(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119072312 A
(43)申请公布日 2024.12.03

(21)申请号 202280092060.3
(22)申请日 2022.12.20
(30)优先权数据
63/291,858 2021.12.20 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/000033 2022.12.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/121689 EN 2023.06.29
(71)申请人 美智恩制药公司
地址 美国伊利诺伊州
申请人 J·L·耶格尔
(72)发明人 J·L·耶格尔
(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
专利代理师 董志勇
(51)Int.Cl.
A61K 31/519(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)

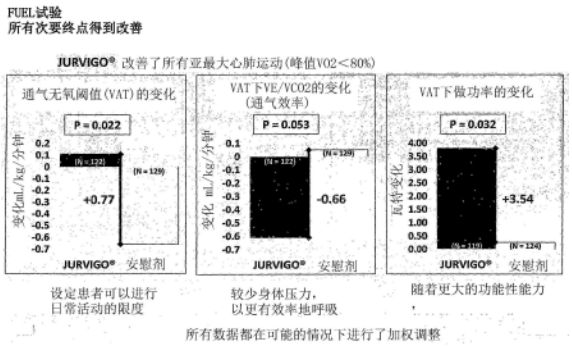
权利要求书2页 说明书54页 附图18页

(54)发明名称

用于改善运动表现的方法和组合物

(57)摘要

用于治疗单心室心脏病(SVHD)患者的各种方法和组合物,所述患者包括已经接受Fontan手术的患者和具有Fontan循环的患者(Fontan患者),以改善运动表现,尤其是改善亚超级Fontan人群即具有小于(<)预测值的80%的基准峰值或最大VO_2的Fontan患者亚群中的峰值或最大VO_2下的运动表现,和改善超级Fontan人群即具有大于(>)预测值的80%的基准峰值或最大VO_2的Fontan患者和亚超级Fontan人群两者中通气无氧阈值("VAT")下的运动表现。



CN 119072312 A

1.一种治疗单心室心脏病(SVHD)患者的方法,所述患者在Fontan手术后具有单功能正常心室和Fontan生理机能(Fontan患者),并且需要治疗以改善所述Fontan患者的运动能力,如通过在最大努力或峰值VO_2下的耗氧量测量的,其中所述Fontan患者具有小于(<)预测值的80%的基准峰值或最大VO_2,并且其中由于所述Fontan患者在所述Fontan手术后心脏功能下降,所述Fontan患者的运动能力受到不利影响,所述方法包括:

每日给所述Fontan患者施用有效量的乌地那非或其药学上可接受的盐,以改善所述Fontan患者的运动能力,如通过在最大努力或峰值VO_2下的耗氧量测量的。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述有效量是乌地那非或其药学上可接受的盐的每日总剂量,其量在约125mg至175mg之间。

3.根据权利要求1所述的方法,其中所述每日有效量是乌地那非或其药学上可接受的盐的每日总剂量,其量为约175mg。

4.根据权利要求3所述的方法,其中所述每日总剂量由两个单独剂量的乌地那非或其药学上可接受的盐组成,其中每个所述单独剂量为约87mg的乌地那非或其药学上可接受的盐。

5.根据权利要求4所述的方法,其中每个所述单独剂量是固体口服剂型。

6.根据权利要求5所述的方法,其中所述乌地那非或其药学上可接受的盐是选自片剂、胶囊剂、凝胶、液体、液体分散体、丸剂、粉末和悬浮剂的固体或半固体口服剂型。

7.根据权利要求1所述的方法,其中所述乌地那非或其药学上可接受的盐是固体口服剂型。

8.根据权利要求7所述的方法,其中所述固体口服剂型是选自片剂、胶囊剂、凝胶、液体、液体分散体、丸剂、粉末和悬浮剂的固体或半固体口服剂型。

9.根据权利要求1所述的方法,其中所述Fontan患者的年龄为至少12岁。

10.根据权利要求1所述的方法,其中所述方法进一步改善所述Fontan患者的以下运动表现:

(a)如通过心肌性能指数(MPI)测量的Fontan患者单功能正常心室的心室性能;

