usado esquemas de tratamiento urgente a demanda para aliviar el dolor y los síntomas y para tratar la migraña. Ver, por ejemplo, *Phase 3 Studies (SAMURAI, SPARTAN) of Lasmiditan Compared to Placebo for Acute Treatment of Migraine* (S50.008), Linda A. Wietecha, Bernice Kuca, Josephine Asafu-Adjei, Sheena K. Aurora, *Neurology* abril de 2018, 90 (Suplemento 15) S50.008; donde 2 horas después de la primera dosis los autores registraron proporciones significativamente mayores de pacientes ($p < 0,001$) sin cefalea (lasmiditan 200 mg: SAMURAI 32,2 %, SPARTAN 38,8 %; placebo: SAMURAI 15,3 %, SPARTAN 21,3 %) y sin el síntoma más molesto (MBS) (lasmiditan 200 mg: SAMURAI 40,7 %, SPARTAN 48,7 %; placebo: SAMURAI 29,5 %, SPARTAN 33,5 %) con lasmiditan 200 mg en comparación con el placebo. Para ambos criterios de valoración, también se observó una significación para otros grupos de dosis de lasmiditan (100 mg, 50 mg) en comparación con el placebo. Mareos, parestesia, somnolencia, fatiga, náuseas y letargo fueron los TEAE registrados con más frecuencia con lasmiditan (el ≥ 2 % y mayor que el placebo) después de la primera dosis, y la mayoría de las manifestaciones fueron de gravedad leve o moderada. A partir de este análisis, los autores concluyeron que se cumplieron los criterios de valoración primarios y secundarios clave y que los resultados de seguridad fueron consistentes en los dos estudios en Fase 3. Por lo tanto, el uso urgente a demanda de lasmiditan proporciona un tratamiento eficaz para una población considerable de pacientes con migraña; sin embargo, algunos pacientes pueden seguir teniendo crisis y los métodos mejorados para tratar y/o prevenir estas crisis representan un objetivo terapéutico importante.

El abordaje de los pacientes con migraña a menudo es insatisfactorio debido a que los tratamientos urgentes y preventivos disponibles son ineficaces o mal tolerados. El tratamiento urgente de las crisis de migraña se ha limitado al uso de analgésicos, combinaciones de analgésicos con cafeína, ergotaminas y los triptanos. A pesar de la disponibilidad de determinados medicamentos preventivos para la migraña, muchos pacientes no responden a estos tratamientos o no pueden tolerarlos. (Para una descripción de tales agentes ver, p. ej., *New Therapeutic Approaches for the Prevention and Treatment of Migraine*, Diener, H.C. et al., (2015) *Lancet Neurology*,

14:1010–22). En países como Estados Unidos, Alemania, Francia y Japón, aproximadamente el 43 % de los pacientes han experimentado que la medicación preventiva es ineficaz o han cambiado de tratamiento. Entre los pacientes con migraña episódica o crónica que se someten a un tratamiento preventivo por vía oral, los efectos secundarios y la falta de eficacia son las razones más habituales para interrumpir el tratamiento. Los tratamientos previos de la migraña pueden dejar a una cantidad significativa de pacientes sin un tratamiento adecuado. Por ejemplo, hasta el 40 % de las crisis de migraña, el ~30 % de los pacientes, no responden a un triptano particular, debido a problemas de tolerabilidad o eficacia insuficientes (ver Dodick DW. Headache. 2005;45:156-162, y Tepper DE. Headache. 2013(53)577-578). Debido a sus efectos vasoconstrictores, estos medicamentos pueden tener contraindicaciones, advertencias y precauciones para pacientes con factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares (ver Alwhaibi M, et al. Pain Res Treat. 2016; 2016:8538101, y Gilmore B, Michael M. Am Fam Physician. 2011(83)271-280). Por lo tanto, para la prevención y/o los tratamientos de la migraña previos de monoterapia o terapia doble es posible que una fracción considerable de pacientes no logre el alivio de la cefalea y/o la ausencia de dolor en respuesta al tratamiento o a la terapia preventiva. Además, algunos pacientes, denominados en el presente documento pacientes con migraña resistente al tratamiento, no podrán controlar satisfactoriamente las crisis de migraña y padecerán migrañas que son refractarias a dos o más esquemas de prevención o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble. Estos pacientes con migraña controlada de manera inadecuada pueden tener varios días de migraña al mes que continúan siendo significativamente incapacitantes.

Existe la necesidad de más y diferentes tratamientos que puedan resultar eficaces para prevenir la migraña y/o disminuir la predisposición de los pacientes a la migraña, y en particular, prevenir las migrañas resistentes al tratamiento. Las migrañas resistentes al tratamiento se definen en el presente documento como migrañas refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas opciones de prevención para los pacientes que padecen de crisis de migraña y a los que anteriormente no les han dado resultado los medicamentos preventivos de migraña.

La presente invención estipula la administración prolongada de lasmiditan por la noche y métodos para prevenir la migraña. La administración prolongada de lasmiditan por la noche representa un enfoque innovador para la prevención de la migraña al dirigirse selectivamente al 5-HT_{1F} con una administración por la noche a

largo plazo que coincide con las horas de sueño de los pacientes. Además, la presente invención estipula el uso de la administración prolongada de lasmiditan por la noche para disminuir la predisposición de los pacientes a la migraña. Además, la presente invención estipula la administración prolongada de lasmiditan por la noche y los métodos para prevenir la migraña resistente al tratamiento, que se define en el presente documento como migraña refractaria a dos o más esquemas de prevención o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble.

Los estudios preclínicos como los descritos en el Ejemplo 1 indican que el uso de lasmiditan puede inducir una mejora sorprendentemente persistente en un estado disfuncional del sistema del nervio trigémino. De manera similar, los estudios clínicos de fase III como los descritos en el Ejemplo 2 proporcionan pruebas sorprendentes e inesperadas de que las mejoras en la predisposición de los pacientes con migraña a las crisis de migraña pueden acumularse con el tiempo con períodos prolongados de uso de lasmiditan a demanda. Estos estudios han llevado al concepto de que la administración prolongada de lasmiditan por la noche proporcionará un medio mejorado para disminuir la predisposición de los pacientes con migraña a la migraña y/o prevenir las migrañas de los pacientes de una manera clínicamente ventajosa. La presente invención estipula la administración prolongada de lasmiditan por la noche de manera que el paciente con migraña dispondrá de 8 horas, y más preferentemente de 12 horas, entre el momento de la administración y la franja de tiempo siguiente en donde el paciente desee conducir un automóvil o realizar actividades comparables. Esta pauta posológica es ventajosa porque el tratamiento con lasmiditan puede asociarse con mareos, parestesia, somnolencia, fatiga, náuseas y letargo leves o moderados y, como resultado, es posible que los pacientes deban evitar conducir por cierto tiempo después de la administración. Además, la presente invención estipula la administración prolongada de lasmiditan por la noche de manera que el paciente con migraña podrá además usar dosis más bajas o más altas de lasmiditan, de manera que se logre una prevención eficaz para el paciente dado. En particular, la presente invención estipula la administración prolongada de lasmiditan por la noche, preferentemente usando una dosis total por administración de 25 mg a 200 mg por noche.

Por consiguiente, la presente invención proporciona la administración prolongada de lasmiditan por la noche para disminuir la predisposición de los pacientes a la migraña y/o prevenir la migraña, y en particular, para prevenir las migrañas resistentes al tratamiento. Los métodos de administración prolongada de

lasmiditan por la noche para disminuir la predisposición de los pacientes a la migraña y/o prevenir la migraña, y en particular, para prevenir las migrañas resistentes al tratamiento usan determinadas dosis y esquemas posológicos para la administración de lasmiditan que se describen a continuación.

La presente invención proporciona la administración prolongada de lasmiditan por la noche para disminuir la predisposición de los pacientes a la migraña y/o prevenir la migraña, y en particular, para prevenir las migrañas resistentes al tratamiento, que comprende la administración de una dosis total por la noche de 25-200 mg de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de hemisuccinato, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona la administración prolongada de lasmiditan por la noche para disminuir la predisposición de los pacientes a la migraña y/o prevenir la migraña, y en particular, para prevenir las migrañas resistentes al tratamiento, que comprende la administración de una dosis total por la noche de 25 mg de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de hemisuccinato, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona la administración prolongada de lasmiditan por la noche para disminuir la predisposición de los pacientes a la migraña y/o prevenir la migraña, y en particular, para prevenir las migrañas resistentes al tratamiento, que comprende la administración de una dosis total por la noche de 50 mg de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de hemisuccinato, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona la administración prolongada de lasmiditan por la noche para disminuir la predisposición de los pacientes a la migraña y/o prevenir la migraña, y en particular, para prevenir las migrañas resistentes al tratamiento, que comprende la administración de una dosis total por la noche de 75 mg de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de hemisuccinato, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona la administración prolongada de lasmiditan por la noche para disminuir la predisposición de los pacientes a la migraña y/o prevenir la migraña, y en particular, para prevenir las migrañas resistentes al tratamiento, que comprende la administración de una dosis total por la noche de 100 mg de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de hemisuccinato, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona la administración prolongada de lasmiditan por la noche para disminuir la predisposición de los pacientes a la migraña y/o prevenir la migraña, y en particular, para prevenir las migrañas resistentes al tratamiento, que comprende la administración de una dosis total por la noche de 150 mg de lasmiditan, o un una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de hemisuccinato, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona la administración prolongada de lasmiditan por la noche para disminuir la predisposición de los pacientes a la migraña y/o prevenir la migraña, y en particular, para prevenir las migrañas resistentes al tratamiento, que comprende la administración de una dosis total por la noche de 200 mg de lasmiditan, o un una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de hemisuccinato, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona el compuesto 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención de la migraña en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra prolongadamente por la noche. La presente invención proporciona el compuesto 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención de la migraña en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra prolongadamente por la noche, durante al menos cinco noches consecutivas. La presente invención proporciona el compuesto 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención de la migraña en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra prolongadamente por la noche, durante al menos treinta noches consecutivas. La presente invención proporciona el compuesto 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención de la migraña en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra prolongadamente por la noche, cada dos noches durante al menos diez noches consecutivas. La presente invención proporciona el compuesto 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención de la migraña en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra prolongadamente por la noche, cada dos noches durante al menos treinta noches consecutivas. La presente invención proporciona el

compuesto 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención de la migraña en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra prolongadamente por la noche, en donde las migrañas de los pacientes han sido refractarias a dos o más esquemas de prevención o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 25 mg a 200 mg. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 25 mg. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 50 mg. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 75 mg. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 100 mg. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 150 mg. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 200 mg.

La presente invención proporciona el compuesto 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención de la migraña, en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral por la noche a una dosis de 25-200 mg por dosis. La presente invención proporciona el compuesto 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención de la migraña, en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral por la noche a una dosis de 25-200 mg por dosis, durante al menos cinco

noches consecutivas. La presente invención proporciona el compuesto 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención de la migraña, en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral por la noche a una dosis de 25-200 mg por dosis, durante al menos treinta noches consecutivas. La presente invención proporciona el compuesto 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención de la migraña, en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral por la noche a una dosis de 25-200 mg por dosis, cada dos noches durante al menos diez noches consecutivas. La presente invención proporciona el compuesto 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención de la migraña, en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral por la noche a una dosis de 25-200 mg por dosis, cada dos noches durante al menos treinta noches consecutivas. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 25 mg. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 50 mg. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 75 mg. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 100 mg. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 150 mg. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 200 mg.

La presente invención estipula la administración prolongada de lasmiditan por la noche, que comprende la administración de una composición farmacéutica de

lasmditan, en donde dicha composición es para administración por vía oral y la cantidad de lasmiditan o sal farmacéuticamente aceptable de este es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg por dosis. La presente invención estipula la administración prolongada de una composición farmacéutica de lasmiditan por la noche, en donde dicha composición es para la administración bucal, sublingual, nasal/intranasal, transdérmica, subcutánea, inyectable, intravenosa o intramuscular y la cantidad administrada de lasmiditan o sal farmacéuticamente aceptable de este es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg por dosis. La presente invención estipula la administración prolongada de lasmiditan por la noche, que comprende la administración de una composición farmacéutica de lasmditan, en donde dicha composición es para administración por vía oral y la cantidad de lasmiditan o sal farmacéuticamente aceptable de este es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg por dosis. La presente invención estipula la administración prolongada de lasmiditan por la noche, que comprende la administración de una composición farmacéutica de lasmditan, en donde dicha composición es para administración por vía oral y la cantidad de lasmiditan o sal farmacéuticamente aceptable de este es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg por dosis. La presente invención estipula la administración prolongada de lasmiditan por la noche, que comprende la administración de una composición farmacéutica de lasmiditan, en donde la cantidad de lasmiditan es de 25 mg por dosis. La presente invención estipula administración prolongada de lasmiditan por la noche, que comprende la administración de una composición farmacéutica de lasmiditan, en donde la cantidad de lasmiditan es de 50 mg por dosis. La presente invención estipula la administración prolongada de lasmiditan por la noche, que comprende la administración de una composición farmacéutica de lasmiditan, en donde la cantidad de lasmiditan es de 75 mg por dosis. La presente invención estipula la administración prolongada de lasmiditan por la noche, que comprende la administración de una composición farmacéutica de lasmiditan, en donde la cantidad de lasmiditan es de 100 mg por dosis. La presente invención estipula la administración prolongada de lasmiditan por la noche, que comprende la administración de una composición farmacéutica de lasmiditan, en donde la cantidad de lasmiditan es de 150 mg por dosis. La presente invención estipula la administración prolongada de lasmiditan por la noche, que comprende la administración de una composición farmacéutica de lasmiditan, en donde la cantidad de lasmiditan es de 200 mg por dosis.

La presente invención estipula la administración prolongada de una composición farmacéutica de lasmiditan por la noche, en donde la composición comprende la sal de hemisuccinato de lasmiditan. La presente invención estipula la administración prolongada de una composición farmacéutica de lasmiditan por la noche, en donde la composición comprende la sal de hemisuccinato de lasmiditan y la cantidad administrada es de 25 mg por dosis. La presente invención estipula la administración prolongada de una composición farmacéutica de lasmiditan por la noche, en donde la composición comprende la sal de hemisuccinato de lasmiditan y la cantidad administrada es de 50 mg por dosis. La presente invención estipula la administración prolongada de una composición farmacéutica de lasmiditan por la noche, en donde la composición comprende la sal de hemisuccinato de lasmiditan y la cantidad administrada es de 75 mg por dosis. La presente invención estipula la administración prolongada de una composición farmacéutica de lasmiditan por la noche, en donde la composición comprende la sal de hemisuccinato de lasmiditan y la cantidad administrada es de 100 mg por dosis. La presente invención estipula la administración prolongada de una composición farmacéutica de lasmiditan por la noche, en donde la composición comprende la sal de hemisuccinato de lasmiditan y la cantidad administrada es de 150 mg por dosis. La presente invención estipula la administración prolongada de una composición farmacéutica de lasmiditan por la noche, en donde la composición comprende la sal de hemisuccinato de lasmiditan y la cantidad administrada es de 200 mg por dosis.

En una modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 25 mg a 200 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 25 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 50 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 75 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un

paciente, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 100 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 150 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 200 mg.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos cinco noches consecutivas. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos cinco noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 25 mg a 200 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos cinco noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 25 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos cinco noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 50 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos cinco noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 75 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos cinco noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 100 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos cinco noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 150 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos cinco noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 200 mg.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches consecutivas. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la

migraña en un paciente, durante al menos treinta noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 25 mg a 200 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 25 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 50 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 75 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 100 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 150 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches consecutivas, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 200 mg.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos diez noches. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos diez noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 25 mg a 200 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos diez noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 25 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos diez noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 50 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un

paciente, durante al menos diez noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 75 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos diez noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 100 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos diez noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 150 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos diez noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 200 mg.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 25 mg a 200 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 25 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 50 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 75 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 100 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 150 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan

por la noche cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 200 mg.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde las migrañas de los pacientes han sido refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde las migrañas de los pacientes han sido refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 25 mg a 200 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde las migrañas de los pacientes han sido refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 25 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde las migrañas de los pacientes han sido refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 50 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde las migrañas de los pacientes han sido refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 75 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde las migrañas del paciente han sido refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 100 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde las migrañas de los pacientes han sido refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 150 mg. En otra modalidad, la invención proporciona un método para el uso prolongado de lasmiditan por la noche en la prevención de la migraña en un paciente, en donde las migrañas de

los pacientes han sido refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble, en donde el lasmiditan se administra a una dosis de 200 mg.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25-200 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 50 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 75 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 100 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 150 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 200 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25-200 mg por dosis por vía oral de lasmiditan o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un

paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25 mg por dosis de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 50 mg por dosis de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 75 mg por dosis de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 100 mg por dosis de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 150 mg por dosis de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 200 mg por dosis de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un método para el uso prolongado por la noche de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la prevención de la migraña en un paciente. La presente invención proporciona un método para el uso prolongado por la noche de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos cinco noches consecutivas. La presente invención proporciona un método para el uso prolongado por la noche de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches consecutivas. La presente invención proporciona un método para el uso prolongado de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos diez noches. La presente invención

proporciona un método para el uso prolongado de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches. La presente invención proporciona un método para el uso prolongado por la noche de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la prevención de la migraña en un paciente, en donde las migrañas de los pacientes han sido refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble. La presente invención proporciona un método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 25 mg a 200 mg. La presente invención proporciona un método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 25 mg. La presente invención proporciona un método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 50 mg. La presente invención proporciona un método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 75 mg. La presente invención proporciona un método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 100 mg. La presente invención proporciona un método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 150 mg. La presente invención proporciona un método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 200 mg.

La presente invención proporciona un método para el uso prolongado por la noche de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la prevención de la cefalea en brotes en un paciente. La presente invención proporciona un método para el uso prolongado

por la noche de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la prevención de la cefalea en brotes en un paciente, durante al menos cinco noches consecutivas. La presente invención proporciona un método para el uso prolongado por la noche de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la prevención de la cefalea en brotes en un paciente, durante al menos treinta noches consecutivas. La presente invención proporciona un método para el uso prolongado de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada dos noches en la prevención de la cefalea en brotes en un paciente, durante al menos diez noches. La presente invención proporciona un método para el uso prolongado de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada dos noches en la prevención de la cefalea en brotes en un paciente, durante al menos treinta noches. La presente invención proporciona un método para el uso prolongado por la noche de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la prevención de la cefalea en brotes en un paciente, en donde las migrañas de los pacientes han sido refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble. La presente invención proporciona un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 25 mg a 200 mg. La presente invención proporciona un método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 25 mg. La presente invención proporciona un método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 50 mg. La presente invención proporciona un método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 75 mg. La presente invención proporciona un método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 100 mg. La

presente invención proporciona un método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 150 mg. La presente invención proporciona un método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 200 mg.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25-200 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos cinco noches consecutivas.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos cinco noches consecutivas.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 50 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos cinco noches consecutivas.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 75 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos cinco noches consecutivas.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 100 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos cinco noches consecutivas.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 150 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos cinco noches consecutivas.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 200 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos cinco noches consecutivas.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25-200 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos treinta noches consecutivas.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos treinta noches consecutivas.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 50 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos treinta noches consecutivas.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 75 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos treinta noches consecutivas.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 100 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos treinta noches consecutivas.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 150 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos treinta noches consecutivas.

La presente invención proporciona un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 200 mg por dosis por vía oral de lasmiditan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, durante al menos treinta noches consecutivas.

Si bien muchos pacientes podrán controlar satisfactoriamente los episodios de migraña mediante el tratamiento con lasmiditan a demanda, una población de pacientes no podrá controlar satisfactoriamente las crisis de migraña con este tratamiento. De manera similar, muchos pacientes pueden prevenir las migrañas con un antagonista de CGRP u otra monoterapia para la prevención. Sin embargo, para una población considerable, ninguno de estos métodos prevendrá o controlará suficientemente la migraña, y estos pacientes pueden tener una cantidad de días de migraña al mes que continúan siendo significativamente incapacitantes. Además, algunos pacientes, denominados en el presente documento pacientes con migraña resistente al tratamiento, no podrán prevenir ni controlar satisfactoriamente las crisis de migraña y padecerán migrañas que son refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble.

Como se define en el presente documento, los pacientes con migraña resistente al tratamiento serán aquellos que continúen padeciendo 3 o más días de migraña al mes a pesar de dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble. Como se usa en el presente documento, dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble se refiere a intentos de tratamiento insatisfactorios previos con esquemas de tratamiento o un esquema de prevención o una terapia doble o una monoterapia, que puede incluir triptanos, ergotaminas, antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), analgésicos no narcóticos, medicamentos para la presión arterial, anticonvulsivos, antidepresivos, antiserotonínicos, toxina onabotulínica y cafeína, ya sea solos o dos de tales agentes en combinación. Los medicamentos usados para prevenir las crisis de migraña generalmente pueden incluir betabloqueantes (p. ej., propranolol, atenolol, metoprolol, nadolol y timolol), antagonistas del calcio (p. ej., verapamilo, diltiazem, nimodipina), antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, nortriptilina, imipramina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., fluoxetina, paroxetina y sertralina), anticonvulsivos (p. ej., valproato semisódico, gabapentina y topiramato),

antiserotonínicos (p. ej., metisergida y metilergometrina) y otros tratamientos que incluyen sales de magnesio (p. ej., óxido de magnesio, cloruro de magnesio de liberación lenta y diglicinato de magnesio), vitaminas (p. ej., riboflavina) y medicamentos herbarios (p. ej., Mig-99 y petasites). De manera alternativa, la clase de medicamentos que se usan comúnmente para prevenir las crisis de migraña pueden ser antagonistas de anticuerpos o micromoléculas de CGRP. Tales antagonistas de CGRP conocidos para el experto en la técnica incluyen, por ejemplo, eptinesumab (ALD403), fremanezumab (TEV-48125), erenumab (AMG334), ubrogepant (MK-1602), MK-8031 (atogepant), olcegepant o rimegepant (BHV-3000; BMS-927711) (ver, p. ej., New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders, N. M. Schuster & A. M. Rapoport, Nature Reviews Neurology (2016) 12, 635-650).