(b)如通过通气无氧阈值(VAT)下的耗氧量测量的运动能力;

(c)VAT下的做功率;和

(d)VAT下的VE/VCO2,单独或以任何组合。

11.一种治疗单心室心脏病(SVHD)患者的方法,所述患者在Fontan手术后具有单功能正常心室和Fontan生理机能(超级Fontan患者),并且需要治疗以改善所述超级Fontan患者的运动能力,如通过最大努力或峰值VO_2下的耗氧量测量的,其中所述超级Fontan患者具有大于等于(≥)预测值的80%的基准峰值或最大VO_2,并且其中由于所述超级Fontan患者在所述Fontan手术后心脏功能下降,所述超级Fontan患者的运动能力受到不利影响,所述方法包括:

每日向所述超级Fontan患者施用有效量的乌地那非或其药学上可接受的盐,以改善所述超级Fontan患者的运动能力,如通过通气无氧阈值(VAT)下的耗氧量测量的。

12.根据权利要求11所述的方法,其中所述有效量是乌地那非或其药学上可接受的盐的每日总剂量,其量在约125mg至175mg之间。

13.根据权利要求11所述的方法,其中所述有效量是乌地那非或其药学上可接受的盐

的每日总剂量,其量为约175mg。

14.根据权利要求13所述的方法,其中所述每日总剂量由两个单独剂量的乌地那非或其药学上可接受的盐组成,其中每个所述单独剂量为约87mg的乌地那非或其药学上可接受的盐。

15.根据权利要求14所述的方法,其中每个所述单独剂量是固体口服剂型。

16.根据权利要求15所述的方法,其中所述乌地那非或其药学上可接受的盐是选自片剂、胶囊剂、凝胶、液体、液体分散体、丸剂、粉末和悬浮剂的固体或半固体口服剂型。

17.根据权利要求11所述的方法,其中所述乌地那非或其药学上可接受的盐是固体口服剂型。

18.根据权利要求17所述的方法,其中所述固体口服剂型是选自片剂、胶囊剂、凝胶、液体、液体分散体、丸剂、粉末和悬浮剂的固体或半固体口服剂型。

19.根据权利要求11所述的方法,其中所述超级Fontan患者的年龄为至少12岁。

20.根据权利要求11所述的方法,其中所述方法进一步改善所述超级Fontan患者的以下运动表现:

(a)如通过心肌性能指数(MPI)测量的所述超级Fontan患者的单功能正常心室的心室性能;

(b)VAT下的做功率;和

(c)VAT下的VE/VCO2,单独地或以任何组合。

用于改善运动表现的方法和组合物

[0001] 政府权益说明

[0002] 这项工作至少部分由美国国立卫生研究院国家心肺血液研究所(NHLBI)资助。主要的资助支持通过NHLBI基金U24 HL135691和/或U01 HL068270给予New England Research Institutes,Inc.。对儿科心脏网络临床站点给予基金(UG1 HL135685、UG1 HL135680、UG1HL135683、UG1 HL135689、UG1 HL135682、UG1 HL135665、UG1 HL135646、UG1HL135678、UG1 HL135666)。政府可能具有本文所公开的数据和发明中的某些权利。

[0003] 相关申请

[0004] 本临时申请要求于2021年12月20日提交的临时申请序列号63/291,858的优先权。相关的临时申请包括于2019年9月24日提交的临时申请序列号62/905,350、于2019年11月16日提交的临时申请序列号62/936,497以及于2020年5月11日提交的临时申请序列号63/023,070。

技术领域

[0005] 用于改善单心室心脏病(“SVHD”)患者的运动表现的方法,所述患者包括具有Fontan生理机能的SVHD患者(“Fontan患者”),尤其是改善亚超级Fontan人群(即基准峰值或最大VO_2小于(<)预测值的80%的Fontan患者亚组)的峰值或最大VO_2下的运动表现,以及提高超级Fontan人群(即基准峰值或最大VO_2大于等于(≥)预测值的80%的Fontan患者)和亚超级Fontan人群两者中通气无氧阈值(“VAT”)下的运动表现。