Como se define en el presente documento, los pacientes con migraña resistente al tratamiento incluirán pacientes con "migraña refractaria". Como se usa en el presente documento, la migraña refractaria incluye, de modo no taxativo, la migraña crónica refractaria y/o la migraña episódica refractaria. Los medios de identificación de los pacientes con migraña refractaria son conocidos para el experto en la técnica. Por ejemplo, el experto en la técnica reconoce la migraña crónica refractaria, como se ilustra en los criterios propuestos para esta afección proporcionados por la Federación Europea de Cefaleas (EHF) (ver Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3^{ra} edición). La EHF recomienda que la migraña crónica refractaria se defina como migraña crónica según ICHD-3 beta sin abuso de medicamentos en pacientes que no han respondido al tratamiento con al menos tres medicamentos preventivos a dosis adecuadas, cada uno con ensayos de al menos 3 meses. Los criterios propuestos pueden describirse brevemente de la manera siguiente: A. migraña crónica según ICHD-3 beta, sin abuso de medicamentos; B. uso de medicamentos profilácticos para la migraña en dosis adecuadas durante al menos 3 meses cada uno; C. contraindicaciones o ningún efecto del medicamento preventivo con al menos tres fármacos de las clases siguientes: betabloqueantes (propranolol hasta 240 mg al día, metoprolol hasta 200 mg al día, atenolol hasta 100 mg al día, bisoprolol hasta 10 mg al día), anticonvulsivos (ácido valproato hasta 1,5 g al día, topiramato hasta 200 mg al día), tricíclicos (amitriptilina hasta 150 mg al día) u otros (flunarizina hasta 10 mg al día, candesartán hasta 16 mg al día, onabotulinumtoxina A155–195 U de acuerdo con el protocolo PREEMPT) y D. tratamiento adecuado de

enfermedades concomitantes psiquiátricas u otras por parte de un equipo multidisciplinario, si está disponible.

Un intento de tratamiento insatisfactorio es aquel en el que el paciente concluye, después de un ciclo completo de terapia, que sus síntomas no se aliviaron hasta el punto de evitar la discapacidad. Preferentemente, los métodos de la presente invención proporcionan prevención de la discapacidad por migraña de manera que después de un esquema de administración prolongada de lasmiditan por la noche, el paciente con migraña no tiene discapacidad clínica significativa en donde el paciente no presenta crisis de migraña y discapacidad completa asociada, o la necesidad de reposo en cama, o una interferencia notable con las actividades diarias. Más preferentemente, los métodos de la presente invención previenen la discapacidad por migraña de manera que después de un esquema de administración prolongada de lasmiditan por la noche, el paciente con migraña no tiene interferencias leves. Más preferentemente, los métodos de la presente invención previenen la discapacidad por migraña de manera que después de un esquema de administración prolongada de lasmiditan por la noche, el paciente con migraña no tiene discapacidad en absoluto. El experto en la técnica conoce bien los instrumentos de evaluación de la discapacidad para la migraña, tales como la Evaluación de la discapacidad por migraña, donde una puntuación total de ≥ 11 puede representar una discapacidad moderada o grave relacionada con la cefalea. En las modalidades de la presente invención, una Evaluación de la discapacidad por migraña de 10 o menos, o una evaluación equivalente con instrumentos de evaluación conocidos para el experto en la técnica, significa que se evita la discapacidad. Preferentemente, los métodos de la presente invención previenen la discapacidad por migraña de manera que los pacientes presentan una puntuación total en la Evaluación de la discapacidad por migraña de 10 o menos. Preferentemente, en las modalidades de la presente invención, una Evaluación de la discapacidad por migraña o una evaluación equivalente con instrumentos de evaluación conocidos para el experto en la técnica mostrará que no hay discapacidad clínica.

Los pacientes resistentes al tratamiento aún no han logrado la ausencia real de la migraña recurrente y, por lo tanto, representan una necesidad insatisfecha fundamental. El fracaso de estos pacientes con migraña resistente al tratamiento en el logro de un alivio adecuado con múltiples esquemas de tratamiento previos muestra que su enfermedad es particularmente difícil de tratar y que la eficacia en esta población representa un resultado sorprendente y superior. La presente invención

surge de observaciones preclínicas y clínicas sorprendentes e inesperadas que proporcionan pruebas de que el lasmiditan tiene efectos persistentes y relativamente duraderos, efectos que parecen perdurar después de que el compuesto ya no está presente a niveles de acción farmacológica urgente. Por lo tanto, estas observaciones han conducido al concepto de la administración prolongada de lasmiditan por la noche para disminuir la predisposición a la migraña. Los métodos del presente documento proporcionan un medio novedoso para modificar potencialmente el cuadro clínico de los pacientes con migraña recurrente y disminuir de esta manera la predisposición de los pacientes a tener migrañas recurrentes. Estos métodos pueden ser particularmente útiles para modificar el cuadro clínico de los pacientes con migraña recurrente que han sido refractarios a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble, lo que representa una importante necesidad médica insatisfecha. Más particularmente, existe una necesidad insatisfecha de esquemas alternativos que proporcionen un medio bucal seguro, tolerable, eficaz y conveniente para prevenir las migrañas y restaurar el funcionamiento de los pacientes a un estado relativamente sin migrañas.

En el presente documento se proporcionan métodos novedosos para la administración prolongada de lasmiditan por la noche para prevenir la migraña y la migraña resistente al tratamiento. Se cree que la administración prolongada de lasmiditan por la noche será superior al tratamiento a demanda y proporcionará medios novedosos para modificar el cuadro clínico de los pacientes con migraña recurrente y disminuir de esta manera la predisposición de los pacientes a tener migrañas recurrentes. Se cree que los resultados farmacológicos de estos esquemas posológicos darán como resultado una eficacia superior para la prevención de la migraña en pacientes que padecen migraña y prevendrán la migraña resistente al tratamiento, que se define en el presente documento como migraña refractaria a dos o más esquemas de prevención previos de monoterapia y/o terapia doble.

Se cree que los métodos de la presente invención proporcionan una prevención mejorada de la migraña, incluidos los pacientes que padecen migraña resistente al tratamiento en donde las migrañas de los pacientes han sido refractarias a dos o más esquemas de tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble, y proporcionan además una combinación particularmente ventajosa de beneficios farmacológicos, que comprenden una prevención segura, tolerable y eficaz de las crisis de migraña, al tiempo que proporcionan un nivel clínicamente tolerable de efectos adversos tales como mareos, parestesia y somnolencia. Los métodos de

prevención de la presente invención pueden proporcionar estos beneficios en parte al permitir que el paciente con migraña prevenga adecuadamente los episodios de migraña con una dosis más baja de lasmiditan, por ejemplo, 25 mg o 50 mg administrados por la noche, y de manera alternativa, si el paciente dado lo necesita una dosis más alta, se pueden administrar a esos pacientes 100 mg, 150 mg o 200 mg, para lograr una prevención eficaz. En este sentido, los métodos de prevención de la presente invención proporcionan a los pacientes con migraña una disminución significativa, y/o más preferentemente, la ausencia de síntomas significativos de migraña y de discapacidad.

Como se usa en el presente documento, "administración prolongada por la noche" incluye la administración de lasmiditan como un esquema de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la administración habitual y a largo plazo de lasmiditan en las dosis especificadas. En particular, la "administración prolongada por la noche" incluye la administración todas las noches consecutivamente durante no menos de cinco noches seguidas, o durante el tiempo que sea necesario para prevenir las crisis de migraña de los pacientes. Además, la "administración prolongada por la noche" incluye la administración cada dos noches consecutivamente durante no menos de un período de diez noches en total, o durante el tiempo que sea necesario para prevenir las crisis de migraña de los pacientes. Si un paciente la omite una noche ocasional, entonces el paciente puede simplemente reanudar la administración en la noche siguiente especificada para la administración, y tal caso continuaría representando una "administración prolongada por la noche". "Por la noche" puede incluir cualquier momento particular del día en el que el paciente tenga la intención de dormir o descansar durante un período de horas y que el paciente típicamente tomaría como tiempo de sueño. "Por la noche" puede incluir cualquier momento particular del día "antes del ciclo de sueño", en donde el "ciclo de sueño" se define como la parte de sueño de un ciclo de sueño/vigilia de 24 horas, también conocido como ritmo circadiano. Preferentemente, la "administración por la noche" tendrá lugar 12 horas antes de la franja de tiempo siguiente en la que el paciente desea conducir un automóvil. Preferentemente, la "administración por la noche" tendrá lugar 8 horas antes de la franja de tiempo siguiente en la que el paciente desea conducir un automóvil. Como se usa en el presente documento, "por la noche" significa que el lasmiditan se administra una vez cada período de 24 horas, o una vez cada día calendario, preferentemente durante no menos de 5 días consecutivos, o durante el tiempo que sea necesario para la prevención de la migraña.

Como se usa en el presente documento, una dosis o rango de dosis especificado "por la noche" o "por noche" significa que la dosis o rango es la dosis total máxima por noche, o por el período de 24 horas de un día calendario. Como se usa en el presente documento, "prolongada por la noche" significa que el lasmiditan se administra cada noche, o cada dos noches, de manera continua y consecutiva, preferentemente durante un período de no menos de 10 días, o durante el tiempo que sea necesario para la prevención de la migraña. Como se usa en el presente documento, "prolongada" significa que el lasmiditan se administra de forma continua y consecutiva, donde el paciente administra las dosis y/o en donde se le indica al paciente que administre las dosis como parte de un esquema de tratamiento.

Como se usa en el presente documento, el lasmiditan incluye sales farmacéuticamente aceptables de este, incluidas, de modo no taxativo, la sal de monoclóhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida y la sal de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida. Los métodos para preparar el lasmiditan y sales y determinadas formulaciones y formas farmacéuticas de este son conocidos para el experto en la técnica y se describen en WO 2003/084949 y/o WO 2011/123654.

Las modalidades de la presente invención contemplan combinaciones de lasmiditan con anticonceptivos para la prevención de la migraña menstrual. Los anticonceptivos son bien conocidos por el experto en la técnica, como los anticonceptivos orales combinados, también denominados anticonceptivos, que incluyen una combinación de un estrógeno (por ejemplo, etinilestradiol) y una progestina.

En algunas modalidades, un paciente es un ser humano al que se le diagnosticó una afección o trastorno que necesite la prevención con una composición farmacéutica descrita en el presente documento. En algunas modalidades, un paciente es un ser humano que se caracteriza por estar en riesgo de una afección o trastorno para el que se indica la administración con una composición farmacéutica descrita en el presente documento. En los casos donde se conocen los trastornos que pueden tratarse con los métodos de la presente invención mediante clasificaciones establecidas y aceptadas, tales como migraña, cefalea episódica, cefalea crónica, cefalea crónica en brotes y/o cefalea episódica en brotes, estas clasificaciones pueden hallarse en diversas fuentes. Por ejemplo, en la actualidad, la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IVTM) (1994, Asociación Estadounidense de Psiquiatría, Washington, D. C.), proporciona una

herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en el presente documento. Además, la Clasificación internacional de enfermedades, décima revisión (ICD-10), proporciona clasificaciones para muchos de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en el presente documento, que incluyen los descritos en DSM-IV y ICD-10, y que la terminología y los sistemas de clasificación evolucionan con el progreso científico de la medicina. A los pacientes con migraña se les puede diagnosticar además migraña, precedida o no de aura (1.1 y 1.2), como se define en la Clasificación internacional de trastornos de cefalea de la Sociedad Internacional de Cefalea (IHS), 3ª edición, (ICHD-3) versión beta (The International Classification of Headache Disorders, 3ª edición (versión beta), Cephalalgia 2013; 33: 629–808). En algunas modalidades, se ha diagnosticado al paciente humano migraña episódica antes de recibir la administración prolongada de lasmiditan, preferentemente por la noche, para prevenir la migraña. En algunas modalidades, se ha diagnosticado al paciente humano migraña crónica antes de recibir el lasmiditan. En algunas modalidades, el paciente humano experimenta auras con las jaquecas. En algunas modalidades, el paciente humano no experimenta auras con las jaquecas.

Como se usa en el presente documento, "migraña" incluye, de modo no taxativo, las crisis de migraña. Como se usa en el presente documento, "crisis de migraña" se refiere a la descripción siguiente. Los síntomas pueden superponerse dentro de diversas fases de una crisis de migraña y no todos los pacientes experimentan las mismas manifestaciones clínicas. En la fase prodrómica, la mayoría de los pacientes tienen síntomas premonitorios que pueden preceder a la fase de cefalea hasta por 72 horas. Estos incluyen cambios en el estado de ánimo y en la actividad, irritabilidad, fatiga, antojos de alimentos, bostezos repetitivos, rigidez en el cuello y fonofobia. Estos síntomas pueden perdurar en el aura, la cefalea e incluso en las fases posdrómicas. Algunos pacientes experimentan una fase de aura, en donde alrededor de un tercio de los pacientes experimentan déficits neurológicos transitorios durante las crisis. El ICHD-3 define el aura como 1 o más déficits neurológicos transitorios, totalmente reversibles, de los cuales al menos 1 debe tener una localización unilateral, que se desarrolla durante 5 minutos o más, y de los cuales cada déficit dura entre 5 y 60 minutos. Si bien se halla un aura visual, que puede mostrar un fenómeno positivo (espectros de fortificación), un fenómeno negativo (escotoma) o ambos fenómenos, en más del 90 % de los casos, y el déficit más común, también se

pueden producir los síntomas de aura sensorial, aura motora, aura del lenguaje, aura del tronco encefálico y aura retiniana. Se cree que una onda transitoria de despolarización neuronal de la corteza es el mecanismo cerebral fisiopatológico subyacente al fenómeno clínico del aura de migraña. En la fase de cefalea, las crisis de cefalea que pueden durar de 4 a 72 horas están acompañados por náuseas, fotofobia y fonofobia, o ambas. La cefalea se caracteriza por ser unilateral, pulsante, de intensidad moderada o grave, y agravada por la actividad física; dos de estas características son suficientes para cumplir los criterios de diagnóstico. En la fase posdrómica, los síntomas característicos reflejan aquellos observados durante la fase premonitoria. Los síntomas posdrómicos típicos incluyen cansancio, dificultades para concentrarse y rigidez en el cuello. No queda claro si estos síntomas se inician en la fase premonitoria y persisten durante la fase de cefalea en la fase de posdrómica, si también pueden iniciarse durante la fase de cefalea, o incluso aparecer después de que la fase de cefalea haya terminado.

Una "jaqueca", como se usa en el presente documento, se refiere a una cefalea, precedida o no de aura, de ≥ 30 minutos de duración, con las dos características requeridas (A y B) siguientes: A) al menos 2 de las características de cefalea siguientes: 1) ubicación unilateral, 2) naturaleza pulsante, 3) intensidad de dolor moderada o grave, y 4) agravamiento por actividad física de rutina o que provoca la evitación de esta; Y B) durante la cefalea al menos uno de los siguientes: a) náuseas y/o vómitos, y/o b) fotofobia y fonofobia. Una "jaqueca probable", como se usa en el presente documento, se refiere a una cefalea de más de 30 minutos de duración, precedida o no de aura, pero sin una de las características de migraña de acuerdo con la definición ICHD-3 de la Sociedad Internacional de Cefalea.

Un "día de jaqueca", como se usa en el presente documento, se refiere a un día calendario en el que se produce una jaqueca o una jaqueca probable. Un "día de jaqueca según ICHD", como se usa en el presente documento, se refiere a un día calendario en el que se produce una jaqueca. Una "crisis jaquecosa" se refiere al comienzo en un día cualquiera en el que se registra una jaqueca o una jaqueca probable y finaliza cuando transcurre un día sin migrañas. Una "cefalea sin migraña" se refiere a todas las cefaleas de más de 30 minutos de duración que no cumplen la definición de migraña o migraña probable. Un "día de cefalea sin migraña" se refiere a un día calendario en el que se produce una cefalea sin migraña. Un "día de cefalea" se refiere a un día calendario en el que se produce cualquier tipo de cefalea (incluida la migraña, migraña probable y cefalea sin migraña).

"Migraña episódica", como se usa en el presente documento, significa de 4 a 14 días de jaqueca y <15 días de cefalea por período de 30 días en el período de referencia en estudio. "Migraña crónica", como se usa en el presente documento, significa al menos 15 días de cefalea por período de 30 días en el período de referencia en estudio, de los cuales al menos 8 son de migraña. Un "día de jaqueca" se refiere a un día calendario en el que se produce una jaqueca o una jaqueca probable.

El término "farmacéutico" o "farmacéuticamente aceptable", cuando se usa en el presente documento como adjetivo, significa sustancialmente no tóxico y sustancialmente no perjudicial para el receptor. Por "composición farmacéutica" se entiende además que el portador, solvente, excipientes y sal deben ser compatibles con el principio activo de la composición (p. ej., un compuesto de la invención). Los expertos en esta técnica entienden que los términos "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" generalmente se usan indistintamente, y se usan de esta manera para los fines de la presente solicitud. Además, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (anhidra). Los ejemplos no limitativos de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Cuando los compuestos de la presente invención son aminas, son de naturaleza básica y, en consecuencia, reaccionan con cualquiera de varios ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. El término "sal de adición de ácido" se refiere a una sal de un compuesto que se prepara por la reacción del compuesto con un ácido mineral u orgánico. Los compuestos de la presente invención forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con una amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que a menudo se usan en química farmacéutica. Tales sales también son modalidades de la presente invención. Una "sal de adición (de ácido) farmacéuticamente aceptable" se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable como bien se conoce en la técnica. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables ejemplificadas en Berge, S.M, Bighley, L.D. y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, (1977), que son bien conocidas para los expertos en la técnica.

La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad o dosis de lasmiditan en una composición farmacéutica, tal como una cantidad total administrada en una administración, que al administrarse al paciente en dosis única o múltiple, proporciona el efecto farmacológico deseado en el paciente, por

ejemplo, una cantidad capaz de activar los receptores de 5-HT_{1F}. En una modalidad preferida, "cantidad eficaz" significa una cantidad de lasmiditan que, tras la administración prolongada por la noche, es capaz de generar que el paciente no tenga crisis de migraña por uno o más días después de la administración. Una "dosis" se refiere a una cantidad predeterminada de lasmiditan calculada para producir el efecto terapéutico deseado en un paciente. Como se usa en el presente documento, "mg" se refiere a miligramo. Como se usa en el presente documento, las dosis descritas en mg se refieren al principio farmacéutico activo lasmiditan como equivalente de base libre en masa, por ejemplo, una dosis de "100 mg" se refiere a 100 mg del principio farmacéutico activo lasmiditan como equivalente de base libre. Como se usa en el presente documento, se puede interpretar que una dosis dada describe dosis de alrededor de la cantidad indicada, de modo que las dosis que son hasta el 10 por ciento más altas o más bajas que la dosis indicada también se contemplan para proporcionar pautas posológicas útiles de una manera similar a la dosis indicada.

Como se usa en el presente documento, el término "prevención" (o "prevenir" o "que previene") se refiere a excluir, evitar, obviar, anticipar, disminuir la incidencia, detener u obstaculizar los síntomas de una enfermedad, trastorno y/o afección. La prevención se refiere a la administración de un agente a un sujeto que no presenta síntomas de una enfermedad, trastorno y/o afección en el momento de la administración. Por el contrario, el término "que trata" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, significa atenuar o modular un cuadro clínico o afección ya presente, p. ej., una crisis de migraña existente en un paciente o sujeto. En las modalidades que se refieren a un método de prevención, como se describe en el presente documento, tales modalidades también son modalidades adicionales para su uso en esa prevención, o alternativamente para la elaboración de un medicamento para su uso en esa prevención.

Como se usa en el presente documento, el término "disminución de la predisposición a la migraña" se refiere a un cambio en el cuadro clínico de un paciente con migraña en donde los factores etiopatológicos y/o disfunción orgánica, como por ejemplo en el sistema del nervio trigémino, que predisponen al paciente a la predisposición a la migraña, se han modificado de manera que, con respecto a la migraña, el paciente se encuentra más cerca de la homeostasis y la propensión y/o el riesgo de que ese paciente tenga una migraña posterior ha disminuido clínicamente de forma significativa. Se puede observar una "disminución de la predisposición a la migraña" en un paciente con migraña, en donde el paciente tiene menos días de

jaqueca y/o menos crisis de migraña, después del tratamiento con la administración prolongada de lasmiditan, aunque los niveles de lasmiditan en sangre y/o tejidos sean suficientemente bajos o ausentes de modo que las dosis administradas previamente ya no se unen a los receptores de 5-HT_{1F} en el rango de respuesta a la dosis farmacológicamente significativo conocido. Es decir, la administración prolongada de lasmiditan por la noche ya no está presente, pero ha dado lugar a una modificación de la enfermedad en el paciente. Esa modificación de la enfermedad es una disminución posterior de la predisposición a la migraña. Esta disminución de la predisposición a la migraña acerca al paciente a un estado clínico sin crisis de migraña y, por lo tanto, se manifiesta en una gran disminución de la discapacidad inducida por la migraña y promueve la reanudación de las actividades normales de la vida cotidiana.

Como se usa en el presente documento, los términos "mes", "mensual" y sus derivaciones, se refieren a un período de 28 a 31 días consecutivos a menos que se indique lo contrario. La expresión "aproximadamente", como se usa en el presente documento, significa en una proximidad razonable del valor numérico establecido, tal como más o menos el 10 % del valor numérico establecido.

Los ejemplos no limitativos de propranolol incluyen clorhidrato de propranolol, ANAPRILIN®, AVLOCARDYL®, INDERAL®, OBZIDAN®, REXIGEN®, BETADREN®, DEXPROPRANOLOL® y DOCITON®. Los ejemplos no limitativos de metoprolol incluyen fumarato de metoprolol, succinato de metoprolol, tartrato de metoprolol, LOPRESSOR®, BETALOC®, TORPOL®, SELOKEN®, SPESIKOR®, SPESICOR® y TOPROL XL®. Los ejemplos no limitativos de topiramato incluyen topiramato de calcio, topiramato de potasio, topiramato de sodio y TOPAMAX®. Los ejemplos no limitativos de valproato incluyen valproato sódico, valproato semisódico, divalproex, ácido valproico, DEPAON®, DEPAKENE® y DEPAKOTE®. Los ejemplos no limitativos de amitriptilina incluyen clorhidrato de amitriptilina, embonato de amitriptilina, ELAVIL® y LEVATE®. Los ejemplos no limitativos de flunarizina incluyen diclorhidrato de flunarizina, clorhidrato de flunarizina, SIBELIUM®, FLUFENAL®, FLUVERT®, ZINASEN®, ISSIUM®, VERTIX®, NOVO-FLUNARIZINE® y APO-FLUNARIZINE®. Los ejemplos no limitativos de candesartán incluyen candesartán cilexetilo, BIOPRESS®, ATACAND®, AMIAS® y RATAACAND®. Los ejemplos no limitativos de toxina botulínica A incluyen onabotulinumtoxina A, BOTOX®, DYSPORT® y XEOMIN®. Los ejemplos no limitativos de toxina botulínica B incluyen rimabotulinumtoxina B y MYOBLOC®.

A lo largo de la descripción, donde se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes mencionados. De manera similar, donde se describe que los métodos o procesos tienen, incluyen o comprenden etapas de proceso específicas, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de proceso mencionadas. Además, debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para realizar determinadas acciones es irrelevante siempre que la invención siga siendo factible. Además, dos o más etapas o acciones pueden realizarse simultáneamente.

El experto en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración adecuados en función de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o afección a tratar, el estadio del trastorno o la afección y otras circunstancias pertinentes (ver, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, editor, 22^{da} edición, Pharmaceutical Press, 2012). En particular, los componentes de las presentes combinaciones pueden combinarse en la misma formulación según corresponda, o alternativamente pueden formularse por separado.

Generalmente, en una formulación el lasmiditan se mezcla con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de un portador que puede estar en forma de cápsula, sachet, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, este puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el principio activo. Por lo tanto, las formulaciones pueden ser en forma de comprimidos, píldoras, polvos, caramelos, sachets, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, geles, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes. Los compuestos de la invención pueden formularse de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o

retardada del principio activo después de la administración al paciente mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Breve descripción de los dibujos:

Figura 1: Inhibición de la extravasación de proteínas de plasma inducida por la estimulación del trigémino en la duramadre de ratas después del tratamiento previo con sal de hemisuccinato de 2,4,6-trifluorotrifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida o el vehículo (H₂O).

El lasmiditan o el vehículo se administra por sonda oral una hora antes de la estimulación eléctrica del ganglio de Gasser. Las dosis de lasmiditan se registran como equivalentes de base libre. Los datos se expresan como la relación de extravasación (estimulada/sin estimular). Los datos se expresan como media $\pm$ SEM. *p <,05 frente al vehículo (ANOVA seguido de Dunnett *a posteriori*, media $\pm$ SEM, n = 4).

Figura 2: Inhibición de la extravasación de proteínas de plasma inducida por la estimulación del trigémino en la duramadre de ratas después del tratamiento previo con sal de hemisuccinato de 2,4,6-trifluorotrifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida (10 mg/kg, po) o el vehículo (H₂O).

El lasmiditan o el vehículo se administra por sonda oral ya sea 1, 24 o 48 horas antes de la estimulación eléctrica del ganglio de Gasser. La dosis de lasmiditan se registra como equivalentes de base libre. Los datos se expresan como la relación de extravasación (estimulada/sin estimular). Los datos se expresan como media $\pm$ SEM. *p <,05 frente al vehículo (ANOVA seguido de Dunnett *a posteriori*, media $\pm$ SEM, n = 4).

Figura 3. Mejoras de la discapacidad durante 12 meses con lasmiditan para el tratamiento urgente de la migraña: análisis intermedio de los cambios en la Escala de evaluación de la discapacidad por migraña (MIDAS) en el estudio GLADIATOR.

Ejemplos:

Ejemplo 1: Estudios preclínicos de inflamación neurógena de la membrana de la duramadre y activación del sistema del nervio trigémino

La migraña es una afección dolorosa que se considera que implica la inflamación neurogéna de la membrana de la duramadre y la activación del sistema del nervio trigémino. El receptor de 5-HT_{1F} se expresa ampliamente en el SNC y en los nervios, incluidos los ganglios de Gasser, los ganglios de la raíz posterior y el núcleo caudal del trigémino. La extravasación de proteínas de plasma (PPE), un componente de la inflamación neurogéna, se puede inducir en la duramadre de ratas mediante la estimulación eléctrica el ganglio de Gasser. En consideración del papel del nervio trigémino en la fisiología de la migraña, este estudio es útil para caracterizar la capacidad del hemisuccinato de lasmiditan para bloquear la extravasación de proteínas de plasma en la duramadre de ratas después de la estimulación eléctrica del ganglio de Gasser.

Para investigar el potencial del lasmiditan para modificar la disfunción en el tejido diana, también se determinó la duración del efecto después de una dosis única por vía oral de hemisuccinato de lasmiditan. La estimulación eléctrica del ganglio de Gasser de ratas y cobayas se puede usar para inducir inflamación neurogéna en las meninges (duramadre). En resumen, la estimulación eléctrica unilateral del ganglio de Gasser derecho o izquierdo usando electrodos implantados estereotácticamente se usa para inducir la inflamación neurogéna ipsilateral y el aumento de la extravasación de proteínas de plasma.

Se ha mostrado que el agonista de 5-HT_{1F} selectivo lasmiditan (hemisuccinato de lasmiditan) inhibe la extravasación de proteínas de plasma de la duramadre en ratas Sprague Dawley después de la administración por vía oral (po). El hemisuccinato de lasmiditan bloquea significativamente la PPE de la duramadre 24 horas después de la administración por vía oral de una dosis única de 10 mg/kg. Sin embargo, el compuesto no fue eficaz 48 horas después de la dosis. La concentración plasmática y cerebral de lasmiditan se mide para todos los niveles de dosis y puntos temporales al final de cada experimento.

La eficacia observada 24 horas después de la dosis no se explica por la exposición al lasmiditan en ninguno de los compartimientos, por lo que, de manera sorprendente e inesperada, presenta un efecto farmacológico prolongado, es decir, que se considera que refleja una modificación potencial en la predisposición a la migraña. Por lo tanto, la presente invención, que proporciona la administración y los esquemas posológicos para el uso de lasmiditan para la modificación de la predisposición a la migraña, está respaldada por esta observación *in vivo* inesperada

en un modelo de inflamación neurogénica de la membrana de la duramadre y la activación del sistema del nervio trigémino.

Evaluación de la potencia del compuesto 1 hora después de la administración por vía oral

El hemisuccinato de lasmiditan se disuelve en agua esterilizada. Todas las dosis de lasmiditan se registran como dosis equivalentes de base libre, que representan el peso de la sal. Se deja en ayunas durante la noche a las ratas Sprague-Dawley de Envigo, ratas macho Sprague-Dawley (250-350 gramos, n = 4/grupo) antes de la administración. Se alimenta a los animales por sonda oral (volumen de dosis de 2 ml/kg) con el compuesto de prueba o el vehículo una hora antes del tiempo de estimulación y se devuelven a sus jaulas con solo agua disponible. Aproximadamente 50 minutos después de la administración, las ratas se anestesian con Nembutal (65 mg/kg, por vía intraperitoneal) y se implantan electrodos estimulantes de acero inoxidable (Rhodes Medical Systems, Inc.) a una profundidad de 9,2 mm de la duramadre. Se expone la vena femoral y se inyecta seroalbúmina bovina marcada con isotiocianato de fluoresceína (FITC-BSA) (20 mg/kg, por vía intravenosa) en la vena femoral 2 minutos antes de la estimulación. La FITC-BSA funciona como marcador de la extravasación de proteínas. El ganglio de Gasser izquierdo se estimula durante 5 minutos a una intensidad de corriente de 1,0 mA (5 Hz, duración de pulso de 5 mseg) con un instrumento estimulador Grass modelo S48 con unidad de aislamiento fotoeléctrico PSIU6 (Grass-Telefactor). Cinco minutos después de la estimulación, se extrae una muestra de sangre mediante punción cardíaca y las ratas se sacrifican mediante exanguinación con 40 ml de solución salina. Se extrae un mililitro de sangre y se coloca en un tubo recubierto con EDTA de 1,5 ml (Fisher Cat. #540734) sobre hielo. El plasma se separa mediante centrifugación a 10 000 rpm (941 g) durante treinta minutos a 4 °C. Se quita la parte superior del cráneo para recolectar el cerebro y las membranas de la duramadre. Las muestras de cerebro y plasma se congelan a -80 °C hasta que se descongelan para la cuantificación del compuesto. Las muestras de membrana se extraen de ambos hemisferios, se enjuagan con agua y se extienden sobre los portaobjetos. Los portaobjetos se secan durante 15 minutos en un calentador de portaobjetos, después los tejidos se cubren con una solución de glicerol/agua al 70 %. Se usa un microscopio de fluorescencia (Zeiss) equipado con un monocromador de rejilla y un espectrofotómetro para cuantificar la cantidad de colorante de FITC-BSA en cada muestra de la duramadre. La

extravasación inducida por la estimulación eléctrica del ganglio de Gesser es un efecto ipsilateral (es decir, se produce solo en el lado de la duramadre en el que se estimuló el ganglio de Gesser). Esto permite que la otra mitad de la duramadre (sin estimular) se use como control. La relación de extravasación en la duramadre del lado estimulado frente al lado sin estimular se calcula y se registra como la relación de extravasación para cada animal. La relación de extravasación media y el error estándar de la media (SEM) se calculan para cada grupo de tratamiento. Los controles producen una relación de aproximadamente 1,8. Por el contrario, un compuesto que previene eficazmente la extravasación en la duramadre del lado estimulado tendría una relación de aproximadamente 1. Los datos resultantes se analizan con un ANOVA unilateral seguido de Dunnett *a posteriori* para determinar la significación estadística ($p < ,05$). Los niveles de compuesto en las muestras de plasma y cerebro de cada animal se analizan de acuerdo con los métodos conocidos por el experto en la técnica.

Evaluación de la potencia del compuesto 24 o 48 horas después de la administración por vía oral

Se deja en ayunas durante la noche a las ratas Sprague-Dawley de Envigo, ratas macho Sprague-Dawley (250-350 gramos, $n = 4/\text{grupo}$) antes de la administración por la duración del estudio p.o. Se alimenta a los animales por sonda oral con el compuesto de prueba o el vehículo y se devuelven a sus jaulas con solo agua disponible; con alimentos 1 hora después. Ya sea 24 o 48 después de la dosis, los animales se anestesian con Nembutal (65 mg/kg, por vía intraperitoneal) y se colocan en un marco estereotáctico (David Kopf Instruments). El resto del protocolo es idéntico al método inmediatamente anterior para la evaluación de la potencia del compuesto 1 hora después de la administración por vía oral.

Resultados:

El hemisuccinato de lasmiditan inhibe de forma dependiente de la dosis la extravasación de proteínas de plasma de la duramadre cuando se evalúa una hora después de la administración por vía oral a ratas. Las dosis de 1 y 10 mg/kg, pero no de 0,1 mg/kg, son estadísticamente diferentes frente a los animales tratados con el vehículo (Figura 1). Para evaluar la duración farmacológica del efecto, se evalúa la inhibición de la extravasación de proteínas de plasma de la duramadre 1, 24 y 48 horas después de una dosis única por vía oral (10 mg/kg) de lasmiditan. Sorprendentemente, esta dosis de lasmiditan es igualmente eficaz 1 y 24 horas

después de la dosis, pero no a las 48 horas (Figura 2). Los niveles de plasma y cerebro libres de lasmiditan medidos una hora después de la administración aumentaron con la dosis, como se muestra en la Tabla 1. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas y cerebrales libres medidas 24 horas después de la administración de la dosis de 10 mg/kg no son diferentes de las exposiciones asociadas con la dosis no eficaz de 0,1 mg/kg en una hora. Como tal, la eficacia de lasmiditan observada 24 horas después de la dosis no se debe a un perfil de exposición prolongado del compuesto.

Tabla 1. Niveles de plasma y cerebro libres de lasmiditan en ratas de estudios de extravasación de proteínas de plasma de la duramadre

Dosis (mg/kg, po)	Tiempo después de la dosis (h)	Concentración plasmática libre (nM, media $\pm$ SD; n=4)	Concentración cerebral libre (nM, media $\pm$ SD; n=4)
0.1	1	6,0 $\pm$ 1,9	2,0 $\pm$ 0,1
1	1	67 $\pm$ 19,8	16,6 $\pm$ 3,6
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_{plasma} = 0,459, FU_{cerebro} = 0,117, BQL - por debajo del nivel de cuantificación

Estudios clínicos de ejemplo

Se ha mostrado que el lasmiditan es eficaz para el tratamiento urgente a demanda de la migraña precedida o no de aura en adultos. En los ensayos de fase 3, el lasmiditan mostró una superioridad estadísticamente significativa sobre el placebo en el criterio de valoración principal de ausencia de dolor y en el criterio de valoración secundario clave de ausencia de MBS 2 horas después de tomar el fármaco del estudio. Generalmente, se toleró bien el lasmiditan con los TEAE más comunes, incluidos mareos, parestesia, somnolencia, fatiga y náuseas. Generalmente, estos TEAE fueron de gravedad leve o moderada y de corta duración. Todas las dosis de lasmiditan se asociaron con la capacidad de conducción deteriorada en un estudio de

voluntarios sanos con un simulador de conducción por computadora. Los pacientes deben restringir la conducción, el manejo de maquinaria pesada u otras actividades similares después de tomar el fármaco del estudio, como se describe en el formulario de consentimiento informado (ICF). Los datos clínicos del programa de tratamiento urgente indican que las dosis únicas y múltiples de lasmiditan administradas de forma intermitente pueden tener efectos preventivos sobre la migraña. Un concepto de la presente invención es que la administración constante de lasmiditan una vez por noche puede disminuir la frecuencia de las crisis de migraña.

Los diseños de estudios clínicos siguientes ilustran adicionalmente la invención, pero no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención en modo alguno. A continuación se proporcionan ejemplos de estudios de lasmiditan en la prevención de la migraña. El experto en la técnica comprenderá que pueden realizarse estudios similares con pacientes que no han podido controlar satisfactoriamente las crisis de migraña con lasmiditan o con galcanezumab individualmente. El experto en la técnica comprenderá que pueden realizarse estudios similares con pacientes, denominados en el presente documento pacientes con migraña resistente al tratamiento, que tienen crisis de migraña que son refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble. El experto en la técnica puede realizar estudios similares con pacientes que padecen una cefalea seleccionada del grupo que consiste en cefalea episódica, cefalea crónica, cefalea crónica en brotes o cefalea episódica en brotes, incluidos los pacientes con cefaleas resistentes al tratamiento. El experto en la técnica puede identificar fácilmente, mediante los métodos descritos en el presente documento y los métodos conocidos en la técnica, a los pacientes que no han podido controlar satisfactoriamente las crisis de migraña con lasmiditan o galcanezumab individualmente, y/o a los pacientes con migraña resistente al tratamiento, que tienen crisis de migraña que son refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble, en donde dichos pacientes así identificados pueden ser sujetos de estudios clínicos tales como los descritos en el presente documento.

Los expertos en la técnica conocen los métodos para realizar tales ensayos clínicos, y se ilustran, por ejemplo, mediante las citas de los estudios clínicos publicados de lasmiditan que se proporcionan en el presente documento. Los métodos para evaluar los tratamientos contra la migraña incluyen los resultados percibidos por el paciente (PRO) tales como los instrumentos de evaluación de la calidad de vida (QOL), que incluyen, por ejemplo: calidad de vida específica para la migraña, versión

2.1 (MSQ v2.1), prueba de impacto de la cefalea 6 (HIT-6), escala de evaluación de la discapacidad por migraña (MIDAS), cuestionario de calidad de vida específica de la migraña (MSQoL). Además, se puede usar un diario de ePRO para registrar la cefalea y otros síntomas de la migraña. En base a los datos del diario, mediante un algoritmo automatizado, los días pueden clasificarse como días de jaqueca (MHD) (que incluyen MHD probables). Una migraña probable se define como una cefalea precedida o no de aura y que dura ≥ 30 minutos, pero no tiene una de las características de la migraña de los criterios de ICHD-3 beta. La cantidad mensual de MHD con uso de medicamentos para la migraña aguda puede obtenerse a través del diario de ePRO y las evaluaciones de PGI-S, MSQ y MIDAS se realizan en el sitio del estudio en cada visita mensual para PGI-S y MSQ y en los meses 3 y 6 para MIDAS con el uso de un dispositivo de pizarra. Se puede formular un diseño de estudio para comparar la eficacia de cada esquema de administración por la noche en comparación con el placebo, en el cambio promedio general respecto al valor inicial en la cantidad de días de jaqueca (MHD) mensuales durante la fase de tratamiento, en base a los ePRO u otros datos clínicos pertinentes. Otras variables de valoración posibles pueden ser la proporción promedio de pacientes con disminución respecto al valor inicial en los MHD mensuales durante la fase de tratamiento con enmascaramiento doble, el cambio promedio respecto al valor inicial en la puntuación del dominio de limitación funcional de las actividades (R-FR) del cuestionario de calidad de vida específica de la migraña, versión 2.1 (MSQ v2.1), el cambio promedio respecto al valor inicial en la calificación de la impresión general de la gravedad del paciente (PGI-S) (promedio de meses seleccionados), y/o una variable de valoración para la puntuación total de la evaluación de la discapacidad por migraña (MIDAS). Estas y otras evaluaciones de tratamientos contra la migraña son bien conocidas para los expertos en la técnica.

Ejemplo 2: Mejoras de la discapacidad durante 12 meses con lasmiditan para el tratamiento urgente de la migraña: análisis intermedio de los cambios en la escala de la evaluación de la discapacidad por migraña (MIDAS) en el estudio GLADIATOR

Los estudios de fase 3 comparativos con placebo SAMURAI (NCT02439320) y SPARTAN (NCT02605174) evaluaron el lasmiditan 50 mg [solo SPARTAN], 100 mg y 200 mg. En comparación con el placebo, todas las dosis de lasmiditan mostraron tasas significativamente más altas de ausencia de dolor y ausencia de la mayoría de los síntomas molestos dos horas después de la dosis (Kuca et al. J Head and Face Pain 2017; 57:1311-2, Wietecha et al. Cephalgia 2017;37 (supl.):367–8). GLADIATOR

(NCT02565186) es un estudio de fase 3, aleatorizado y sin enmascaramiento en estudio para evaluar el uso intermitente a largo plazo de lasmiditan (100 mg o 200 mg) para el tratamiento urgente de la migraña. A continuación se describe un análisis intermedio de los efectos del lasmiditan sobre la discapacidad por migraña evaluada con la escala MIDAS en GLADIATOR, y ha proporcionado pruebas sorprendentes e inesperadas de efectos beneficiosos persistentes en pacientes con migraña.

Métodos:

A los pacientes que completaron SAMURAI o SPARTAN se les ofreció participar en GLADIATOR con distribución aleatoria de lasmiditan 100 mg o lasmiditan 200 mg, lo que representa un estudio no comparativo y sin enmascaramiento. Se distribuyó lasmiditan 100 mg o lasmiditan 200 mg a los pacientes al azar independientemente de su asignación de tratamiento en los estudios de alimentación, y no necesariamente usaron lasmiditan para todas las crisis de migraña. Este análisis intermedio incluye pacientes con datos de puntuación MIDAS antes de iniciar el GLADIATOR y evaluaciones posteriores al inicio. El análisis presentado se basa en el cuestionario MIDAS administrado antes de iniciar el estudio y en los meses 3, 6, 9 y 12. También se realizó un análisis adicional en el subgrupo de pacientes que completaron los 12 meses. Los cambios se modelaron mediante un análisis de MIDAS de modelo mixto para medidas repetidas mide el tiempo perdido debido a la migraña en días durante 3 meses. Los dominios incluidos son las limitaciones de la actividad en el trabajo, el trabajo doméstico o la actividad social, familiar y de ocio. La MIDAS ha mostrado fiabilidad y validez; las puntuaciones se correlacionan con el razonamiento clínico sobre la necesidad de atención médica (ver Stewart et al. Neurology 1999; 53:988–94, y Stewart et al. Neurology 2001; 56: S20–8).

Descripción general del diseño del estudio GLADIATOR:

Los criterios de inclusión clave fueron los pacientes que cumplen todos los criterios de inclusión para SAMURAI o SPARTAN y tenían al menos una discapacidad por migraña moderada (puntuación de MIDAS ≥ 11). Se distribuyó a los pacientes al azar 1:1 para el tratamiento urgente de la migraña con lasmiditan 100 mg durante un máximo de 12 meses o lasmiditan 200 mg durante un máximo de 12 meses. Los pacientes usaron lasmiditan como primer tratamiento para cada nueva crisis de migraña (≤ 4 horas desde el inicio del dolor de migraña). Se permitió una segunda dosis entre 2 y 24 horas para el rescate (rescate: no alcanzó el estado de ausencia de

cefalea a las 2 horas, completó las evaluaciones de 2 horas y tomó una segunda dosis del fármaco del estudio entre 2 y 24 horas después de la primera dosis) o la recaída (recaída: alcanzó un estado de ausencia de cefalea a las 2 horas, pero después experimentó una recaída de migraña leve, moderada o grave y tomó una segunda dosis del fármaco del estudio hasta 24 horas después de la primera dosis) de migraña. Se realizaron evaluaciones de seguridad y eficacia, incluidos los cuestionarios de MIDAS antes de iniciar el estudio y en los meses 3, 6, 9 y 12.

Cuestionario de MIDAS

(Ver, por ejemplo, Stewart et al., *Neurology* 1999;53:988–94, Stewart et al., *Neurology* 2001; 56: S20–8) La suma de las preguntas 1–5 a continuación representa la puntuación total de MIDAS.

1. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses faltó a su lugar de trabajo o estudio debido al dolor de cabeza?
2. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses disminuyó su productividad en el trabajo o en el estudio a la mitad o más debido a dolores de cabeza? (No incluya los días que contabilizó en la pregunta 1 en los que faltó a su lugar de trabajo o estudio)
3. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no realizó tareas domésticas (tales como quehaceres domésticos, reparaciones y mantenimiento del hogar, compras, cuidado de niños y familiares) debido a dolores de cabeza?
4. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses disminuyó su productividad en las tareas domésticas a la mitad o más debido a dolores de cabeza? (No incluya los días que contabilizó en la pregunta 3 en los que no realizó tareas domésticas)
5. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses faltó a actividades familiares, sociales o de ocio debido a dolores de cabeza?

Las preguntas adicionales incluyen:

- A. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses tuvo dolor de cabeza? (Si el dolor de cabeza duró más de 1 día, contabilice cada día)
- B. En una escala de 0–10, en promedio, ¿qué tan intensos fueron estos dolores de cabeza? (donde 0 = sin dolor en absoluto y 10 = el dolor más intenso posible)

RESULTADOS:

En la Tabla 2 se proporciona un resumen de las características iniciales. Los datos se presentan sobre un total de 2037 pacientes tratados durante un promedio de

5,6 meses. La edad promedio es de 43,2 años y la muestra incluye el 85 % de mujeres.

Tabla 2.

Grupo de tratamiento	Lasmiditan 100 mg (N=974)	Lasmiditan 200 mg (N=1063)
Edad, años promedio (SD)	42,8 (12,3)	43,6 (12,4)
Mujeres, n (%)	828 (85,0)	904 (85,0)
Índice de masa corporal, kg/m ²	31,1 (8,2)	31,0 (8,1)
Blanco, n (%)	774 (76,4)	837 (78,7)
Antecedentes de migraña, años promedio (SD)	18,8 (12,8)	18,8 (12,9)
Crisis de migraña/mes, n promedio (SD) †	5,2 (1,8)	5,2 (1,8)
Migraña precedida de aura, n (%)	356 (36,6)	366 (34,5)
Uso de medicación preventiva de la migraña, n (%)	214 (22,0)	234 (22,0)
Puntuación total de MIDAS, promedio (IQR)	29,4 (15, 36)	28,9 (15, 35)
Cefalea en los últimos 3 meses, días promedio (IQR)	15,5 (8, 20)	15,5 (8, 20)
Intensidad de la cefalea, promedio (IQR) Escala de 0 (sin dolor) a 10 (el dolor más intenso posible)	7,4 (7, 8)	7,3 (6, 8)

† Últimos 3 meses, MIDAS es evaluación de la discapacidad por migraña, SD es desviación estándar.

IQR es amplitud intercuartílica.

Las definiciones de grado para las puntuaciones de MIDAS se muestran en la tabla siguiente.