背景技术

[0006] 心脏是一个肌肉器官,其通过循环系统的血管泵送血液。在人类中,心脏位于肺部和胸部之间,并且分为左右两侧。正常人的心脏有四个腔室,左侧为左心房和左心室,右侧为右心房和右心室。贫氧血液(“蓝色血液”)通过右心房进入右侧,新鲜的氧合血液(“红色血液”)通过左心室离开左侧。心脏有四个瓣膜,三尖瓣、肺动脉瓣、二尖瓣和主动脉瓣。这些瓣膜防止血液在心脏内倒流,并迫使血液以向前方向流动至肺部和身体。

[0007] 人的心脏每天跳动(扩张和收缩)大约100,000次,每分钟泵出5到6夸脱的血液,或每天大约2,000加仑。左心室,心脏的主要泵血腔室,通过主动脉瓣将新鲜的氧合血液(红色血液)泵送到身体。然后,血液通过动脉和微动脉循环到身体的所有部分,输送氧气和营养物质。在血液在循环中流动时,其用氧气和营养物质交换二氧化碳和代谢废物。在此过程中,血液从富氧血液(红色血液)转变为贫氧血液(蓝色血液)。然后,贫氧血液通过身体的静脉回到右心房。蓝色血液通过三尖瓣从右心房至右心室,然后被右心室泵送到肺部,用二氧化碳交换氧气。现在新鲜的氧合血液(红色血液)从肺部经由肺静脉返回左心房。血液通过二尖瓣从左心房至左心室,然后被泵送到身体,重新开始循环。

[0008] 因此,正常人的心血管系统由肺循环和体循环组成,这两个循环串联连接,并且由左右心室的泵送提供动力。

[0009] Gewillig M.:Congenital heart disease.THE FONTAN CIRCULATION.Heart,91:

839-846(2005)。

[0010] 单心室心脏病(SVHD)是一种罕见的儿科疾病,其包括一组心脏畸形,每个畸形都导致只有单个功能性心室(泵送腔室)存在。换言之,与具有正常心脏(四个腔室和两个心室)的新生儿不同。SVHD新生儿出生时只有一个功能正常的心室(一个泵送腔室),即单心室心脏。无功能或缺失的心室(泵送腔室)可能比单心室小,因此不能充分发挥功能,它也可能完全不存在,或者它可能被配置为阻止使其促进血液通过循环的正常流动。SVHD的实例包括左心发育不全综合征、三尖瓣闭锁、双入口左心室等。

[0011] 通常地,SVHD新生儿会出现紫绀,颜色为蓝色,因为贫氧血液(蓝色血液)和富氧血液(红色血液)的混合物在单心室中混合在一起。离开心脏的血液混合物中的含氧量与SVHD心脏缺损的类型、严重程度和位置密切相关。一些SVHD新生儿会出现轻度紫绀,而另一些则会出现重度紫绀,需要及早干预以满足身体存活所需的氧气。不幸的是,如果不进行手术干预,大多数出生时患有SVHD的新生儿都无法存活。

[0012] SVHD可被认为具有两种主要亚型。在第一种亚型中,左心室和主动脉(至身体的主要动脉)发育不良,并且如果不进行介入手术,心脏就无法向身体泵送血液。在第二种亚型中,右心室和肺动脉(至肺部的主要动脉)发育不良,并且心脏无法向肺部泵送血液。