Puntuación de MIDAS	Definición de grado
0–5	Poca o ninguna discapacidad
6–10	Discapacidad leve
11–20	Discapacidad moderada
21+	Discapacidad grave

Tabla 3. GLADIATOR: Puntuaciones totales de MIDAS

Grupo	Puntuación total promedio de MIDAS [IQR]	Sujetos
Valor inicial	29,4 [15, 36]	n = 972
Lasmiditan 100 mg 3 meses	21,2 [10, 26]*	n = 818
Lasmiditan 100 mg 6 meses	19,1 [8, 24,5]*	n = 672
Lasmiditan 100 mg 9 meses	17,3 [7, 21]*	n = 541
Lasmiditan 100 mg 12 meses	15,3 [5, 20]*	n = 429

*P <0,001 frente al valor inicial; modelo mixto para medidas repetidas.

No hubo diferencias significativas entre las dosis de lasmiditan.

Tabla 4. GLADIATOR: Puntuaciones totales de MIDAS

Grupo	Puntuación total promedio de MIDAS [IQR]	Sujetos
Valor inicial	28,9 [15, 35]	n = 1063
Lasmiditan 200 mg 3 meses	21,1 [9, 25]*	n = 884
Lasmiditan 200 mg 6 meses	18,1 [7, 22]*	n = 719
Lasmiditan 200 mg 9 meses	16,1 [5, 19]*	n = 581
Lasmiditan 200 mg 12 meses	13,4 [4, 16]*	n = 418

*P <0,001 frente al valor inicial; modelo mixto para medidas repetidas.

No hubo diferencias significativas entre las dosis de lasmiditan

Tabla 5. GLADIATOR: Puntuaciones totales de MIDAS para pacientes con datos a los 12 meses

(análisis de pacientes que completan el estudio clínico)

Grupo	Puntuación total promedio de MIDAS [IQR]	Sujetos
Valor inicial	27,7 [15, 34]	n = 429
Lasmiditan 100 mg 3 meses	20,5 [10, 24,5]*	n = 428
Lasmiditan 100 mg 6 meses	18,2 [8, 24]*	n = 428
Lasmiditan 100 mg 9 meses	16,7 [7, 21]*	n = 429
Lasmiditan 100 mg 12 meses	15,3 [5, 20]*	n = 429

*P <0,001 frente al valor inicial; modelo mixto para medidas repetidas.

No hubo diferencias significativas entre las dosis de lasmiditan.

Tabla 6. GLADIATOR: Puntuaciones totales de MIDAS para pacientes con datos a los 12 meses (análisis de pacientes que completan el estudio clínico)

Grupo	Puntuación total promedio de MIDAS [IQR]	Sujetos
Valor inicial	26,2 [14, 31]	n = 418
Lasmiditan 200 mg 3 meses	18,6 [9, 22]*	n = 418
Lasmiditan 200 mg 6 meses	16,3 [6, 20]*	n = 416
Lasmiditan 200 mg 9 meses	15,3 [5,17]*	n = 418
Lasmiditan 200 mg 12 meses	13,4 [4, 16]*	n = 418

*P <0,001 frente al valor inicial; modelo mixto para medidas repetidas.

No hubo diferencias significativas entre las dosis de lasmiditan.

Tabla 7. GLADIATOR: Días de cefalea de MIDAS en los últimos 3 meses

Grupo	Promedio de días con cefalea en los últimos 3 meses [IQR]	Sujetos
Valor inicial	15,5 [8, 20]	n = 974
Lasmiditan 100 mg 3 meses	11,8 [4,5, 15]*	n = 820
Lasmiditan 100 mg 6 meses	10,6 [4, 14]*	n = 673
Lasmiditan 100 mg 9 meses	9,5 [3, 13]*	n = 541
Lasmiditan 100 mg 12 meses	8,8 [3, 10]*	n = 429

*P <0,001 frente al valor inicial; modelo mixto para medidas repetidas.

No hubo diferencias significativas entre las dosis de lasmiditan.

Tabla 8. GLADIATOR: Días de cefalea de MIDAS en los últimos 3 meses

Grupo	Promedio de días con cefalea en los últimos 3 meses [IQR]	Sujetos
Valor inicial	15,5 [8, 20]	n = 1063
Lasmiditan 200 mg 3 meses	11,3 [4, 15]*	n = 884
Lasmiditan 200 mg 6 meses	10,9 [4, 14]*	n = 719
Lasmiditan 200 mg 9 meses	9,0 [3, 12]*	n = 582
Lasmiditan 200 mg 12 meses	8,2 [2,10]*	n = 418

*P <0,001 frente al valor inicial; modelo mixto para medidas repetidas.

No hubo diferencias significativas entre las dosis de lasmiditan.

Tabla 9. GLADIATOR: Días de cefalea de MIDAS en los últimos 3 meses para pacientes con datos a los 12 meses (análisis de pacientes que completan el estudio clínico)

Grupo	Promedio de días con cefalea en los últimos 3 meses [IQR]	Sujetos
Valor inicial	14,3 [8, 18]	n = 429
Lasmiditan 100 mg 3 meses	10,6 [5, 15]*	n = 428
Lasmiditan 100 mg 6 meses	10,2 [4, 13]*	n = 428
Lasmiditan 100 mg 9 meses	9,2 [3, 12]*	n = 429
Lasmiditan 100 mg 12 meses	8,8 [3, 10]*	n = 429

*P <0,001 frente al valor inicial; modelo mixto para medidas repetidas.

No hubo diferencias significativas entre las dosis de lasmiditan.

Tabla 10. GLADIATOR: Días de cefalea de MIDAS en los últimos 3 meses para pacientes con datos a los 12 meses (análisis de pacientes que completan el estudio clínico)

Grupo	Promedio de días con cefalea en los últimos 3 meses [IQR]	Sujetos
Valor inicial	14,5 [7, 18]	n=418
Lasmiditan 200 mg 3 meses	10,6 [4, 15]*	n=418
Lasmiditan 200 mg 6 meses	10,0 [4, 12,5]*	n=416
Lasmiditan 200 mg 9 meses	8,5 [3, 12]*	n=418
Lasmiditan 200 mg 12 meses	8,2 [2, 10]*	n=418

*P <0,001 frente al valor inicial; modelo mixto para medidas repetidas.

No hubo diferencias significativas entre las dosis de lasmiditan.

Tabla 11. GLADIATOR: Cefalea de MIDAS en los últimos 3 meses

Grupo	Cefalea promedio en los últimos 3 meses [IQR] †	Sujetos
Valor inicial	7,4 [7, 8]	n=974
Lasmiditan 100 mg 3 meses	7,0 [6, 8]*	n=820
Lasmiditan 100 mg 6 meses	6,7 [6, 8]*	n=673
Lasmiditan 100 mg 9 meses	6,7 [6, 8]*	n=541
Lasmiditan 100 mg 12 meses	6,4 [5, 8]*	n=429

*P <0,001 frente al valor inicial; modelo mixto para medidas repetidas. † Puntuación de 0-10, donde 0 = sin dolor en absoluto y 10 = el dolor más intenso posible.

No hubo diferencias significativas entre las dosis de lasmiditan.

Tabla 12. GLADIATOR: Cefalea de MIDAS en los últimos 3 meses

Grupo	Cefalea promedio en los últimos 3 meses [IQR] †	Sujetos
Valor inicial	7,3 [6, 8]	n=1063
Lasmiditan 200 mg 3 meses	6,9 [6, 8]*	n=884
Lasmiditan 200 mg 6 meses	6,7 [6, 8]*	n=718
Lasmiditan 200 mg 9 meses	6,5 [6, 8]*	n=580
Lasmiditan 200 mg 12 meses	6,2 [5, 8]*	n=415

*P <0,001 frente al valor inicial; modelo mixto para medidas repetidas. † Puntuación de 0-10, donde 0 = sin dolor en absoluto y 10 = el dolor más intenso posible.

No hubo diferencias significativas entre las dosis de lasmiditan.

Tabla 13. GLADIATOR: Cefalea de MIDAS en los últimos 3 meses para pacientes con datos a los 12 meses (análisis de pacientes que completan el estudio clínico)

Grupo	Cefalea promedio en los últimos 3 meses [IQR] †	Sujetos
Valor inicial	7,4 [7, 8]	n=429
Lasmiditan 100 mg 3 meses	7,1 [6, 8] ¶	n=428
Lasmiditan 100 mg 6 meses	6,9 [6, 8]*	n=428
Lasmiditan 100 mg 9 meses	6,8 [6, 8]*	n=429
Lasmiditan 100 mg 12 meses	6,4 [5, 8]*	n=429

* P <0,001, ¶P = 0,003 frente al valor inicial; modelo mixto para medidas repetidas. † Puntuación de 0-10, donde 0 = sin dolor en absoluto y 10 = el dolor más intenso posible. No hubo diferencias significativas entre las dosis de lasmiditan.

Tabla 14. GLADIATOR: Cefalea de MIDAS en los últimos 3 meses para pacientes con datos a los 12 meses (análisis de pacientes que completan el estudio clínico)

Grupo	Cefalea promedio en los últimos 3 meses [IQR] †	Sujetos
Valor inicial	7,4 [7,8]	n=415
Lasmiditan 200 mg 3 meses	7,0 [6, 8]*	n=415
Lasmiditan 200 mg 6 meses	6,8 [6, 8]*	n=413
Lasmiditan 200 mg 9 meses	6,5 [6, 8]*	n=415
Lasmiditan 200 mg 12 meses	6,2 [5, 8]*	n=415

*P <0,001 frente al valor inicial; modelo mixto para medidas repetidas. † Puntuación de 0-10, donde 0 = sin dolor en absoluto y 10 = el dolor más intenso posible. No hubo diferencias significativas entre las dosis de lasmiditan.

Los pacientes a los que se distribuyó lasmiditan 100 mg o lasmiditan 200 mg al azar, en promedio, tenían una discapacidad grave por migraña antes de iniciar el estudio (puntuación media de MIDAS 21+). Los pacientes mostraron una gran mejoría clínicamente significativa en la MIDAS durante 12 meses de tratamiento (se resume en la Figura 3). La discapacidad por migraña, los días de cefalea y la cefalea en los últimos 3 meses mejoraron con el tiempo con ambas dosis. No hubo diferencias significativas entre las dosis de lasmiditan en ningún resultado. Los cambios desde el valor inicial en el análisis de pacientes que completan el estudio fueron similares a los resultados de la población general en cada uno de los puntos temporales. Este resultado indica que la conclusión general no se ve afectada por los datos faltantes/exclusión selectiva.

El tratamiento con lasmiditan condujo a disminuciones con el tiempo en las puntuaciones de discapacidad por migraña de MIDAS, la cantidad de días de cefalea y la gravedad de la migraña, y estos efectos a largo plazo fueron similares en los grupos de 100 mg y 200 mg de lasmiditan. La disminución observada de la discapacidad durante varios meses, por ejemplo hasta 12 meses, conduce de manera sorprendente e inesperada al concepto de que la administración prolongada de lasmiditan, preferentemente por la noche, representa un medio para lograr una disminución continua que modifica la enfermedad en la predisposición a la migraña de

determinados pacientes con migraña. Por lo tanto, las invenciones descritas en el presente documento están respaldadas por las observaciones inesperadas del estudio Gladiator del lasmiditan.

Ejemplo 3: Lasmiditan prolongado por la noche para la prevención de la migraña

Este estudio analizará la hipótesis principal de que el lasmiditan prolongado por la noche es superior al placebo en la prevención en pacientes con migraña resistente al tratamiento. Se puede realizar un estudio similar en pacientes con migraña sin el criterio adicional de que hayan fracasado los intentos de prevención anteriores. El criterio de valoración principal de este estudio es el cambio promedio general desde el valor inicial en la cantidad de días de jaqueca mensuales durante la fase de tratamiento con enmascaramiento doble de 3 meses en la población total (migraña episódica y crónica).

Todos los objetivos secundarios clave se analizarán tanto en la población total (migraña episódica y crónica) como en la subpoblación de migraña episódica, a menos que se especifique lo contrario. La metodología específica (que incluye la población y el orden de prueba) para las pruebas de los criterios de valoración secundarios clave que siguen se especificará en el plan de análisis estadístico.

Un objetivo secundario del estudio es comparar el lasmiditan prolongado por la noche con placebo con respecto a la prevención de la migraña en la subpoblación de migraña episódica donde el objetivo secundario refleja el cambio promedio general desde el valor inicial en la cantidad de días de jaqueca mensuales durante la fase de tratamiento con enmascaramiento doble de 3 meses en pacientes con migraña episódica. Un objetivo secundario del estudio es comparar el lasmiditan prolongado por la noche con placebo con respecto a una tasa de respuesta del 50 %, donde el objetivo secundario refleja el porcentaje de pacientes con una disminución de ≥ 50 % desde el valor inicial en los días de jaqueca mensuales durante la fase de tratamiento con enmascaramiento doble de 3 meses. Un objetivo secundario del estudio es comparar el lasmiditan prolongado por la noche con placebo con respecto al cambio en el funcionamiento, donde el objetivo secundario refleja el cambio promedio desde el valor inicial en la puntuación del dominio de limitación funcional de las actividades del Cuestionario de calidad de vida específica de la migraña, versión 2.1 (MSQ v2.1) en el mes 3. Un objetivo secundario del estudio es comparar el lasmiditan prolongado por la noche con placebo con respecto a una tasa de respuesta del 75 %, donde el objetivo

secundario refleja el porcentaje de pacientes con una disminución de ≥ 75 % desde el valor inicial en los días de jaqueca mensuales durante la fase de tratamiento con enmascaramiento doble de 3 meses. Un objetivo secundario del estudio es comparar el lasmiditan prolongado por la noche con placebo con respecto a una tasa de respuesta del 100 %, donde el objetivo secundario refleja el porcentaje de pacientes con una disminución del 100 % desde el valor inicial en los días de jaqueca mensuales durante la fase de tratamiento con enmascaramiento doble de 3 meses.

Este estudio puede ser un estudio multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble, paralelo, comparativo con placebo de lasmiditan prolongado por la noche en pacientes que cumplen con los criterios de la Clasificación internacional de trastornos de cefalea (ICHD) para un diagnóstico de migraña precedida o no de aura o migraña crónica, y en quienes han fracasado con 2 a 4 tratamientos habituales para la prevención de la migraña. El estudio tiene 4 períodos, incluido un período de referencia en estudio para determinar si el paciente cumple con los criterios de inclusión.

El estudio tiene seis grupos de tratamiento: lasmiditan prolongado por la noche (25, 50, 75, 100, 150 y 200 mg/noche) y placebo. Después de un período de referencia en estudio de 1 mes, los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión a los que se distribuyó al azar en una relación de 1:1 para recibir placebo o lasmiditan prolongado por la noche durante hasta 3 meses de tratamiento con enmascaramiento doble. El lasmiditan por la noche se administra por vía oral, en una única administración, en uno o más comprimidos para alcanzar la dosis especificada en estudio. Los pacientes que completan la fase de tratamiento con enmascaramiento doble pueden entrar en una fase de tratamiento sin enmascaramiento de 3 meses. A partir de ese momento, todos los pacientes en la fase de tratamiento sin enmascaramiento recibirán lasmiditan prolongado por la noche a la dosis especificada por grupo.

El estudio seleccionará aproximadamente 764 potenciales participantes del estudio para asegurar la aleatorización de aproximadamente 420 pacientes con migraña, de los cuales aproximadamente 250 pacientes tienen migraña episódica, o estas cantidades se ajustan según sea necesario para la cantidad de grupos estudiados. A menos que se especifique de otro modo, los análisis estadísticos se realizarán en una población por intención de tratar (ITT), que incluye a todos los pacientes a los que se les distribuye al azar y reciben al menos una dosis del producto en investigación. Los pacientes de la población ITT se analizarán de acuerdo con el

grupo de tratamiento al que están asignados al azar. Cuando se evalúa un cambio desde el valor inicial, el paciente se incluirá en el análisis solo si tiene una medición de valor inicial y una posterior al valor inicial. El análisis principal evaluará la eficacia del lasmiditan prolongado por la noche en comparación con el placebo en el cambio promedio general desde el valor inicial en la cantidad de días de jaqueca y días de jaqueca probable mensuales durante la fase de tratamiento con enmascaramiento doble de 3 meses. El análisis principal se realizará mediante una técnica de modelo mixto para medidas repetidas en función de la máxima verosimilitud restringida.

Los pacientes son aptos para la inclusión en el estudio solo si cumplen todos los criterios siguientes en la selección: 1) tener entre 18 y 75 años (inclusive) en el momento de la selección; 2) tener un diagnóstico de migraña según lo definido por las pautas de la Sociedad Internacional de Cefalea ICHD-3 (1.1, 1.2 o 1.3) (ICHD-3 2018), con antecedentes de jaquecas al menos 1 año antes de la visita 1, y aparición de migrañas antes de los 50 años; 3) tener antecedentes, antes de la visita 1, de al menos 4 días de jaqueca y al menos 1 día con ausencia de cefalea por mes en promedio durante los últimos 3 meses; 4) tener, antes de la visita 1, documentación (historia clínica o de farmacológica o confirmación de un médico) del fracaso previo con 2 a 4 categorías de medicamentos preventivos de la migraña en los últimos 10 años de la lista siguiente debido a una eficacia inadecuada (es decir, dosis máxima tolerada durante al menos 2 meses) y/o razones de seguridad/tolerabilidad, la lista incluye (a) propranolol o metoprolol (b) topiramato, (c) valproato o divalproato, (d) amitriptilina, (e) flunarizina, (f) candesartán, (g) toxina botulínica A o B, y (h) medicación aprobada a nivel nacional para la prevención de la migraña (los pacientes que solo califican según (f) y (h) no deben superar el 20 % de la población total del estudio); 5) de la visita 2 a la visita 3 (período de referencia en estudio), tener una frecuencia de 4 o más días de jaqueca y al menos 1 día sin cefalea por período de 30 días (para evitar informes sesgados, no se informará a los pacientes la cantidad días de migraña o cefalea en los que se basa la calificación del estudio); y 6) de la visita 2 a la visita 3 (período de referencia en estudio), deben cumplir con los registros diarios de cefalea de ePRO suficientes, que se muestra al completar al menos el 80 % de los registros del diario.

Se considera que la administración prolongada de lasmiditan por la noche para su uso en la prevención de la migraña será superior a los tratamientos preventivos anteriores, particularmente en determinadas poblaciones previamente tratadas ineficazmente, por acción continua sobre el sistema del nervio trigémino. Se cree que

estas propiedades farmacológicas darán como resultado una eficacia superior para la prevención de la migraña en pacientes que padecen migrañas resistentes al tratamiento. Por lo tanto, la eficacia potencial proporcionada por el uso de lasmiditan del presente documento para prevenir la migraña en pacientes cuya enfermedad ha sido refractaria a dos o más esquemas de tratamiento o prevención previos de monoterapia y/o terapia doble, representaría un avance adicional importante en la prevención de la migraña. Preferentemente, los pacientes tratados con los esquemas posológicos de la presente invención también pueden experimentar potencialmente la ausencia de cefalea y/o la ausencia de la discapacidad por migraña según se evalúa por métodos bien conocidos para el experto en la técnica, tales como la evaluación MIDAS o con instrumentos de evaluación de la calidad de vida bien conocidos. Preferentemente, los pacientes tratados con los esquemas posológicos de la presente invención experimentarán tres días de migraña al mes o menos, y más preferentemente no más de un día de migraña al mes. Preferentemente, los esquemas posológicos de la presente invención proporcionarán una prevención mejorada de la migraña, como se describe en el presente documento, al mismo tiempo que muestran seguridad y tolerabilidad clínicas convenientes.

Ejemplo 4: Estudio LAIL: ensayo comparativo aleatorizado con enmascaramiento doble de fase 2 de lasmiditan una vez por noche para el tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos

En el estudio LAIL, se administrará lasmiditan una vez al día al menos 8 horas antes de necesitar conducir, y se recomendará la administración a la hora de acostarse. Como se usa en el presente documento, esto refleja una pauta posológica por la noche. Los pacientes no deben conducir ni realizar otras actividades que requieran mayor atención hasta al menos 8 horas después de tomar cada dosis del fármaco del estudio, incluso si se sienten lo suficientemente bien como para hacerlo. Para minimizar estos efectos, se recomienda que los pacientes tomen las dosis del fármaco del estudio a la hora de acostarse. Cuando sea posible en función de la restricción de 8 horas, se recomienda la administración a la hora de acostarse. Esta pauta posológica proporciona un ejemplo de administración "por la noche", como se usa en el presente documento, que puede incluir cualquier momento particular del día en el que el paciente tenga la intención de dormir o descansar durante un período de horas, y que el paciente típicamente tomaría como tiempo de sueño, y en donde preferentemente la "administración por la noche" ocurrirá 8 horas antes de la franja de

tiempo siguiente en la que el paciente desee conducir un automóvil. Esta pauta posológica también proporciona un ejemplo de administración "por la noche", como se usa en el presente documento, lo que significa que se administra lasmiditan una vez cada período de 24 horas, o una vez cada día calendario, preferentemente durante no menos de 5 días consecutivos, o preferentemente durante un período de no menos de 10 días, o durante el tiempo que sea necesario para prevenir la migraña. Esta pauta posológica también proporciona un ejemplo de administración "prolongada", como se usa en el presente documento, que significa que se administra lasmiditan de forma continua y consecutiva, donde el paciente administra las dosis y/o en donde se le indica al paciente que administre las dosis como parte de un esquema de tratamiento.

Objetivos ^a	Criterios de valoración ^b
Principal	
Probar la hipótesis de que al menos 1 dosis de lasmiditan (50 mg/día o 100 mg/día) es superior al placebo en la prevención de la migraña en pacientes con migraña episódica	El cambio promedio general desde el valor inicial en la cantidad de días de jaqueca mensuales durante la fase de tratamiento con enmascaramiento doble de 3 meses
<u>Objetivos secundarios clave</u> Si el lasmiditan (50 o 100 mg/día) es significativamente superior a nivel estadístico al placebo en el objetivo principal, se analizarán los objetivos secundarios clave siguientes mediante comparaciones múltiples:	La metodología específica (incluido el orden de prueba, la relación y la asignación y propagación de errores de tipo I) para las pruebas de los criterios de valoración secundarios clave siguientes se especificarán en un plan de análisis estadístico (SAP):
<i>Comparar lasmiditan con placebo con respecto a:</i>	
el 50 % de la tasa de respuesta	El porcentaje de pacientes con ≥ 50 % de disminución desde el valor inicial en los días de jaqueca mensuales
funcionamiento	El cambio promedio desde el valor inicial en la puntuación del dominio de limitación funcional de las actividades del MSQ v2.1 en el

	mes 3
la cantidad de días mensuales con uso de tratamiento de migraña aguda (abortiva)	El cambio promedio general desde el valor inicial en la cantidad de días mensuales con el uso de medicación para la cefalea aguda
sueño	El cambio promedio general desde el valor inicial en la medición del resultado percibido por el paciente del sueño (PROMIS-SF v1.0 Trastorno del sueño 4a)
Otros objetivos secundarios	Criterios de valoración
<i>Comparar lasmiditan con placebo con respecto a:</i>	
el 30 % de la tasa de respuesta	El porcentaje de pacientes con una disminución de ≥ 30 % desde el valor inicial en los días de jaqueca mensuales
el 75 % de la tasa de respuesta	El porcentaje de pacientes con una disminución de ≥ 75 % desde el valor inicial en los días de jaqueca mensuales
el 100 % de la tasa de respuesta	El porcentaje de pacientes con una disminución del 100 % desde el valor inicial en los días de jaqueca mensuales
inicio del 50 % de respuesta sostenida	El mes inicial en el que la separación estadística en la proporción de pacientes que logran al menos una disminución del 50 % de los días de jaqueca mensuales se mantiene en todos los meses posteriores hasta el mes 3
días de cefalea moderada o grave	El cambio promedio general desde el valor inicial en la cantidad de días de cefalea moderada o grave mensuales
inicio del efecto	El mes inicial en el que se muestra la separación estadística en el cambio promedio desde el valor inicial en la cantidad de días de jaqueca mensuales y se mantiene en todos los meses posteriores hasta el mes 3
días de cefalea mensuales	El cambio promedio general desde el

	valor inicial en la cantidad de días de cefalea mensuales
• Días de jaqueca según ICHD-3	• El cambio promedio general desde el valor inicial en la cantidad de días de jaqueca según ICHD-3 mensuales
• horas de jaqueca mensuales	• El cambio promedio general desde el valor inicial en la cantidad de horas de jaqueca mensuales
• horas de cefalea mensuales	• El cambio promedio general desde el valor inicial en la cantidad de horas de cefalea mensuales
• discapacidad y calidad de vida relacionada con la salud	• Cambios desde el valor inicial hasta el mes 3 en las medidas siguientes: ○ Puntuación total de MIDAS y elementos individuales ○ Puntuación total de MSQ v2.1 y puntuación del dominio de la prevención funcional de las actividades y función emocional
• impresión general de la gravedad del paciente y el cambio de la afección de la migraña	• El cambio promedio desde el valor inicial en la puntuación de PGI-S en el mes 3 • La puntuación promedio de PGI-C en el mes 3
• síntomas de alodinia	• El cambio promedio desde el valor inicial en la puntuación de ASC-12 en el mes 3
• crisis de migraña	• El cambio promedio general desde el valor inicial en la cantidad de crisis de migraña mensuales
• inicio de las crisis de migraña después de la administración	• La diferencia promedio general en el momento del inicio de las crisis de migraña
<i>Evaluar:</i>	
• la farmacocinética de lasmiditan	• Concentraciones plasmáticas promedio de lasmiditan
	Durante el Período de estudio IV (seguimiento):

• cambios en la eficacia, seguridad y resultados funcionales	• Cambios promedio en todas las medidas continuas de eficacia, seguridad y resultados funcionales que también se evalúan en el período de tratamiento con enmascaramiento doble
Objetivos terciarios	Criterios de valoración
<i>Comparar lasmiditan con placebo con respecto a:</i>	
• síntomas asociados con la migraña	• El cambio promedio general desde el valor inicial en la cantidad de días de jaqueca mensuales con: ○ náuseas y/o vómitos ○ fotofobia y fonofobia ○ aura ○ síntomas prodrómicos • El cambio promedio general desde el valor inicial en la cantidad de días sin síntomas y sin cefalea mensuales
• síntomas de depresión y ansiedad	• Cambios promedio desde el valor inicial hasta el mes 3 en las medidas siguientes: ○ PHQ-9 ○ GAD-7
• cambios en la calidad de vida relacionada con la salud	• Cambios desde el valor inicial hasta el mes 3 en las medidas siguientes: ○ HCRU ○ Situación laboral

Abreviaturas: ASC-12 = Lista de verificación de síntomas de alodinia de 12 elementos; GAD = Escala de trastorno de ansiedad generalizada de 7 elementos; HCRU = Cuestionario de utilización de recursos de atención médica; ICHD = Clasificación internacional de trastornos de cefalea; MIDAS = Evaluación de la discapacidad por migraña; MSQ v2.1 = Cuestionario de calidad de vida específica de la migraña, versión 2.1; PGI-S = Impresión general de la gravedad del paciente; PHQ-9 = Cuestionario de la salud del paciente-9; PROMIS-SF = Sistema de información de medición de resultados percibidos por el paciente, formulario corto [v1.0 Trastorno del sueño 4a]; SAP = Plan de análisis estadístico.

^a Todos los objetivos son para el Período de estudio III (período de tratamiento con enmascaramiento doble de 3 meses), a menos que se especifique “durante el Período de estudio IV” en esta tabla.

^b Las definiciones de valor inicial y el criterio de valoración variarán según la evaluación. Para los objetivos principal y secundarios clave, los valores iniciales y los criterios de valoración se definen en la Sección 9. Para el resto de evaluaciones, los valores iniciales y los criterios de valoración se definirán en el SAP.

Definiciones de criterios de valoración de migraña y cefalea:

Criterio de valoración	Definición/Criterios
Jaqueca	Una cefalea, precedida o no de aura, de ≥ 30 minutos de duración, con las dos características requeridas siguientes (A y B): A. Al menos 2 de las características siguientes de la cefalea: • Ubicación unilateral • Naturaleza pulsante • Intensidad de dolor moderada o grave • Agravamiento por actividad física de rutina o que provoca la evitación de esta Y B. Durante la cefalea, al menos uno de los siguientes: • Náuseas y/o vómitos • Fotofobia y fonofobia <i>(Definición adaptada de la definición estándar de IHS ICHD-3)</i>
Jaqueca probable	Una cefalea de ≥ 30 minutos de duración, precedida o no de aura, pero sin una de las características de la migraña de la definición de IHS ICHD-3. Para ser exactos, cumple • ya sea al menos dos criterios A y cero criterios B, o • un criterio A y al menos un criterio B.
Día de jaqueca (objetivo principal)	Un día calendario en el que se produce una jaqueca o una jaqueca probable.
Día de jaqueca según ICHD	Un día calendario en el que se produce una jaqueca.
Crisis jaquecosa	A partir de un día cualquiera se registra una jaqueca o una jaqueca probable y finaliza cuando transcurre un día sin migrañas.
Cefalea sin migraña	Todos las cefaleas de ≥ 30 minutos de duración que no cumplen la definición de migraña o migraña probable.
Día de cefalea sin migraña	Un día calendario en el que se produce una cefalea

	sin migraña.
Día de cefalea	Un día calendario en el que se produce cualquier tipo de cefalea (incluida la migraña, migraña probable y cefalea sin migraña).

Abreviaturas: ICHD = Clasificación internacional de trastornos de cefalea; IHS = Sociedad Internacional de Cefalea.

Diseño general:

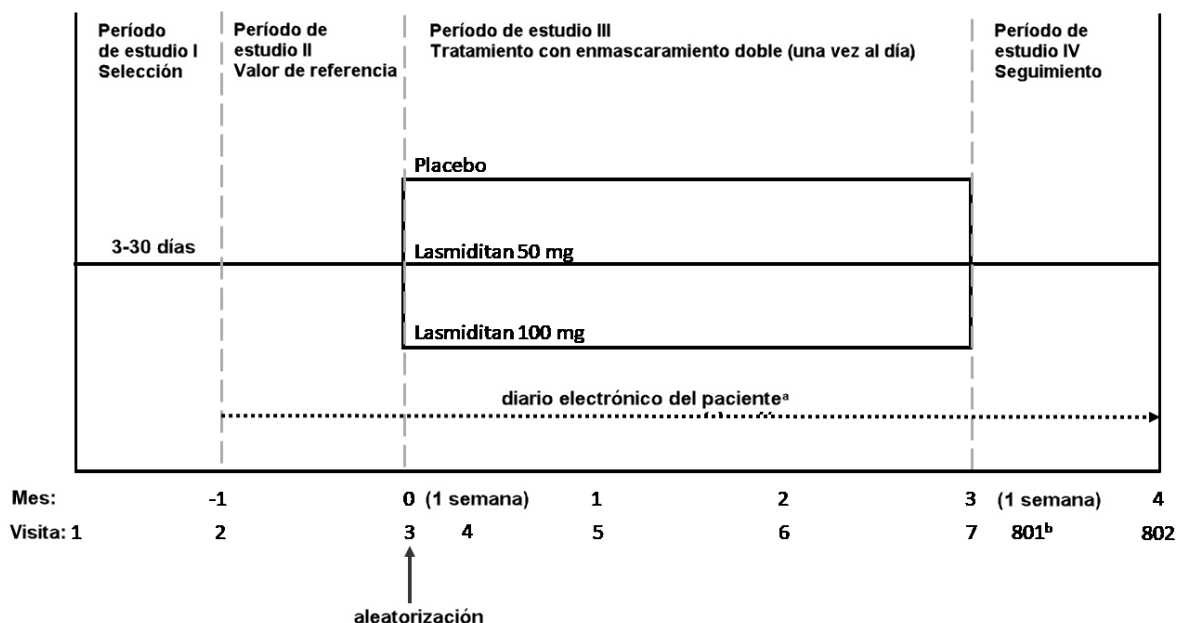
El estudio LAIL es un estudio de fase 2 multicéntrico, con enmascaramiento doble, aleatorizado, comparativo con placebo de lasmiditan en pacientes adultos con migraña episódica. El estudio consiste en 4 períodos secuenciales (ver el Esquema a continuación y el Programa de actividades):

- Período de estudio I (selección): 3-30 días
- Período de estudio II (valor de referencia en estudio): 30-40 días después del período de estudio I
- Período de estudio III (tratamiento con enmascaramiento doble): aproximadamente 90 días
- Período de estudio IV (seguimiento): hasta 32 días

Durante el Período de estudio III, a los pacientes se les distribuirá al azar, con una relación de 2:1:1, 1 de 3 tratamientos por vía oral una vez al día (QD):

- Placebo
- Lasmiditan
 - 50 mg
 - 100 mg (ver la sección 6.1 sobre el método de valoración para este grupo de tratamiento)

Esquema:



^a Además del diario electrónico del paciente, los pacientes completarán un cuaderno de anotaciones en papel.

^b La visita 801 será una visita telefónica para evaluar los síntomas de abstinencia y los eventos adversos asociados con el tratamiento del estudio.

Programa de actividades (SoA):

Durante el periodo de tratamiento, se pueden realizar visitas no programadas a discreción del investigador. El periodo de aptitud de la evaluación de referencia en estudio durará de 30 a 40 días. Los investigadores y los pacientes pueden tener hasta 5 días adicionales para programar la Visita 3 (más allá de los 40 días); sin embargo, la aptitud se basará en el periodo de 30 a 40 días. Las actividades de la visita de terminación anticipada (ET) se aplican a las terminaciones anticipadas que se produzcan antes de la Visita 7. La Visita 801 será una visita telefónica; y transcurrirá 7 días después de la Visita 7 o ET. La Visita 801 se usará para evaluar cualquier síntoma de abstinencia y AE asociados con el tratamiento del estudio, así como cualquier otra evaluación planificada según el Programa de actividades. Los AE observados pueden desencadenar otras evaluaciones (incluidas pruebas de laboratorio y visitas de seguimiento adicionales), según sea necesario en opinión del investigador.

Procedimiento	SP I Visita 1 Selección	SP II Visita 2 Valor de referencia en estudio	SP III Período de tratamiento (3 meses)					ET	SP IV Seguimiento		Notas
			Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7		Visita 801	Visita 802	
Mes de estudio		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Intervalo diana (días) desde la visita anterior			30-45	7	23	30	30			7	23
Margen de intervalo (días)				±2	±2	±2	±2			±2	±2
Intervalo permitido (días) entre visitas	3-30	30-40									
Evaluaciones y procedimientos											
Consentimiento informado	X										
Demografía	X										
Características de la migraña según los criterios de IHS	X										
Antecedentes de migraña	X										
Exploración clínica completa	X						X	X			
Altura	X										
Peso	X		X				X	X			
Antecedentes médicos	X										
Consumo de sustancias adictivas	X										Sustancia adictiva: alcohol, cafeína, nicotina, tabaco
ECG de 12 derivaciones	X			X			X	X			Realizado antes de la extracción de sangre.

Procedimiento	SP I Visita 1 Selección	SP II Visita 2 Valor de referencia en estudio	SP III Período de tratamiento (3 meses)					ET	SP IV Seguimiento		Notas
			Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7		Visita 801	Visita 802	
Mes de estudio		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Intervalo diana (días) desde la visita anterior			30-45	7	23	30	30		7	23	
Margen de intervalo (días)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Intervalo permitido (días) entre visitas	3-30	30-40									
Signos vitales	X		X	X	X	X	X	X		X	Incluye la presión arterial en sedestación y el pulso, medidos por triplicado. Antes de la dosis y antes de las extracciones de sangre.
Criterios de inclusión y exclusión	X										
Confirmar la aptitud		X	X								
Revisión de AE		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Revisión de medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Introducir el diario electrónico, incluida la evaluación de la capacidad del paciente para usarlo	X										

Procedimiento	SP I Visita 1 Selección	SP II Visita 2 Valor de referencia en estudio	SP III Período de tratamiento (3 meses)					ET	SP IV Seguimiento		Notas
			Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7		Visita 801	Visita 802	
Mes de estudio		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Intervalo diana (días) desde la visita anterior			30-45	7	23	30	30		7	23	
Margen de intervalo (días)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Intervalo permitido (días) entre visitas	3-30	30-40									
Proporcionar el diario electrónico y el cuaderno de anotaciones en papel del paciente, y capacitación sobre el diario electrónico		X									

Procedimiento	SP I Visita 1 Selección	SP II Visita 2 Valor de referencia en estudio	SP III Período de tratamiento (3 meses)					ET	SP IV Seguimiento		Notas
			Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7		Visita 801	Visita 802	
Mes de estudio		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Intervalo diana (días) desde la visita anterior			30-45	7	23	30	30		7	23	
Margen de intervalo (días)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Intervalo permitido (días) entre visitas	3-30	30-40									
Video de capacitación para el pacientes			X								Si está disponible y cuando las normas nacionales y los Consejos de Revisión Ética lo permitan, los pacientes verán un video de capacitación diseñado para abordar las expectativas de los pacientes con respecto a la participación en un ensayo comparativo con placebo y la diferencia entre el tratamiento médico y la investigación.
Dispensar el tratamiento del estudio			X	X	X	X					

Procedimiento	SP I Visita 1 Selección	SP II Visita 2 Valor de referencia en estudio	SP III Período de tratamiento (3 meses)					ET	SP IV Seguimiento		Notas
			Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7		Visita 801	Visita 802	
Mes de estudio		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Intervalo diana (días) desde la visita anterior			30-45	7	23	30	30		7	23	
Margen de intervalo (días)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Intervalo permitido (días) entre visitas	3-30	30-40									
Registro en el diario electrónico del paciente		Ver detalles.									Los pacientes completarán los diarios electrónicos a diario a partir de la Visita 2. Para obtener detalles sobre el diario electrónico del paciente.
Registro en el cuaderno de anotaciones en papel del paciente		Ver detalles.									Los pacientes usarán el cuaderno de anotaciones en papel, según sea necesario, para registrar el uso de medicamentos concomitantes para la cefalea. Para obtener detalles sobre el cuaderno de anotaciones en papel del paciente.

Procedimiento	SP I Visita 1 Selección	SP II Visita 2 Valor de referencia en estudio	SP III Período de tratamiento (3 meses)					ET	SP IV Seguimiento		Notas
			Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7		Visita 801	Visita 802	
Mes de estudio		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Intervalo diana (días) desde la visita anterior			30-45	7	23	30	30		7	23	
Margen de intervalo (días)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Intervalo permitido (días) entre visitas	3-30	30-40									
Revisión del diario electrónico y del cuaderno de anotaciones en papel del paciente			X	X	X	X	X	X		X	
Aleatorización			X								
Evaluar el cumplimiento con el fármaco del estudio				X	X	X	X	X			
Recoger el envase de fármaco del estudio vacío/sin uso				X	X	X	X	X			
Pruebas clínicas de laboratorio y programa de muestreo											
Hematología	X		X		X		X	X			
Bioquímica clínica	X		X		X		X	X			No se requiere ayuno.
Análisis de orina	X						X	X			
FSH	X										Solo mujeres, si es necesario, para confirmar la menopausia

Procedimiento	SP I Visita 1 Selección	SP II Visita 2 Valor de referencia en estudio	SP III Período de tratamiento (3 meses)					ET	SP IV Seguimiento		Notas
			Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7		Visita 801	Visita 802	
Mes de estudio		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Intervalo diana (días) desde la visita anterior			30-45	7	23	30	30		7	23	
Margen de intervalo (días)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Intervalo permitido (días) entre visitas	3-30	30-40									
Prueba serológica de embarazo	X						X	X			La prueba serológica de embarazo debe realizarse solo en mujeres en edad fértil. Una prueba de orina positiva debe ir seguida de una prueba serológica de embarazo para su confirmación. Recoja el suero de embarazo en la Visita 7 o ET si la paciente no continúa en el Período de estudio IV.

Procedimiento	SP I Visita 1 Selección	SP II Visita 2 Valor de referencia en estudio	SP III Período de tratamiento (3 meses)					ET	SP IV Seguimiento		Notas
			Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7		Visita 801	Visita 802	
Mes de estudio		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Intervalo diana (días) desde la visita anterior			30-45	7	23	30	30		7	23	
Margen de intervalo (días)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Intervalo permitido (días) entre visitas	3-30	30-40									
Prueba de embarazo en orina			X		X	X				X	Prueba de embarazo en orina que debe realizarse solo en mujeres en edad fértil. Realizado de forma local. Una prueba de orina positiva debe ir seguida de una prueba serológica de embarazo para su confirmación.
Prueba de detección de drogas en orina	X										
Muestra farmacogenética			X								Antes de la dosis
Muestras de biomarcadores exploratorios			X				X	X			Visita 3: antes de la dosis

Procedimiento	SP I Visita 1 Selección	SP II Visita 2 Valor de referencia en estudio	SP III Período de tratamiento (3 meses)					ET	SP IV Seguimiento		Notas
			Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7		Visita 801	Visita 802	
Mes de estudio		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Intervalo diana (días) desde la visita anterior			30-45	7	23	30	30		7	23	
Margen de intervalo (días)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Intervalo permitido (días) entre visitas	3-30	30-40									
Farmacocinética				X	X	X					Visita 6: Se recogerá una muestra de PK adicional mediante la técnica de micromuestreo.
Escalas, cuestionarios y criterios de valoración											
Visita inicial de C-SSRS/Visita de selección	X										
C-SSRS desde la última visita		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Formulario complementario de autoagresión	X	X	X	X	X	X	X	X		X	Administración desencadenada solo por eventos informados espontáneamente.

Procedimiento	SP I Visita 1 Selección	SP II Visita 2 Valor de referencia en estudio	SP III Período de tratamiento (3 meses)					ET	SP IV Seguimiento		Notas
			Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7		Visita 801	Visita 802	
Mes de estudio		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Intervalo diana (días) desde la visita anterior			30-45	7	23	30	30		7	23	
Margen de intervalo (días)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Intervalo permitido (días) entre visitas	3-30	30-40									
Formulario de seguimiento de autoagresiones	X	X	X	X	X	X	X	X		X	Requerido si la desencadena el formulario complementario de autoagresión según las indicaciones.
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 Trastorno del sueño 4a			X		X	X	X	X		X	
ASC-12			X				X	X			
Evaluación de accidentes/infracciones al conducir, visita inicial			X								
Evaluación de accidentes/infracciones al conducir desde la última visita				X	X	X	X	X		X	

Procedimiento	SP I Visita 1 Selección	SP II Visita 2 Valor de referencia en estudio	SP III Período de tratamiento (3 meses)					ET	SP IV Seguimiento		Notas
			Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7		Visita 801	Visita 802	
Mes de estudio		-1	0	N/A	1	2	3			4	
Intervalo diana (días) desde la visita anterior			30-45	7	23	30	30		7	23	
Margen de intervalo (días)				±2	±2	±2	±2		±2	±2	
Intervalo permitido (días) entre visitas	3-30	30-40									
Evaluación del dolor crónico no relacionado con la migraña			X		X	X	X	X		X	Cuestionario proporcionado por el médico para evaluar otras afecciones de dolor crónico. Las evaluaciones posteriores a la Visita 3 son solo para quienes que tienen una afección de dolor crónico identificada en la Visita 3.

Abreviaturas: AE = evento adverso; ASC-12 = Lista de verificación de síntomas de alodinia de 12 elementos; C-SSRS = Escala de valoración de la gravedad de la conducta suicida de la Universidad de Columbia; ET = terminación anticipada; FSH = hormona foliculoestimulante; GAD-7 = Escala de trastorno de ansiedad generalizada de 7 elementos; IHS = Sociedad Internacional de Cefalea; MIBS-4 = Escala de carga interictal en migraña de 4 elementos; MSQ v2.1 = Cuestionario de calidad de vida específica de la migraña, versión 2.1; PGI-C = Impresión general del cambio del paciente; PGI-S = Impresión general de la gravedad del paciente; PHQ-9 = Cuestionario de la salud del paciente-9; PK = farmacocinética; PROMIS-SF = Sistema de información de medición de resultados percibidos por el paciente, formulario corto [v1.0 Trastorno del sueño 4a]; SP = período de estudio.

La duración de la fase de tratamiento aleatorizado (3 meses) se considera suficiente para evaluar la seguridad y eficacia de un medicamento preventivo de la migraña y coincide con las disposiciones reglamentarias para compuestos con indicaciones de uso y poblaciones de pacientes similares. Entre los pacientes a los que se distribuyó placebo al azar en los estudios de prevención de la migraña, la respuesta al placebo a los 3 meses osciló entre el 14 % y el 31 % (Speciali et al. 2010), lo que destaca la importancia de las comparaciones del fármaco activo del estudio con el placebo. Dada la corta semivida del lasmiditan, la concentración del fármaco debe ser nominal 2 días después de la suspensión. Se evaluará a los pacientes para determinar los efectos de la abstinencia durante los primeros 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento. Se incluye un período de seguimiento de 1 mes después del tratamiento para continuar evaluando la seguridad del paciente y la frecuencia de las migrañas.