[0013] 对于出生时患有左心室和主动脉发育不全的那些婴儿(第一种亚型),需要在出生后前几天或几周内进行紧急干预,以稳定至身体的血液流动。这种干预被称为Norwood手术(见图5),涉及利用肺动脉瓣和肺动脉连同补片材料重建主动脉(至身体的主要动脉)。由于Norwood手术将肺动脉重新用于向身体供应血液,因此还必须包括血液到达肺部的途径。这是通过包括将血液从主动脉循环“分流”到肺循环来实现的。这种分流通常是在右锁骨下动脉(向右臂供血的动脉)和右肺动脉之间放置的管状移植物。Norwood手术允许新生儿存活过婴儿期,但不是永久性的解决方案。这种临时手术迫使心脏的单个泵送腔室向身体和肺部二者泵送血液,使其承受压力。为了缓解这种压力,还需要进行另外两个手术。这两个的第一个是Glenn分流术或半Fontan(见图6),其在4-6个月时进行,并涉及将上腔静脉(上半身的主要静脉)直接连接到肺动脉。这可以使上半身的蓝色血液返回肺部进行氧气补充,而不需要心室泵。最后的手术是Fontan手术,见图1A和图7,其通常在18-48个月时进行,并且涉及将下腔静脉(下半身的主要静脉)直接连接到肺动脉。这允许下半身的蓝色血液返回肺部进行氧气补充,而无需专门将血液泵送至肺部的心室泵。Fontan手术后,所有蓝色血液都返回至肺部,所有红色血液都会从肺部返回至心脏,但这是在没有专门用于将血液通过肺部泵送到心脏的心室泵的帮助下完成的,像正常的四腔心脏一样。

[0014] 对于出生时患有右心室和肺动脉发育不全的那些婴儿(第二种亚型),通常不需要进行紧急新生儿干预。这组婴儿需要密切监测以确定至肺部的血液流动过少、至肺部的血液流动过多还是血液流动适量以允许生长和发育。如果至肺部的血液流动过少,通常放置分流器,这与Norwood手术的部分做法类似。如果至肺部的血液流动过多,可在肺动脉周围放置限制器,以减少至肺部的血液流动量,以避免出现充血性心力衰竭。如果至肺部的血液流动适量,则出生时患有右心室和肺动脉发育不全的婴儿可能通过其生命的最初几个月而不需要手术干预。无论至肺部的血液流动过少、过多还是适量,患有这种类型的SVHD的婴儿仍需要在4-6个月时进行Glenn分流术或半Fontan,并在18-48个月时进行Fontan,以减轻心脏负担并分离蓝色血液与红色血液。

[0015] 在Fontan手术后,单心室心脏病的亚型就不那么重要了,因为所有患者都有共同的生理机能:(i)来自上腔静脉和下腔静脉的被动血流绕过心脏直接至肺部和(ii)将血液泵送至身体的单心室。尽管这种“Fontan循环”在过去的40-50年里让成千上万的患者存活下来,但这远非正常的。在没有心室泵推动血液通过肺部回到心脏的情况下,Fontan循环必须依靠体内静脉产生的压力来完成这一任务。这导致静脉内的“血压”非常高,并且也限制了在给定量的时间内可以通过身体循环的流量——这就是所谓的心输出量减少。

[0016] 随着时间的推移,静脉内压力升高和心输出量减少的组合导致一系列可预见的长期并发症,并最终导致存活持续时间大大缩短。与Fontan循环相关的并发症包括:肾脏和肝脏受损、淋巴循环负荷过重导致肺部或胃肠道中蛋白质流失、出血和凝血功能紊乱(包括中风风险)以及心脏本身的泵送能力的进行性功能障碍。

[0017] 进行运动的能力在许多形式的心脏病中都被用作循环的健康的标志。对于具有Fontan循环的患者,运动同样是健康的重要测量值,也是结果的良好预测指标。虽然Fontan循环患者的运动能力在童年时期通常得以保持,但在青春期和成年早期通常会开始下降。这种恶化与心力衰竭症状患病率、住院和死亡率的增加有关,这通常是由于Fontan循环本身的并发症。在一些情况下,心脏移植可能仍然是一种治疗选择,但心脏移植也有其自身的一系列风险,而具有Fontan循环的患者可能由于许多器官系统的长期和进行性功能障碍,使他们成为心脏移植的不良候选者。