En este estudio de fase 2 se estudiarán dos concentraciones de lasmiditan: 50 mg y 100 mg. Se prevé que la exposición sistémica con lasmiditan 50 mg y 100 mg alcance o supere la exposición observada en ratas que recibieron una dosis por vía oral de 1 mg/kg de lasmiditan que dio como resultado efectos positivos y estadísticamente significativos en diversos modelos farmacológicos de rata que se cree que son pertinentes para la migraña. Se prevé que las dosis de lasmiditan 100 mg mantendrán las concentraciones cerebrales libres promedio por encima de la constante inhibidora *in vitro* del receptor de 5-HT_{1F} durante una duración mayor que la de lasmiditan 50 mg, que puede proporcionar una mayor eficacia para lasmiditan 100 mg en comparación con lasmiditan 50 mg. Si bien la eficacia de lasmiditan sobre la ausencia de dolor en 2 horas en los estudios de lasmiditan de fase 3 de crisis única completados parecieron relacionarse con la dosis, las tasas de recaída de la migraña fueron igualmente bajas

en el rango de dosis de 50 mg a 200 mg en el intervalo de 2 horas a una franja de tiempo de 24 horas después de la administración. En el estudio sin enmascaramiento a largo plazo con tratamiento intermitente de crisis de migraña con lasmiditan, se observó una disminución durante el período de tratamiento de 12 meses en la discapacidad por migraña, los días de cefalea, la gravedad de la cefalea y la cantidad de migrañas tratadas con lasmiditan. Estos hallazgos fueron similares para las dosis de 100 mg y 200 mg.

Los TEAE registrados con lasmiditan en los estudios de fase 3 de crisis única completados fueron principalmente de naturaleza neurológica, en su mayoría de intensidad leve o moderada, y la probabilidad de experimentar TEAE generalmente aumentó con el aumento de la dosis de lasmiditan. Según los estudios de lasmiditan para el tratamiento urgente de la migraña, lasmiditan 100 mg y 200 mg mostraron una eficacia similar en los criterios de valoración que puede relacionarse con el tratamiento preventivo de la migraña, pero la dosis de 200 mg mostró un mayor número de TEAE. Este estudio de fase 2 analizará lasmiditan 50 mg y 100 mg para su uso una vez al día en el tratamiento preventivo de la migraña.

Esquema posológico:

Se administrará lasmiditan una vez por día/noche al menos 8 horas antes de necesitar conducir, y se recomienda la administración a la hora de acostarse. Se considera que este esquema de tratamiento maximiza la tolerabilidad y el potencial de observar la eficacia del lasmiditan para la prevención de la migraña. En voluntarios sanos, se mostró que el tratamiento urgente con lasmiditan altera la capacidad de conducir simulada de una manera dependiente de la dosis, que desaparece 8 horas después de la administración. Dado que se trata de un problema de seguridad potencial importante, los pacientes que participen en el estudio LAIL recibirán indicaciones de no conducir vehículos durante al menos 8 horas después de la administración. Para que haya al menos 8 horas antes de conducir, en este estudio se recomienda administrar la dosis aproximadamente a la hora de acostarse. Si bien los TEAE registrados con lasmiditan son generalmente de leves o moderados y de corta duración, se recomienda la administración a la hora de acostarse para atenuar los problemas de tolerabilidad potenciales observados con el tratamiento urgente e intermitente de lasmiditan, que se consideran menos aceptables con el tratamiento preventivo prolongado por la noche. Esto incluye TEAE (p. ej., somnolencia, letargo o fatiga), que pueden considerarse molestos durante las horas de vigilia. Otra razón para recomendar la administración a la hora de acostarse es que las crisis de migraña

alcanzan su punto máximo durante las primeras horas de la mañana. Un análisis de 3592 crisis de migraña en 1696 adultos mostró que las crisis de migraña con frecuencia comienzan entre las 4 y las 9 de la mañana (Fox y Davis 1998) y casi la mitad de las crisis comienzan durante esta franja de tiempo de 5 horas. Si bien se considera que los efectos farmacodinámicos prolongados del lasmiditan son una ventaja de los esquemas posológicos del presente documento, la administración a la hora de acostarse proporcionará concentraciones de fármaco más altas en las horas de la mañana, un momento pico para la aparición de crisis de migraña.

Se considera que un paciente ha completado el estudio si ha completado todas las fases del estudio, incluida la última visita o el último procedimiento programado que se muestra en el Programa de actividades. El final del estudio se define como la fecha de la última visita o el último procedimiento programado que se muestra en el Programa de actividades del último paciente.

Población del estudio:

Todos los pacientes deben cumplir con los criterios de selección siguientes. La aptitud de los pacientes para la inscripción en el estudio será en función de los resultados de una selección de antecedentes médicos, exploración clínica, exploración neurológica, pruebas clínicas de laboratorio, electrocardiogramas (ECG) y antecedentes de migraña durante la selección y un período de referencia en estudio, como se describe en las secciones de Criterios de inclusión y exclusión. Se debe documentar la naturaleza de cualquier afección concomitante presente en el momento de la exploración clínica y cualquier afección preexistente. Las personas que no cumplen con los criterios para participar en este estudio (descartadas en el proceso de selección) por razones específicas descritas pueden ser consideradas para una nueva selección una vez.

Los pacientes cumplirán con los requisitos de inclusión para el estudio solo si se aplican todos los criterios siguientes:

1. Los pacientes deben tener entre 18 y 75 años inclusive, al momento de firmar el consentimiento informado.
2. Tener un diagnóstico de migraña precedida o no de aura según lo definido por las directrices de la Clasificación internacional de trastornos de cefalea de la Sociedad Internacional de Cefalea (IHS) (1.1, 1.2.1) (ICHD-3 2018), con antecedentes de migrañas de al menos 1 año antes a la Visita 1 y la aparición de migrañas antes de los 50 años.
3. Antes de la Visita 1, tener antecedentes de 4 a 14 días de jaqueca y al menos 2 crisis de migraña por mes en promedio durante los últimos 3 meses.
4. De la Visita 2 a la Visita 3 (período de referencia en estudio), tener una frecuencia de 4 a 14 días de jaqueca y al menos 2 crisis de migraña (ver definiciones) por registro en el diario electrónico. Para evitar informes sesgados, no se informará a los pacientes la cantidad de días de jaqueca en los que se basa la calificación del estudio.
5. De la Visita 2 a la Visita 3 (período de referencia en estudio), los pacientes deben cumplir con los registros diarios de cefalea de ePRO suficientes, que se muestra al completar al menos el 80 % de los registros del diario.
6. Los pacientes deben ser capaces de dar un consentimiento informado firmado como el que se describe, que incluye el cumplimiento de los requisitos y restricciones enumerados en el formulario de consentimiento informado (ICF) y en este protocolo.

7. El paciente debe ser confiable y estar dispuesto a seguir los procedimientos del estudio.
8. Las mujeres en edad fértil deben dar negativo en la prueba de embarazo y deben aceptar usar un método anticonceptivo altamente eficaz.
Los pacientes son excluidos del estudio si cumplen alguno de los criterios siguientes:
9. Haber usado lasmiditan anteriormente, incluidos aquellos que ya completaron este estudio o se retiraron de este.
10. Tener hipersensibilidad conocida al lasmiditan, o a cualquier excipiente de comprimidos de lasmiditan por vía oral, o cualquier sensibilidad a un ditán o hipersensibilidad conocida a múltiples fármacos en opinión del investigador.
11. Tener antecedentes de uso de un anticuerpo monoclonal de CGRP para la prevención de migrañas en los 4 meses posteriores a la Visita 1.
12. Tener antecedentes de haber fracasado con más de 4 clases de medicamentos preventivos para la migraña.
13. No haber recibido más de 9 dosis de tripanos por mes en los 3 meses anteriores a la Visita 1 y ≤ 9 dosis de triptanos durante el período de referencia en estudio.
14. Recibir actualmente medicación u otros tratamientos para la prevención de las jaquecas, en opinión del investigador. La toxina botulínica A y B que se haya administrado en la zona de la cabeza o el cuello para su uso terapéutico debe suspenderse al menos 3 meses antes de la Visita 2. Los medicamentos, los bloqueos nerviosos o el uso de dispositivos (como la estimulación magnética transcraneal) en la zona de la cabeza o el cuello o para la prevención de la migraña deben suspenderse al menos 30 días antes de la Visita 2.
15. Tener antecedentes de cefalea diaria persistente, cefalea en brotes o subtipos de migraña, incluida la migraña precedida de aura en el tronco encefálico (migraña basilar) (1.2.2), migraña hemipléjica (esporádica o familiar) (1.2.3) o migraña retiniana (1.2.4), que define la IHS ICHD-3.
16. Tener antecedentes de cefalea (por ejemplo, cefalea en brotes, cefalea por uso excesivo de medicamentos) que no sea migraña o cefalea de tipo tensional según la definición de la IHS ICHD-3 en los 3 meses anteriores a la aleatorización.
17. Antes de la Visita 1, tener antecedentes de ≥ 15 días de cefalea (migraña, migraña probable o cualquier otra cefalea) por mes en promedio durante los últimos 3 meses o la sospecha de padecer migraña crónica según la definición de la IHS ICHD-3.

18. Tener antecedentes de lesiones en la cabeza o el cuello en los 6 meses anteriores a la Visita 1.
19. Tener antecedentes de traumatismo craneoencefálico asociado con un cambio significativo en la calidad o frecuencia de las cefaleas.
20. Dar positivo a una prueba de detección de drogas en orina para detectar el abuso de cualquier sustancia adictiva en la Visita 1.
21. Tener antecedentes de mareos y/o vértigo recurrentes, incluidos vértigo postural paroxístico benigno, síndrome de Ménière, migraña vestibular y otros trastornos vestibulares.
22. Tener una insuficiencia renal o hepática significativa en opinión del investigador o cumplir con los criterios de monitoreo hepático.
23. Las mujeres en período de lactancia.
24. Tener una afección médica aguda, grave o inestable que, a juicio del investigador, indique una dificultad médica que impediría la participación en el estudio (p. ej., bradicardia sintomática).
25. No querer o no poder cumplir con el uso de un dispositivo de recopilación de datos.

Los descartados en el proceso de selección se definen como pacientes que dan su consentimiento para participar en el estudio clínico pero que posteriormente no se asignan al azar al tratamiento del estudio. Las personas que no cumplen con los criterios para participar en este estudio (descartadas en el proceso de selección) pueden ser seleccionadas nuevamente una sola vez si: los pacientes están usando un medicamento concomitante que requiere una dosis estable durante una duración específica antes de la Visita 2 y se necesita tiempo adicional para cumplir con el requisito de duración. El intervalo entre la selección y la nueva selección debe ser de al menos 45 días o más si es necesario para los plazos especificados en los criterios de inclusión/exclusión o en la lista de medicamentos concomitantes.

El tratamiento del estudio se define como cualquier tratamiento en investigación y/o placebo destinado a administrarse a un participante del estudio (paciente) de acuerdo con el protocolo del estudio. Este estudio incluye un tratamiento con enmascaramiento doble con lasmiditan 50 mg y 100 mg o placebo administrados por vía oral QD para la prevención de las jaquecas. Se administrará lasmiditan QD al menos 8 horas antes de necesitar conducir, se recomienda a la hora de acostarse. Para preservar el enmascaramiento durante todo el estudio, los pacientes de todos los

grupos de tratamiento recibirán dos comprimidos por día (uno de cada tamaño) con doble simulación para garantizar el enmascaramiento del tratamiento del estudio QD.

Grupo de estudio	Comprimidos administrados (QD)			
	Activo		Placebo	
	Lasmiditan 50 mg	Lasmiditan 100 mg ^a	Lasmiditan 50 mg equivalente al placebo	Lasmiditan 100 mg equivalente al placebo
Lasmiditan 50 mg	X			X
Lasmiditan 100 mg		X	X	
Placebo			X	X

^a La dosis inicial de lasmiditan se valorará: durante la primera semana de tratamiento, los pacientes de este grupo de tratamiento recibirán 50 mg de lasmiditan QD, y después 100 mg QD.

El fármaco del estudio se administrará aproximadamente a la misma hora cada día y se recomienda la administración a la hora de acostarse. Los pacientes registrarán la fecha y hora de las administraciones de dosis seleccionadas en su diario electrónico. En este estudio no se permiten las modificaciones de dosis.

Este es un estudio con enmascaramiento doble (es decir, se ocultará la identidad tanto del paciente como del investigador en el tratamiento del estudio). Se usarán los factores de estratificación siguientes: región geográfica o país, frecuencia de migraña antes de iniciar el estudio (<8 frente a ≥8 días de jaqueca por mes).

Se impedirá la inscripción de pacientes con migrañas de baja frecuencia (es decir, <8 días de jaqueca/mes) si la cantidad de dichos pacientes supera los 176. En caso de desenmascaramiento de un investigador, del personal del sitio que realiza las evaluaciones, o del paciente, el paciente deberá retirarse del estudio.

En cada visita se evaluará el cumplimiento del paciente con el tratamiento del estudio. Los métodos para evaluar el cumplimiento incluirán preguntas directas y el recuento de los comprimidos devueltos.

En cada visita, se recopilará el estado de cumplimiento del producto en investigación en función del porcentaje de comprimidos tomados del total recetado.

Se debe registrar la indicación de uso, fechas de administración y dosis de cualquier medicamento o vacuna (incluidos todos los medicamentos de venta libre o de venta con receta para la migraña, así como otras afecciones, vitaminas y/o complementos herbarios) que el paciente esté recibiendo al momento inscribirse en el estudio o que recibe durante el estudio, junto con el motivo de uso, las fechas de administración, incluidas las fechas de inicio y finalización, la información de dosificación, incluida la dosis y frecuencia, y la vía de administración.

Los pacientes usarán su cuaderno de anotaciones, según sea necesario, para registrar el uso de medicamentos concomitantes para la migraña. El personal del estudio debe registrar todos los medicamentos concomitantes durante la participación del paciente en el estudio.

Todas las dosis de lasmiditan se asociaron con la capacidad de conducción deteriorada en un estudio de voluntarios sanos con un simulador de conducción por computadora. Los pacientes deben restringir la conducción, el manejo de maquinaria pesada u otras actividades similares después de tomar el fármaco del estudio, como se describe en el ICF. Para minimizar estos efectos, se recomienda que los pacientes tomen las dosis de lasmiditan a la hora de acostarse. También deben esperar al menos 8 horas antes de conducir, operar maquinaria pesada o realizar otras actividades similares.

Los pacientes que abandonen el estudio o el producto en investigación durante la fase de tratamiento con enmascaramiento doble (Período de estudio III) pasarán inmediatamente al Período de estudio IV. Los pacientes que abandonen prematuramente el producto en investigación por cualquier motivo deben completar los procedimientos de eventos adversos y otros procedimientos de seguimiento del protocolo. No se permitirá el abandono temporal.

El diario electrónico se usará para recopilar la información para la evaluación principal de eficacia. Además de la información recopilada a través del diario electrónico y el cuaderno de anotaciones del paciente, las evaluaciones se proporcionarán en el sitio de acuerdo con el Programa de actividades.

Las evaluaciones secundarias de la eficacia incluyen el Cuestionario de calidad de vida específica de la migraña, versión 2.1. MSQ v2.1 es un instrumento del estado de salud relleno por el paciente que se desarrolló para abordar el impacto físico y emocional en el funcionamiento que preocupa específicamente a las personas que sufren de jaquecas. El instrumento consiste en 14 elementos que abordan 3 dominios (Jhingran et al. 1998b): limitación funcional de las actividades, prevención funcional de

las actividades y función emocional. El dominio de limitación mide específicamente la discapacidad en relación con el impacto en el desempeño de las actividades normales, donde el dominio de prevención aborda el deterioro funcional completo y el dominio emocional evalúa los sentimientos relacionados con los días incapacitantes de jaqueca mensuales. Las respuestas se dan mediante una escala tipo Likert de 6 puntos, que varía entre "en ningún momento" y "todo el tiempo". Las puntuaciones brutas para cada dominio se calculan como la suma de las respuestas de los elementos, donde la suma colectiva proporciona la puntuación bruta total que después se convierte en una escala de 0 a 100, con puntuaciones más altas que indican un mejor estado de salud y un cambio positivo en las puntuaciones que reflejan una mejora funcional (Jhingran et al. 1998a; Martin et al. 2000). El instrumento fue diseñado con un período de recuperación de 4 semanas y se considera confiable, válido y sensible al cambio en el deterioro funcional debido a la migraña (Jhingran et al. 1998b; Bagley et al. 2012).

Otra evaluación secundaria de la eficacia será el Sistema de información de resultados percibidos por el paciente (formulario corto 4a de trastornos relacionados con el sueño) (PROMIS®). PROMIS® es parte de una iniciativa del plan de trabajo del Instituto Nacional de la Salud. Su objetivo declarado es "proporcionar a los médicos e investigadores acceso a medidas de salud y bienestar eficientes, precisas, válidas y que respondan a las necesidades de los adultos y los niños" (HealthMeasures 2013). La iniciativa PROMIS usó la teoría de medición moderna y un enfoque científicamente riguroso para el desarrollo de instrumentos que incluían métodos cuantitativos, cualitativos y mixtos. Este enfoque produjo bancos de elementos notificados por los pacientes con excelentes propiedades psicométricas. El banco de elementos notificados por los pacientes de PROMIS-SD (HealthMeasures WWW) se desarrolló a través de un proceso iterativo de búsqueda de bibliografía, recopilación y clasificación de elementos, revisión de contenido de expertos, investigación de pacientes cualitativa y pruebas piloto. Los 27 elementos resultantes evalúan las percepciones notificadas por los pacientes sobre la calidad del sueño, la profundidad del sueño y la restauración asociada con el sueño. Esto incluye las dificultades y preocupaciones percibidas para conciliar el sueño o para permanecer dormido, así como las percepciones de la adecuación y la satisfacción del sueño. El PROMIS-SD ha mostrado excelentes propiedades de medición, incluida la coherencia interna y la validez convergente. La validez del banco de elementos estuvo respaldada por correlaciones moderadas o altas con escalas existentes y por la capacidad de distinguir entre quienes tenían trastornos del sueño y quienes no (Buysse et al. 2010). El PROMIS-SD ha sido

probado y presentó pruebas de validez (p. ej., asociaciones esperadas, discriminación entre grupos conocidos) en una amplia gama de poblaciones (Busse et al. 2013, Cook et al. 2012, Fenton et al. 2011, Stachler et al. 2014). Las investigaciones posteriores que usaron análisis de elementos y razonamiento clínico redujeron la escala de 27 elementos a 8 elementos. Los autores informaron que la versión de 8 elementos tiene “mayor precisión de medición que el Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI)” (Yu et al. 2012). La reducción adicional de elementos produjo una versión de 4 elementos (PROMIS-SF SD 4a). Los 4 elementos resultantes miden la calidad del sueño, el inicio del sueño, los problemas para dormir y el descanso. La investigación realizada por Jensen et al. (2016) mostró que la versión de 4 elementos tiene confiabilidad y validez adecuadas. Cada pregunta tiene 5 opciones de respuesta que varían en valor de 1 a 5. Para la puntuación, la puntuación bruta total se obtiene mediante la suma de los valores de la respuesta a cada pregunta. Con la puntuación bruta total calculada, la tabla de conversión de puntuación aplicable se usa en el Manual de puntuaciones de trastornos del sueño de PROMIS para traducir la puntuación bruta total a una puntuación T para cada participante. La puntuación T cambia la escala de la puntuación bruta a una puntuación estandarizada con un promedio de 50 y una desviación estándar (SD) de 10. Una puntuación más alta representa un mayor trastorno del sueño.

Otra evaluación secundaria de la eficacia puede incluir una Evaluación de la discapacidad por migraña (MIDAS). La MIDAS es una escala evaluada por el paciente que fue diseñada para cuantificar la discapacidad relacionada con la cefalea durante un período de 3 meses. Este instrumento consiste en 5 elementos que reflejan la cantidad de días indicados como perdidos, o con disminución de productividad en el trabajo o en el hogar y en eventos sociales. Cada pregunta se responde como la cantidad de días durante los últimos 3 meses de evaluación, que van de 0 a 90, donde la puntuación total es la suma de las 5 respuestas numéricas. Un valor más alto indica más discapacidad (Stewart et al. 1999, 2001). Este instrumento se considera confiable y válido, y se correlaciona con el razonamiento clínico sobre la necesidad de atención médica (Stewart et al. 1999, 2001). Para la interpretación clínica, se desarrollaron 4 grados categóricos en función de la puntuación total: el grado I (0 a 5) es para poca o ninguna discapacidad, el grado II (6 a 10) es para discapacidad leve, el grado III (11 a 20) es para discapacidad moderada, y el grado IV (21+) es para discapacidad grave. La categoría de discapacidad grave se ha subdividido posteriormente en Grado IV-A (grave [21 a 40]) y Grado IV-B (muy grave [41 a 270]) porque una alta proporción de

pacientes con migraña crónica está en el Grado IV (Blumenfeld et al. 2011). Dos preguntas adicionales (A y B) recopilan información sobre la frecuencia de las cefaleas y la intensidad de la cefalea. Estos no puntúan en el cuestionario de MIDAS, pero se incluyen para proporcionar información clínicamente pertinente que puede ayudar en las decisiones de tratamiento y abordaje.

Otra evaluación secundaria de la eficacia puede incluir una impresión general de la gravedad del paciente. La escala de impresión general de la gravedad del paciente (PGI-S) (Guy 1976) es un instrumento que evalúa el paciente que mide la gravedad de la enfermedad actual. El PGI-S incluye un rango de respuestas posibles, desde 1 ("normal, nada enfermo") hasta 7 ("extremadamente enfermo"). La impresión general del cambio del paciente puede ser otra evaluación secundaria de la eficacia. La escala de impresión general del cambio del paciente (PGI-C) (Guy 1976) es un instrumento que evalúa el paciente que mide el cambio en los síntomas del paciente. Es una escala de 7 puntos en la que una puntuación de 1 indica que el paciente está "mucho mejor", una puntuación de 4 indica que el paciente no ha experimentado "ningún cambio" y una puntuación de 7 indica que el paciente está "mucho peor". Otra evaluación secundaria de la eficacia puede incluir una lista de verificación de síntomas de alodinia de 12 elementos. La ASC-12 (Lipton et al. 2008) es un instrumento de 12 elementos, validado, cuantitativo y que el paciente completa para medir la presencia y gravedad de la alodinia cutánea en relación con las crisis de cefalea. La herramienta se desarrolló para proporcionar respuestas graduadas en lugar de respuestas dicotómicas (presente/ausente). En la ASC-12 se pregunta con qué frecuencia el paciente experimenta un aumento del dolor o una sensación desagradable en la piel durante el tipo de cefalea más grave al realizar cada uno de los 12 elementos, como peinarse, usar lentes y exponerse al calor o al frío. Cada uno de los 12 elementos tiene las opciones de respuesta siguientes: no se aplica a mí (0 puntos), nunca (0 puntos), raramente (0 puntos), menos de la mitad del tiempo (1 punto) y la mitad del tiempo o más (2 puntos). La puntuación total varía de 0 a 24 y brinda las categorías de alodinia siguientes (Lipton et al. 2008): ninguna (0 a 2 puntos), leve (3 a 5 puntos), moderada (6 a 8 puntos) y grave (9 puntos o más).

Otras evaluaciones de la eficacia incluyen la información recopilada a través del diario electrónico y del cuaderno de anotaciones del paciente. La respuesta de los pacientes a los medicamentos para la migraña aguda se registrará en el sitio. Las descripciones de las otras evaluaciones terciarias se enumeran a continuación.