[0018] 尽管这是长期存在的非常严重的先天性心脏病,但迄今为止,美国食品和药物管理局(FDA)或全球任何其他同等机构尚未批准任何药物疗法用于治疗SVHD患者,包括Fontan患者。因此,SVHD患者(包括Fontan患者)确实需要和要求新的药物疗法,这些药物疗法与SVHD和Fontan循环的并发症有关,目的是延长SVHD患者(包括Fontan患者)的寿命,避免或延缓疾病进展和心脏移植的需要。

[0019] SVHD患者(包括Fontan患者)也确实需要和要求新的药物疗法,以(i)改善心肌性能指数(“MPI”),(ii)改善单心室性能,(iii)改善通气无氧阈值(VAT)和/或最大有氧能力(最大VO_2或VO_2最大)下的运动能力,(iv)改善VAT下的做功率(work rate),(v)改善VAT下的二氧化碳通气当量(VE/VCO_2),和/或(vi)改善单心室的心脏性能。

发明内容

[0020] 本发明通过发现治疗SVHD患者(包括Fontan患者)的新型方法,克服了与目前治疗SVHD患者(包括Fontan患者)相关的上述缺点和弊端。

[0021] 一般来说,本发明的方法涉及使用乌地那非或其药学上可接受的盐来治疗SVHD患者(包括Fontan患者)。

[0022] 更具体而言,本发明的方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的乌地那非或其药学上可接受的盐,优选地每天施用,以改善其MPI和运动能力或表现等。

[0023] 一般来说,本发明的方法包括每天向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的乌地那非或其药学上可接受的盐,以改善以下运动表现:

[0024] (a)如通过MPI测量的SVHD患者单功能正常心室的心室性能;

[0025] (b)如通过在VAT下的耗氧量测量运动能力;

[0026] (c)如通过在最大努力或最大VO_2下的耗氧量测量运动能力;

[0027] (d)VAT下的做功率;

[0028] (e)VAT下的VE/VCO_2;

[0029] (f)静息时的舒张压;和

[0030] (g)静息时的氧饱和度(%),每个单独地、共同地或以任何组合。

[0031] 优选地,本发明的方法改善了上面列出的(a)-(g),包括单独地、共同地或以其任何组合。优选地,本发明的方法至少改善了上面列出的(a)-(e)的组合。最优选地,根据本发明,通过每天向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的乌地那非或其药学上可接受的盐来改善上面列出的(a)-(g),包括单独地、共同地或以其任何组合。

[0032] 根据本发明的方法,单心室性能的改善包括收缩和舒张功能的改善。这些可以通过但不限于血池MPI、组织多普勒MPI、心输出量(通过多普勒导出的流出曲线下积分与心率的乘积估算)以及单心室心脏性能的其他测量值的改善来证明。根据本发明的方法,运动能力或表现的改善包括但不限于无氧阈值("VAT")下的运动能力或表现的改善和/或最大努力或最大VO_2下的运动能力或表现的改善。同样根据本发明,在对SVHD患者(包括Fontan患者)实践本发明的方法时,VAT下的做功率、VAT下的二氧化碳通气当量(VE/VCO_2)、静息时舒张压和/或静息时氧饱和度(%)得到改善。

[0033] 一般来说,本文中使用的"有效量"指的是乌地那非或其药学上可接受的盐的量,该量足以引起或诱导治疗或药理作用,而不会引起限制治疗的副作用。

[0034] 更具体而言,本文中使用的"有效量"指的是乌地那非或其药学上可接受的盐的量,该量足以引起或诱导SVHD患者(包括Fontan患者)的治疗或药理作用,而不会引起限制治疗的毒性、与抑制PDE6和/或PDE11相关的限制治疗的副作用和/或任何其他限制治疗的副作用。

[0035] 根据本发明,乌地那非或其药学上可接受的盐的"有效量"的实例包括每日总量,其范围包括但不限于约87.5mg至约175mg。更优选地,根据本发明,乌地那非或其药学上可接受的盐的"有效量"包括约125mg至约175mg范围内的每日总量。甚至更优选地,根据本发明,乌地那非或其药学上可接受的盐的"有效量"包括口服剂量,该剂量包括但不限于每天施用的单剂量,包括每天施用一次或两次的约75mg或87.5mg的单剂量,以及每天施用一次的约125mg的单剂量。