El Cuestionario de la salud del paciente-9 (PHQ-9) es un instrumento de 9 elementos que el paciente completa que fue diseñado para detectar MDD y para medir la gravedad de los síntomas depresivos (Kroenke et al. 2001). Los 9 elementos pertenecen a los criterios de diagnóstico para la MDD del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, cuarta edición (DSM-IV) y todavía son aplicables para el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, quinta edición (DSM-V): anhedonia, estado de ánimo deprimido, dificultad para dormir, sensación de cansancio, cambios en el apetito, culpa, culpabilidad o sentirse inútil, dificultad para concentrarse, sensación de lentitud o inquietud y pensamientos de que estaría mejor muerto o de autoagresión. Cada elemento se evalúa en una escala de 4 puntos (0 = nunca, 1 = varios días, 2 = más de la mitad del tiempo, 3 = casi todos los días) en función de los síntomas durante las últimas 2 semanas. La puntuación general varía de 0 a 27, con los niveles de gravedad de la depresión que se definen de la manera siguiente: 0-4 mínimo, 5-9 leve, 10-14 moderada, 15-19 moderadamente grave y 20-27 grave. El instrumento se considera confiable y válido para su uso en entornos clínicos y de investigación (Kroenke et al. 2001), incluso en pacientes con migraña (Seo y Park 2015a).

La Escala de trastorno de ansiedad generalizada de 7 elementos (GAD-7) es un cuestionario de 7 elementos que el paciente completa que fue diseñado para detectar el GAD y medir la gravedad de los síntomas de la ansiedad (Spitzer et al. 2006). La herramienta se desarrolló en función de los criterios de síntomas para el GAD en el DSM-IV (aún aplicable para DSM-V), así como la revisión de las escalas de ansiedad existentes, con elementos que abordan lo siguiente: sentimientos de nerviosismo, preocupación incontrolable, preocupación excesiva, dificultad para relajarse, inquietud, irritabilidad y temor.

El paciente identifica en qué medida le han molestado estos síntomas durante las últimas 2 semanas. Cada uno de los 7 elementos se califica en una escala de 4 puntos (0 = nada, 1 = varios días, 2 = más de la mitad de los días, 3 = casi todos los días), con una puntuación total que varía de 0 a 21. Los niveles de gravedad de la ansiedad se definen de la manera siguiente: 0-4 = mínimo, 5-9 = leve, 10-14 = moderada y 15-21 = grave. El instrumento se considera confiable y válido para su uso en entornos clínicos y de investigación (Spitzer et al. 2006), incluso en pacientes con migraña (Seo y Park 2015b).

Los puntos temporales planificados para todas las evaluaciones de seguridad se proporcionan en el Programa de actividades (SoA). Una exploración física completa

incluirá, como mínimo, evaluaciones de los sistemas cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal y neurológico. También se medirán y registrarán la altura y el peso. Los investigadores deben prestar especial atención a los signos clínicos relacionados con enfermedades graves previas. Los eventos adversos (AE) se registran en función de las examinaciones. Los signos vitales incluirán la temperatura corporal, la presión arterial y el pulso. La presión arterial y el pulso se medirán por triplicado en posición sentada antes de la extracción de sangre y la administración del fármaco del estudio. La altura y el peso se evaluarán según se indica en el Programa de actividades. Cualquier hallazgo clínicamente significativo de la medición de los signos vitales que dé lugar a un diagnóstico debe registrarse como un AE.

Para cada paciente, se recopilará un electrocardiograma (ECG) digital único de 12 derivaciones en las visitas que se muestran en el Programa de actividades. Los ECG deben registrarse de acuerdo con las recomendaciones específicas del estudio incluidas en el manual de ECG. El ECG de detección se leerá de forma local. Los ECG restantes se leerán de forma centralizada. Los pacientes deben permanecer en decúbito supino durante aproximadamente 5 a 10 minutos antes de recolectar los datos del ECG y permanecer en decúbito supino pero despiertos mientras se recolectan los datos del ECG. Cualquier hallazgo clínicamente significativo de los ECG que dé lugar a un diagnóstico debe registrarse como un AE.

Con la excepción de los resultados de las pruebas de laboratorio que pueden desenmascarar el estudio, los resultados de las pruebas de laboratorio se proporcionarán al investigador. El Apéndice 2 proporciona una lista de las pruebas clínicas de laboratorio que se realizarán y el SoA para el desarrollo cronológico y la frecuencia. El investigador debe revisar el informe del laboratorio, documentar esta revisión y registrar cualquier cambio clínicamente pertinente que se produzca durante el estudio en la sección AE del CRF. Los hallazgos anormales de laboratorio clínicamente significativos son aquellos que no están asociados con la enfermedad subyacente, a menos que el investigador considere que son más graves de lo esperado para la afección del participante. Todas las pruebas de laboratorio con valores considerados anormales clínicamente significativos durante la participación en el estudio deben repetirse hasta que los valores vuelvan a la normalidad o al valor inicial o el investigador o el monitor médico ya no los consideren clínicamente significativos. Si dichos valores no vuelven a la normalidad/valor inicial dentro de un período que el investigador considere razonable, se debe identificar la etiología y notificar al patrocinador. Todas las evaluaciones de laboratorio requeridas por el

protocolo, como se definen en el Apéndice 2, deben realizarse de acuerdo con el manual de laboratorio y el SoA. Cualquier hallazgo clínicamente significativo de las pruebas de laboratorio que dé como resultado un diagnóstico debe registrarse como un AE. Si un paciente del estudio experimenta niveles elevados de ALT $\geq 3X$ ULN, ALP $\geq 2X$ ULN o TBL elevado $\geq 2X$ ULN, las pruebas hepáticas deben repetirse en el plazo de 3 a 5 días, incluidas ALT, AST, ALP, TBL, bilirrubina directa, gamma-glutamilttransferasa y creatina cinasa para confirmar la anomalía y determinar si aumenta o disminuye. Si la anomalía persiste o empeora, el investigador debe iniciar el monitoreo clínico y de laboratorio en consulta con el monitor médico del estudio. El monitoreo de ALT, AST, TBL y ALP debe continuar hasta que los niveles se normalicen o vuelvan a los niveles iniciales aproximados.

Debido a que el lasmiditan es un fármaco de penetración centralizada, la evaluación de las ideas de suicidio y del comportamiento suicida se controlará durante el estudio mediante la Escala de valoración de la gravedad de la conducta suicida de la Universidad de Columbia (C-SSRS). La C-SSRS es una escala que captura la aparición, gravedad y frecuencia de las ideas de suicidio y del comportamiento suicida durante el período de evaluación a través de un cuestionario (Posner et al. 2011). La escala incluye preguntas indicadas para solicitar el tipo de información necesaria para determinar si se produjo un pensamiento o comportamiento relacionado con el suicidio. La C-SSRS es rellena por un profesional de la salud debidamente capacitado con al menos 1 año de experiencia clínica/en asistencia sanitaria de acuerdo con el Programa de actividades.

Para evaluar más a fondo el impacto del lasmiditan en la conducción, se pedirá a los pacientes que respondan preguntas relacionadas con accidentes automovilísticos e infracciones de tránsito de acuerdo con el Programa de actividades. En las visitas y horarios especificados en el Programa de actividades, se extraerán muestras de sangre de las venas para determinar las concentraciones plasmáticas de lasmiditan y su/s metabolito/s.

Cuando se extrae una muestra de sangre, se debe registrar el momento (formato de 24 horas) y la fecha de la última administración de la dosis (típicamente la noche anterior) antes de extraer la muestra de sangre. También se deben registrar el momento y la fecha exactos de la extracción de muestras de sangre. Se usará un análisis validado para determinar las concentraciones plasmáticas de lasmiditan y su/s metabolito/s. La información sobre la concentración del fármaco que puede

desenmascarar el estudio no se comunicará a los centros participantes ni al personal con enmascaramiento hasta que se haya desenmascarado el estudio.

Se solicitará la utilización de recursos de atención médica y la situación laboral (HCRU) al personal del estudio mientras se documentan las respuestas de los pacientes. La HCRU consiste en 3 preguntas sobre la cantidad de visitas a la sala de emergencias de hospitales, las estadías en un hospital y cualquier otra visita con un profesional de la salud que se haya producido desde la última visita del estudio del paciente, fuera de las visitas asociadas con la participación en el ensayo clínico. También se les preguntará específicamente a los pacientes sobre la cantidad de instancias de atención médica relacionados con las jaquecas. La visita inicial incluirá las mismas preguntas, pero con el marco de referencia de los últimos 6 meses. También se preguntará sobre la situación laboral, dada la correlación y la posible confusión con los criterios de valoración de la salud, como la MIDAS.

La hipótesis principal es determinar que al menos 1 dosis de lasmiditan (50 mg/día o 100 mg/día) es superior al placebo en la prevención de la migraña en pacientes con migraña episódica. Se seleccionará aproximadamente 541 pacientes para lograr 292 pacientes asignados al azar, con una relación de 2:1:1, a: placebo (n=146), lasmiditan 50 mg (n=73) o lasmiditan 100 mg (n=73). Con la presunción de una tasa de interrupción del 20 % y un tamaño del efecto de 0,55, se estima que este tamaño de muestra proporcionará aproximadamente el 90 % de potencia que la dosis más eficaz de lasmiditan se separará del placebo a un nivel de significación unilateral de 0,05 o 0,1, o preferentemente a un nivel de significación bilateral de 0,05, para la población por intención de tratar (ITT) en este estudio.

Se definen tres poblaciones de análisis de la manera siguiente: población ITT, población de seguridad y población de seguimiento. Las poblaciones ITT y de seguridad incluyen a todos los pacientes a los que se les distribuye al azar y reciben al menos una dosis del producto en investigación. La población de seguimiento incluye a todos los pacientes que entran en la fase de seguimiento (Período de estudio IV). A menos que se indique lo contrario, todos los análisis de eficacia se realizarán de acuerdo con el principio de ITT en la población ITT; es decir, los pacientes se analizarán según el tratamiento al que fueron distribuidos al azar, independientemente de si en realidad recibieron un tratamiento diferente. Los análisis de seguridad se realizarán en la población de seguridad en función del tratamiento que recibió el paciente. Los análisis para la fase de seguimiento (Período de estudio IV) se basarán únicamente en la población de seguimiento. A menos que se especifique lo contrario,

los análisis se realizarán en la población ITT para los análisis de eficacia y en la población de seguridad para los análisis de seguridad. Cuando se evalúa un cambio desde el valor inicial, el paciente se incluirá en el análisis solo si tiene una medición de valor inicial y una posterior al valor inicial. Las variables de eficacia continua con medidas repetidas se analizarán mediante métodos de modelo mixto para medidas repetidas (MMRM). El MMRM incluirá los efectos categóricos fijos del tratamiento, la categoría de frecuencia del día de jaqueca inicial (<8 frente a ≥ 8 días de jaqueca mensuales), el país agrupado, el mes y la interacción del tratamiento por mes, así como las covariables fijas continuas de la interacción del valor inicial y del valor inicial por mes. Para el modelo del criterio de valoración principal, la categoría de frecuencia del día de jaqueca inicial se excluirá de las covariables, ya que el valor del día de jaqueca mensual inicial continuo ya está en el modelo. Para el análisis del Período de estudio III, la Visita 3 se define como el valor inicial y todas las visitas programadas entre la Visita 5 y la Visita 7 se definen como las observaciones posteriores al valor inicial. Para las variables de eficacia continua sin medidas repetidas, se usará un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con imputación de la traslación del último dato (LOCF), que contiene los efectos principales del tratamiento, la categoría de frecuencia del día de jaqueca inicial y el país agrupado, así como la covariable fija continua del valor inicial. La suma de cuadrados de tipo III para los promedios de mínimos cuadrados (LSMeans) se usará para las comparaciones estadísticas. Para el análisis del Período de estudio III, la Visita 3 se define como el valor inicial y la última observación disponible entre la Visita 3 y la Visita 7 será la observación posterior al valor inicial. Las variables binarias de eficacia con medidas repetidas se analizarán mediante un modelo lineal generalizado mixto (GLIMMIX) como análisis de medidas repetidas de efectos mixtos en función de la pseudoverosimilitud. El modelo GLIMMIX incluirá los efectos fijos y categóricos del tratamiento, el mes y la interacción del tratamiento por mes, así como la covariable fija continua del valor inicial. Para las variables binarias de eficacia sin medidas repetidas, las comparaciones entre los grupos de tratamiento se realizarán mediante regresiones logísticas con los mismos términos del modelo que el modelo ANCOVA. El país agrupado puede eliminarse para garantizar la convergencia del modelo. Para las variables continuas de seguridad con medidas repetidas se usarán métodos de MMRM, así como un modelo ANCOVA con imputación LOCF si se considera oportuno. Cuando se usa un modelo ANCOVA para medidas de seguridad, el modelo contendrá el efecto principal del tratamiento, así como la covariable fija continua del valor inicial. Para las comparaciones estadísticas

se usarán las sumas de cuadrados de tipo III para los LSMeans. Para las variables de seguridad categóricas (como los AE y otros cambios categóricos de interés), así como las características iniciales categóricas, las comparaciones entre los grupos de tratamiento se realizarán mediante la prueba exacta de Fisher. Los efectos del tratamiento se evaluarán en función de un nivel de significación bilateral de 0,05 para todos los análisis de eficacia y seguridad, a menos que se indique de otro modo. El error de tipo I debido a comparaciones múltiples para los objetivos principal y secundarios clave se controlará de acuerdo con el procedimiento de comparaciones múltiples definido en el SAP. No habrá ajustes por multiplicidad para análisis de otros datos (otros objetivos secundarios u objetivos terciarios). Los países se agruparán según se considere necesario con fines del análisis estadístico. Se realizarán análisis exploratorios adicionales de los datos según se considere oportuno.

La cantidad y el porcentaje de pacientes ITT que completan el estudio o lo interrumpen de forma anticipada se tabularán para todos los grupos de tratamiento para el Período de estudio III. Los motivos de la interrupción se compararán entre los grupos de tratamiento para el Período de estudio III con la población ITT. Además, se resumirán las subcategorías de interrupción por decisión del paciente. Para el Período de estudio IV, se tabulará la cantidad y el porcentaje de pacientes ITT que entran al Período de estudio IV para todos los grupos de tratamiento, así como de estos pacientes, la cantidad y el porcentaje de pacientes que completan el Período de estudio IV. Solo se presentarán estadísticas descriptivas para los grupos de tratamiento en el Período de estudio IV. La asignación de pacientes por investigador se resumirá para el Período de estudio III para todos los pacientes ITT. La asignación de pacientes por investigador también se enumerará para todos los períodos del estudio.

Las características siguientes de los pacientes antes de iniciar el estudio se resumirán por grupo de tratamiento para todos los pacientes ITT. Los criterios de valoración demográficos (edad, sexo, origen étnico, altura, peso, índice de masa corporal), relacionados con la migraña y/o la cefalea del diario de ePRO por período inicial de 30 días, el consumo de alcohol, tabaco, cafeína y nicotina, los antecedentes médicos y las afecciones preexistentes, los antecedentes médicos y las afecciones preexistentes se resumirán por término preferido dentro de la categoría de órgano, aparato o sistema (SOC).

La proporción de pacientes que recibieron medicamentos concomitantes recopilados de los CRF electrónicos y los medicamentos prolongados recopilados en

el registro de medicamentos para la cefalea se resumirá para todos los pacientes ITT para el Período de estudio III y el Período de estudio IV por separado.

Se considerará que un paciente cumple en general con el producto en investigación durante el Período de estudio III si todos los datos de cumplimiento de las visitas disponibles de las Visitas 5 a 7 indican cumplimiento. El porcentaje de pacientes que cumplen con el producto en investigación en cada visita individual y en general se comparará entre los grupos de tratamiento mediante la prueba exacta de Fisher.

Se calculará el cumplimiento electrónico del diario de resultados percibidos por el paciente en cada período de 1 mes (incluidos el valor inicial, el mes 1, el mes 2, el mes 3 y el mes 4), así como para el Período de estudio III en general (del mes 1 al mes 3). El cumplimiento del diario en cada período se calcula de la manera siguiente:

$$\frac{\text{Cantidad real de días de diario en el período}}{\text{Cantidad esperada de días de diario en el período}} \times 100$$

El criterio de valoración principal de la eficacia es el cambio promedio general desde el período inicial en la cantidad de días de jaqueca mensuales durante la fase de tratamiento con enmascaramiento doble de 3 meses (Período de estudio III), y el análisis principal evaluará la eficacia de lasmiditan en comparación con el placebo en la población ITT total. El análisis primario se realizará mediante una técnica de MMRM en función de la verosimilitud máxima restringida. El análisis incluirá los efectos categóricos fijos del tratamiento, el país agrupado, el mes y la interacción del tratamiento por mes, así como las covariables fijas continuas de la cantidad inicial de días de jaqueca y la cantidad inicial de la interacción de días de jaqueca por mes.

Se usará una estructura de covarianza no estructurada para modelar los errores dentro de los pacientes. Se usará la aproximación de Kenward-Roger (Kenward y Roger 1997) para estimar los grados de libertad del denominador. Si el modelo no converge tanto con la matriz Hessiana como la G siendo definidas positivas según el algoritmo de ajuste predeterminado usado por PROC MIXED, el algoritmo de puntuación de Fisher se implementará especificando la opción SCORING en SAS®. Si el modelo aún no converge, el modelo se ajustará mediante las matrices de covarianza del siguiente orden especificado por una cantidad decreciente de parámetros de covarianza hasta que se cumpla la convergencia: Toeplitz heterogénea, autorregresiva de primer orden con heterogéneas, Toeplitz, autorregresiva de primer orden. Cuando no se usa la matriz de covarianza no estructurada, se usará el estimador sándwich

(Diggle y Kenward 1994) para estimar los errores estándar de los parámetros de efectos fijos. El estimador sándwich se implementa especificando la opción EMPIRICAL en SAS®. Cuando se usa el estimador sándwich, no se puede usar la aproximación de Kenward-Roger para los grados de libertad del denominador. En cambio, los grados de libertad del denominador se dividirán en porciones entre los pacientes y dentro de los pacientes mediante la opción DDFM = BETWITHIN en SAS®. Se usará SAS® PROC MIXED para realizar el análisis.

Las medidas secundarias se analizarán usando la población ITT para la fase de tratamiento con enmascaramiento doble (Período de estudio III). Los modelos de análisis para las medidas secundarias continuas serán los mismos que para los análisis principales (Sección 9.4.3.1) y el modelo GLIMMIX se usará para el análisis del porcentaje de pacientes con una disminución de ≥ 50 % desde el valor inicial en los días de jaqueca mensuales.

Para controlar el error de tipo I general, el objetivo principal y un subconjunto de los objetivos secundarios se sincronizarán. Los análisis secundarios sincronizados se analizarán mediante un procedimiento de comparaciones múltiples que conserva el error de tipo I general en un nivel alfa bilateral de 0,05. Si alguna de las hipótesis nulas se rechaza para los criterios de valoración principales, los criterios de valoración secundarios sincronizados se analizarán de acuerdo con el procedimiento de comparaciones múltiples.

Se analizarán los cambios desde el valor inicial en las medidas secundarias y terciarias. Las definiciones de estos valores iniciales se incluirán en el SAP. Además, se realizará un análisis categórico para la medida de frecuencia. No habrá ajustes por multiplicidad para los análisis de los otros criterios de valoración secundarios o terciarios.

La seguridad y tolerabilidad del tratamiento se evaluarán al resumir lo siguiente: TEAE, SAE, AE que conducen a la interrupción, signos vitales y peso, ECG, mediciones de laboratorio, C-SSRS, accidentes/infracciones de tránsito, AE relacionados con la abstinencia. A menos que se especifique lo contrario, los análisis de seguridad categóricos incluirán visitas programadas y no programadas. Las comparaciones entre los grupos de tratamiento para todas las medidas de seguridad categóricas se realizarán mediante la prueba exacta de Fisher para el Período de estudio III con la población de seguridad. Solo se presentarán estadísticas descriptivas para los análisis en el Período de estudio IV. Se realizarán análisis de los datos de seguridad continuos para el Período de estudio III y el Período de estudio III/IV usando

la población de seguridad. En dichos análisis, solo se usarán los valores recopilados en las visitas programadas.

Los eventos adversos observados durante el tratamiento se definen como los AE registrados que se produjeron por primera vez o empeoraron durante la fase posterior al valor inicial en comparación con la fase inicial. Para cada TEAE, el nivel de gravedad registrado del evento (leve, moderado o grave) se determinará por la opinión del paciente o del médico. Se usará el término de nivel más bajo (LLT) del Diccionario médico para actividades de registro farmacéutico (MedDRA) en el cálculo observado durante el tratamiento. Para cada LLT, la gravedad máxima antes de iniciar el estudio se usará como la gravedad inicial. Si la gravedad máxima durante el período posterior al valor inicial es mayor que la gravedad máxima inicial, el evento se considera observado durante el tratamiento para el período posterior al valor inicial específico. Los análisis de seguridad para cada período de estudio usarán todas las visitas hasta la última visita programada en el período de estudio anterior como valor de referencia. Para cada paciente y TEAE, la gravedad máxima para el nivel de MedDRA que se muestra (término preferido, término de nivel alto o SOC) es la gravedad máxima posterior al valor inicial observada de todos los LLT asociados que se asignan a ese nivel de MedDRA. Para los eventos que son específicos del sexo, el denominador y el cálculo del porcentaje incluirá solo a los pacientes del sexo específico.

Las concentraciones de lasmiditan y su/s metabolito/s se ilustrarán gráficamente y se resumirán de manera descriptiva, lo que puede incluir una comparación visual de las concentraciones de lasmiditan por método de recolección. Puede usarse un enfoque poblacional para caracterizar la PK de lasmiditan en pacientes con migraña, evaluar la magnitud de la variabilidad de la PK asociada con la administración a la hora de acostarse e identificar los factores potenciales que pueden tener un impacto en la PK. Si es necesario, los datos de otros estudios clínicos que evalúan el lasmiditan pueden combinarse con los datos de este estudio para respaldar los análisis. Si se justifica y en función de la disponibilidad de datos, también se puede explorar la relación exposición-respuesta de las concentraciones de lasmiditan con los criterios de valoración de eficacia y/o criterios de valoración de seguridad, así como los factores potenciales que pueden tener un impacto en estos criterios de valoración. Se pueden realizar análisis adicionales, si se justifica.

Las pruebas que se detallan a continuación serán realizadas por el laboratorio central. Los requisitos específicos del protocolo para la inclusión o exclusión de pacientes se detallan en el protocolo. Se pueden realizar pruebas adicionales en

cualquier momento durante el estudio según lo determine necesario el investigador o lo requieran las normas nacionales.

Pruebas clínicas de laboratorio

Hematología^a	Química clínica^a
Hemoglobina	Sodio
Hematocrito	Cloruro
Cifra de eritrocitos (RBC)	Bicarbonato
Volumen celular promedio	Potasio
Hemoglobina celular promedio	Bilirrubina total
Concentración promedio de hemoglobina celular	Bilirrubina directa
Leucocitos (WBC)	Proteína total
Diferencial	Fosfatasa alcalina (ALP)
Neutrófilos, segmentados	Alanina aminotransferasa (ALT)
Linfocitos	Aspartato aminotransferasa (AST)
Monocitos	Gamma-glutamyl transferasa (GGT)
Eosinófilos	Nitrógeno ureico en sangre (BUN)
Basófilos	Creatinina
Trombocitos	Creatinina cinasa (CK)
Morfología celular	Ácido úrico
	Calcio
	Glucosa
Prueba de detección de drogas en orina (UDS)^{a,b}	Albúmina
Análisis de orina^{a,c}	Colesterol (total)
Densidad	Triglicéridos
pH	Hormonas (femeninas)
Proteína	Embarazo (suero ^{a,b,d} y orina ^e)
Glucosa	Hormona foliculoestimulante (FSH) ^{a,b,f}
Cetonas	
Bilirrubina	Muestra farmacogenómica^g
Urobilinógeno	
Sangre	
Nitrito	Muestras farmacocinéticas (PK)^{a,g} (concentración de
Esterasa de leucocitos	en lasmiditan)
orina	
Examen microscópico de	

sedimentos

Muestras almacenadas^f

Muestras de biomarcadores

exploratorios

Suero

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; ALP = fosfatasa alcalina; AST = aspartato aminotransferasa; BUN = nitrógeno ureico en sangre; CK = creatina cinasa; FSH = hormona foliculoestimulante; GGT = gamma-glutamyl transferasa; PK = farmacocinética; RBC = eritrocito; WBC = leucocito.

^a Análisis realizado por el laboratorio designado.

^b Realizado solo en la selección.

^c Los resultados serán confirmados por el laboratorio central/otro en el momento de la prueba inicial.

^d La prueba serológica de embarazo debe realizarse solo en mujeres en edad fértil.

^e La prueba de embarazo en orina que debe realizarse solo en mujeres en edad fértil. Realizado localmente y antes de la administración.

^f Solo mujeres, si es necesario, para confirmar si tiene la menopausia (detalles en el Criterio de inclusión).

^g Los resultados no se proporcionarán a los centros participantes.

Abreviaturas

Término	Definición
5-HT	5-hidroxitriptamina
ACE	enzima convertidora de la angiotensina
AE	evento adverso: cualquier acontecimiento médico adverso en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se le administró un producto farmacéutico que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociados temporalmente con el uso de un medicamento (en investigación), relacionado o no con el medicamento (en investigación).
ALP	fosfatasa alcalina
ALT	alanina aminotransferasa
ARB	antagonista de los receptores de la angiotensina
ASC-12	Lista de verificación de síntomas de alodinia de 12 elementos
AST	aspartato aminotransferasa
enmascaramiento	Un estudio con enmascaramiento único es aquel en el que el investigador y/o el personal conocen el tratamiento pero el paciente no, o viceversa, o cuando el patrocinador conoce el tratamiento pero el investigador y/o el personal y el paciente no. Un estudio con enmascaramiento doble es aquel en el que ni el paciente ni el investigador ni el personal patrocinador que participan en el tratamiento o la evaluación clínica de los pacientes conocen el tratamiento recibido.
CGRP	péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
demanda	Una demanda es cualquier comunicación escrita, electrónica u oral que alega deficiencias relacionadas con la identidad, calidad, pureza, durabilidad, confiabilidad, seguridad o efectividad, o desempeño de un fármaco o sistema de administración del fármaco.
cumplimiento	Cumplimiento de todas las prácticas correctas de investigación clínica (GCP) relacionadas con el estudio y los requisitos normativos aplicables.

COA/eCOA	evaluación de resultados clínicos/evaluación electrónica de resultados clínicos
CONSORT	Normas consolidadas para los informes de ensayos
CRP	médico de investigación clínica: persona responsable de la realización médica del estudio. Las responsabilidades del CRP pueden ser llevarse a cabo por un médico, científico de investigación clínica, médico de seguridad general u otro funcionario médico.
CRS	científico de investigación clínica
C-CASA	Algoritmo de clasificación para evaluar la conducta suicida de la Universidad de Columbia
C-SSRS	Escala de valoración de la gravedad de la conducta suicida de la Universidad de Columbia
DMC	comité de monitoreo de datos
ADN	ácido desoxirribonucleico
ECG	electrocardiograma
EDC	captura de datos en soporte electrónico
eCRF	cuaderno de recogida de datos en soporte electrónico
diario electrónico	diario en soporte electrónico (es decir, un dispositivo de ePRO denominado diario electrónico)
inscribirse	El acto de asignar a un paciente a un tratamiento. Los pacientes que están inscritos en el estudio son aquellos que han sido asignados a un tratamiento.
entrar	Los pacientes que entran en un estudio son aquellos que firman el formulario de consentimiento informado directamente o a través de sus representantes legales.
ERB	Junta de Revisión Ética
ET	terminación anticipada
UE	Unión Europea
FSH	hormona foliculoestimulante
GAD-7	Escala de trastorno de ansiedad generalizada de 7 elementos
GAD	trastorno de ansiedad generalizada
GCP	prácticas correctas de investigación clínica
GLIMMIX	modelo lineal generalizado mixto
HIPAA	Ley sobre la transferibilidad y responsabilidad de los seguros médicos
IB	Folleto del investigador

ICF	formulario de consentimiento informado
ICH	Consejo Internacional de Armonización
ICHD	Clasificación internacional de trastornos de cefalea
IHS	Sociedad Internacional de Cefalea
IQR	amplitud intercuartílica
Consentimiento informado	Un proceso mediante el cual un paciente confirma voluntariamente su disposición de participar en un estudio en particular, después de haber sido informado de todos los aspectos del estudio que son pertinentes para que el paciente tome la decisión de participar. El consentimiento informado se documenta mediante un formulario de consentimiento informado por escrito, firmado y fechado.
análisis intermedio	Un análisis intermedio es un análisis de los datos del estudio clínico, separados en grupos de tratamiento, que se realiza antes de que se cree/bloquee la base de datos de los informes finales.
producto en investigación	Una forma farmacéutica de un principio activo o placebo que se analiza o usa como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos que ya están en el mercado cuando se usan o ensamblan (formulados o envasados) de una manera diferente a la forma autorizada, o productos comercializados usados para una indicación no autorizada, o productos comercializados usados para obtener más información sobre el formulario autorizado.
IRB/IEC	Junta de Revisión Institucional/Comité de Ética Independiente
ITT	intención de tratar: el principio que afirma que el efecto de una política de tratamiento se puede evaluar mejor mediante la evaluación según la intención de tratar a un paciente (es decir, el esquema de tratamiento planificado) en lugar del tratamiento real dado. Tiene la consecuencia de que se debe realizar un seguimiento, una evaluación y un análisis al paciente asignado a un grupo de tratamiento como miembros de ese grupo, independientemente de su cumplimiento del tratamiento planificado.
IWRS	sistema interactivo de respuesta por Internet
LLT	Término de nivel más bajo
LOCF	traslación del último dato
LSMeans	promedios de mínimos cuadrados
MAOI	inhibidor de la monoaminoxidasa

MBS	síntoma más molesto
MDD	trastorno depresivo mayor
MedDRA	Diccionario médico para actividades de registro farmacéutico
MIBS-4	Escala de carga interictal en migraña de 4 elementos
MSQ v2.1	Cuestionario de calidad de vida específica de la migraña, versión 2.1
mITT	intención de tratar modificada
MMRM	modelo mixto para medidas repetidas
NIMH	Instituto Nacional de Salud Mental
NRI	inhibidor de la recaptación de norepinefrina
NSAID	antiinflamatorio no esteroideo
PGI-C	Impresión general del cambio del paciente
PGI-S	Impresión general de gravedad del paciente
PHQ-9	Cuestionario de la salud del paciente-9
PK/PD	farmacocinética/farmacodinámica
ePRO	resultados percibidos por el paciente en soporte electrónico
PROMIS-SF	Sistema de información de medición de resultados percibidos por el paciente, formulario corto [v1.0 Trastorno del sueño 4a]
QD	una vez al día
QTcF	intervalo QT corregido (fórmula de Fridericia)
ARN	ácido ribonucleico
SAE	evento adverso grave
SAP	plan de análisis estadístico
SAC	Centro de análisis estadístico
seleccionar	El acto de determinar si una persona cumple con los requisitos mínimos para formar parte de un grupo de candidatos potenciales para participar en un estudio clínico.
SNRI	inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina
SP	período de estudio
SSRI	inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
SUSAR	sospecha de reacciones adversas graves e inesperadas
TBL	bilirrubina total
TCA	antidepresivo tricíclico
TENS	neuroestimulación eléctrica transcutánea

TEAE	Evento adverso observado durante el tratamiento: un acontecimiento adverso médico que se observa durante un período de tratamiento definido, que estuvo ausente antes del tratamiento, o que empeora en relación con el estado previo al tratamiento, y no necesariamente tiene que tener una relación causal con este tratamiento.
ULN	límite superior de la normalidad
EE. UU.	Estados Unidos

Referencias:

- Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglante GA, Yang M, Varon SF, Lee J, Kosinski M. Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. *Headache*. 2012;52(3):409-421.
- Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract*. 2012;12(7):541-549.
- Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, Goadsby PJ, Lipton RB. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011;31(3):301-315.
- Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglante GA, Wilcox TK, Kawata AK, Lipton RB. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the Second International Burden of Migraine Study (IBMS-II). *Headache*. 2013;53(4):644-655.
- Bordini CA, Mariano da Silva H, Garbelini RP, Teixeira SO, Speciali JG. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *J Headache Pain*. 2005;6(5):387-391.
- Breslau N, Schultz L, Lipton R, 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.
- Buyse 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. Versión 2.0.

Disponible en: <http://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/ScoringandDataAnalysisGuide-for-Clinical-Trials-1.pdf>. Accedido el 13 de junio de 2019.

Cook KF, Bamer AM, Amtmann D, Molton IR, Jensen MP. Six patient-reported outcome measurement information system short form measures have negligible age- or diagnosis-related differential item functioning in individuals with disabilities. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(7):1289-1291.

D'Amico D, Solari A, Usai S, Santoro P, Bernardoni P, Frediani F, De Marco R, Massetto N, Bussone G; Progetto Cefalee Lombardia 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*, 4^a edición (revisión de texto). Washington, DC, 2000.

[DSM-V] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5^a edición. 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; pp. 217-222. Disponible en: <https://archive.org/details/ecdeuassessmentm1933guyw>. Accedido el 10 de junio de 2019.

Hawkins K, Wang S, Rupnow MF. Indirect cost burden of migraine in the United States. *J Occup Environ Med*. 2007;49(4):368-374.

HealthMeasures. PROMIS instrument development and validation: scientific standards, versión 2.0. Mayo de 2013. Disponible en: http://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/PROMISStandards_Vers2.0_Final.pdf.

Accedido el 12 de julio de 2019.

[HealthMeasures]. PROMIS Sleep Disturbance (PROMIS–SD). Disponible en: <http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis/measure-development-research/validation>. Accedido el 12 de julio de 2019.

Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-488.

[IHS ICHD-3] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3^a edición. *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, Kirchdoerfer L. Development and validation of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire. *Headache*. 1998b;38(4):295-302.

Kenward MG, Roger JH. Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. *Biometrics*. 1997;53(3):983-997.

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(Supl. 1):S23-S32.

Linde M, Dahlöf C. Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs—a nation-wide population-based survey in Sweden. *Cephalalgia*. 2004;24(6):455-465.

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

[MRF] Migraine Research Foundation. Migraine Facts. 2017. Disponible en: <http://migraineresearchfoundation.org/about-migraine/migraine-facts/>. Accedido el 15 de junio de 2017.

Raporport A. How to Choose a Preventive Medication for Migraine. American Headache Society Information for Health Care Professionals. 2018. Disponible en https://americanheadachesociety.org/wp-content/uploads/2018/05/Alan_Rapoport_-_Migraine_Prevention_Medications.pdf. Accedido el 12 de julio de 2019.

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

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

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

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

Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015;21(4 Headache):973-989.

Speciali JG, Peres M, Bigal ME. Migraine treatment and placebo effect. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(3):413-419.

Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-1097.

Stachler RJ, Schultz LR, Nerenz D, Yaremchuk KL. PROMIS evaluation for head and neck cancer patients: a comprehensive quality-of-life outcomes assessment tool. *Laryngoscope*. 2014;124(6):1368-1376.

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

Yu L, Buysse DJ, Germain A, Moul DE, Stover A, Dodds NE, Johnston KL, Pilkonis PA. Development of short forms from the PROMIS™ sleep disturbance and Sleep-Related Impairment item banks. *Behav Sleep Med*. 2011;10(1):6-24.

Se reivindica lo siguiente:

1. Un método para el uso prolongado por la noche de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la prevención de la migraña en un paciente.
2. Un método de la reivindicación 1 para el uso prolongado por la noche de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos cinco noches consecutivas.
3. Un método de la reivindicación 1 para el uso prolongado por la noche de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches consecutivas.
4. Un método de la reivindicación 1 para el uso prolongado de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos diez noches consecutivas.
5. Un método de la reivindicación 1 para el uso prolongado de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada dos noches en la prevención de la migraña en un paciente, durante al menos treinta noches consecutivas.
6. Un método de la reivindicación 1 para el uso prolongado por la noche de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la prevención de la migraña en un paciente, en donde las migrañas de los pacientes han sido refractarias a dos o más esquemas de prevención y/o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble.
7. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 25 mg a 200 mg.
8. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 25 mg.
9. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 50 mg.

10. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 75 mg.
11. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 100 mg.
12. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 150 mg.
13. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a una dosis de 200 mg.
14. Un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25-200 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
15. Un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25-200 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, durante al menos cinco noches consecutivas.
16. Un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25-200 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, durante al menos treinta noches consecutivas.
17. Un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25-200 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada dos noches durante al menos diez noches consecutivas.
18. Un método para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25-200 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada dos noches durante al menos treinta noches consecutivas.

19. Un método de la reivindicación 14 para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 25 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
20. Un método de la reivindicación 14 para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 50 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
21. Un método de la reivindicación 14 para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 75 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
22. Un método de la reivindicación 14 para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 100 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
23. Un método de la reivindicación 14 para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 150 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
24. Un método de la reivindicación 14 para la prevención de la migraña, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por la noche 200 mg por dosis por vía oral de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso prolongado de lasmiditan por la noche para la prevención de la migraña, particularmente la migraña resistente al tratamiento que se define en el presente documento como migraña refractaria a dos o más esquemas de prevención o tratamiento previos de monoterapia y/o terapia doble.

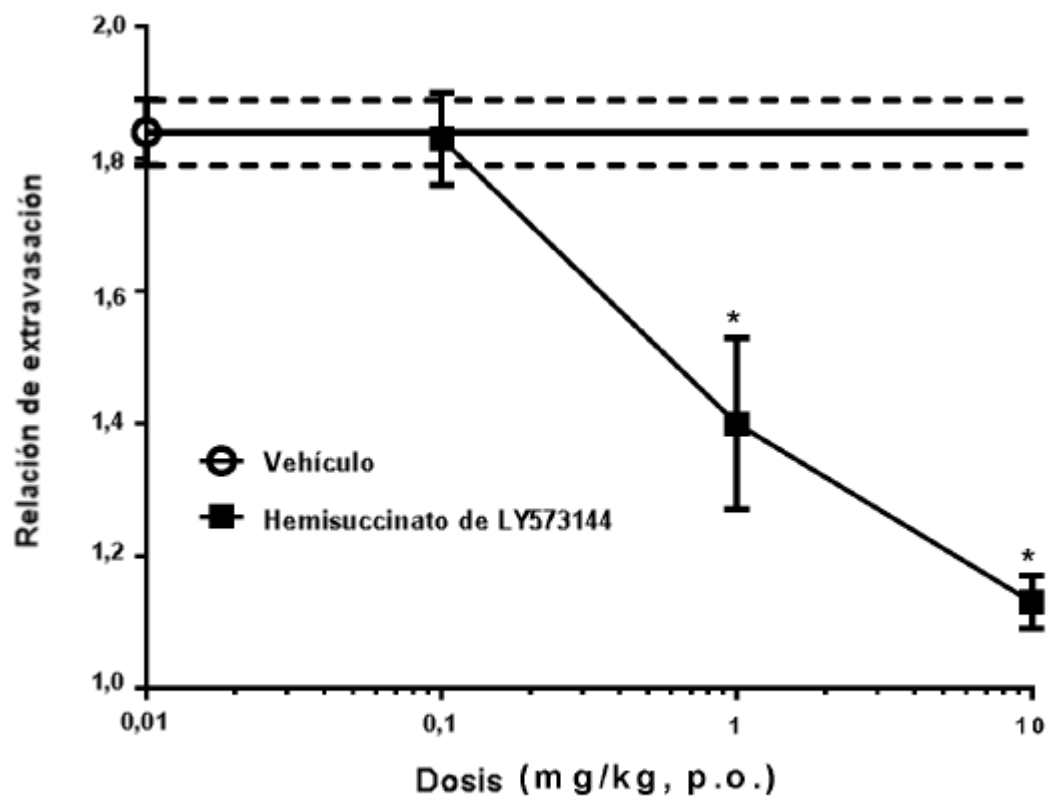


Figura 1

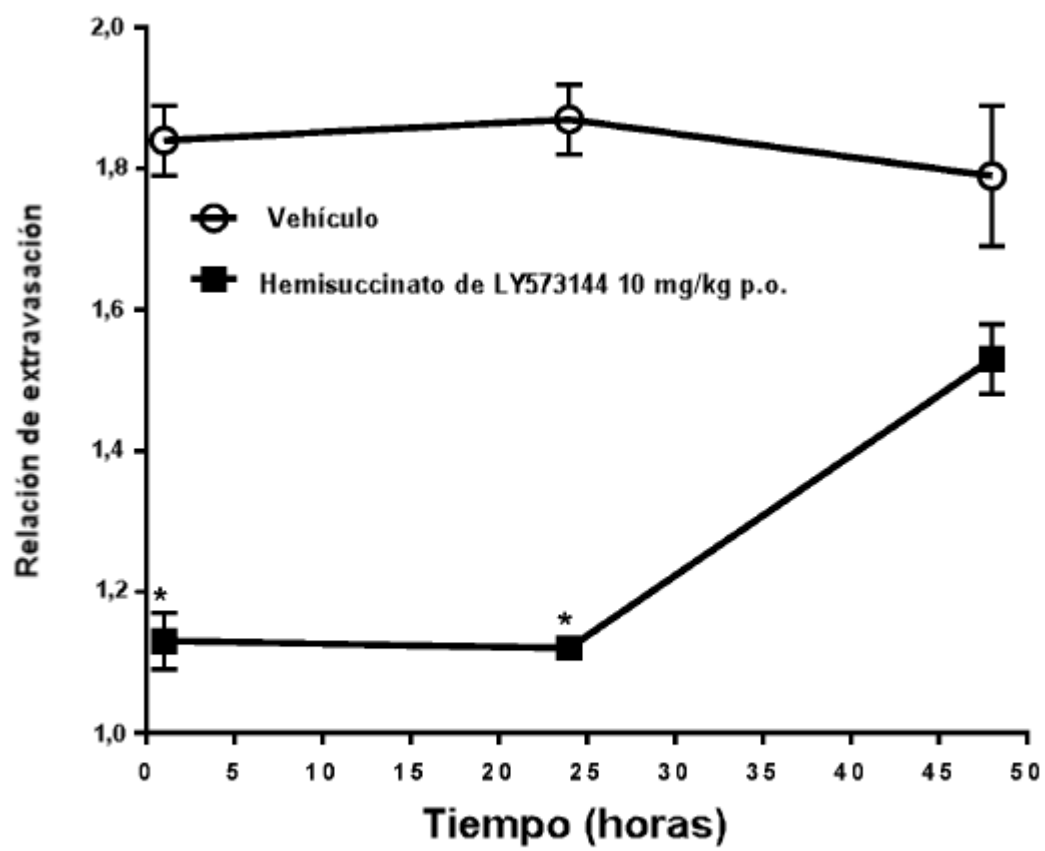


Figura 2

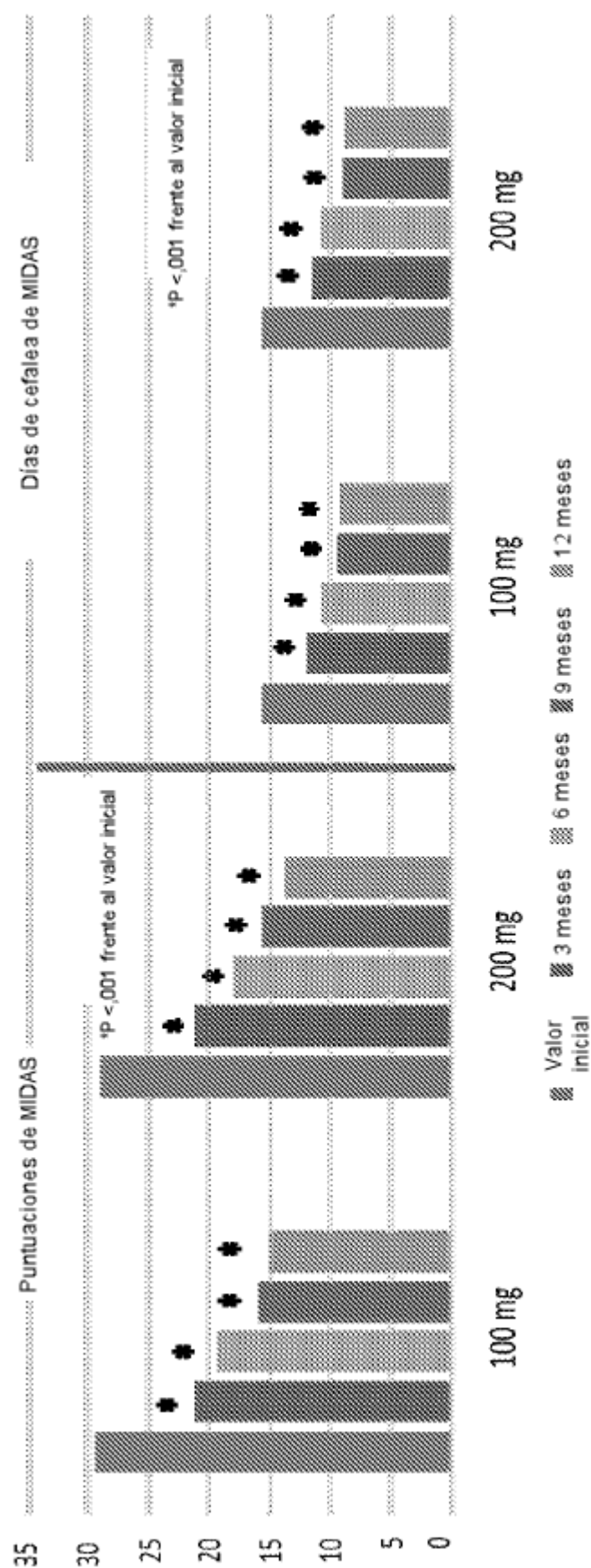


Figura 3