[0036] 本发明还考虑了包括优选地每天向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的乌地那非或其药学上可接受的盐的方法,以改善,MPI、心室性能、心输出量、VAT下的运动能力或表现、最大努力或VO_2最大下的运动能力或表现、VAT下的做功率、VAT下的VE/VCO_2、静息时舒张压和静息时的氧饱和度(%)等,单独地、共同地或以任何组合,而不会导致限制治疗的副作用,例如干扰视觉传导或功能、背痛、肌痛、精子浓度或质量。换言之,本发明考虑SVHD患者(包括Fontan患者)的治疗,优选每天治疗,其使用有效量的有效PDE5抑制剂,优选乌地那非或其药学上可接受的盐,而不会引起与抑制磷酸二酯酶-6("PDE6")和/或磷酸二酯酶-11("PDE11")相关的限制治疗的副作用。如本文所使用的,PDE6包括PDE6的任何同工酶、变体、催化亚基和/或抑制亚基,如PDE6a、PDE6P、PDE6Y、PDE6R和/或PDE6C,单独地、共同地或以任何组合。如本文所使用的,PDE11包括磷酸二酯酶-11A(PDEIIA)和PDE11的任何同工酶、变体、催化亚基和/或抑制亚基,如PDE11A,包括PDE11A1、PED11A2、PDE11A3和/或PDE11A4,单独地、共同地或以任何组合。

[0037] 在一个实施方式中,本发明涉及改进SVHD患者(包括Fontan患者)中MPI的方法。如本文所使用的,MPI测量收缩和舒张功能,用于评估整体心脏功能。该方法包括向患者施用,优选每天施用,有效量的有效PDE5抑制剂,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0038] 应当理解,“改善(improve)、改善(improvimg)、……中的改善(improvement in)或改善的(improved)”,根据本发明就MPI而言,本文中指的是改善单心室性能,即改善单功能正常心室的舒张和收缩功能。换言之,单功能正常心室每次心跳更好或更有效地挤压。结果,特别是与未根据本发明方法治疗的SVHD患者(包括Fontan患者)相比,实践或根据本发明的方法治疗的SVDD患者(包括Fontan患者)的心输出量和在给定时间内可以在遍及身体循环的血液流动量增加或改善。因此,与不存在本发明方法的情况下(如不存在乌地那非施用的情况下)的MPI或其他公开的单心室性能的测量值相比,本发明的方法可导致SVHD患者(包括Fontan患者)的MPI或其他公开的单心室性能的测量值得到改善。例如,改善可以是与不存在本发明方法的情况下(如不存在每日乌地那非施用的情况下)的血池MPI或其他公开的单心室性能的测量值相比,改善约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%或约30%或更高。

[0039] 该方法包括向患者施用有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0040] 在一个实施方式中,本发明涉及一种改善SVHD患者(包括Fontan患者)的单功能正常心室的收缩功能的方法。该方法包括向SVHD患者施用有效量的有效PDE5抑制剂或其药学上可接受的盐,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0041] 在一个实施方式中,本发明涉及一种改善SVHD患者(包括Fontan患者)的单功能正常心室的舒张功能的方法。该方法包括向SVHD患者施用有效量的有效PDE5抑制剂或其药学上可接受的盐,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0042] 在一个实施方式中,本发明涉及一种改善SVHD患者(包括Fontan患者)的单功能正常心室的心输出量的方法。该方法包括向SVHD患者施用有效量的有效PDE5抑制剂或其药学上可接受的盐,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0043] 在一个实施方式中,本发明涉及一种改善SVHD患者(包括Fontan患者)中单功能正常心室的挤压能力的方法。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂或其药学上可接受的盐,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0044] 在另一个实施方式中,本发明涉及一种通过减少SVHD患者(包括Fontan患者)中静脉压升高来改善静脉压的方法。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0045] 在一个实施方式中,本发明涉及一种在给定的时间量内改善可通过SVHD患者(包括Fontan患者)身体循环的血液流动量的方法。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂或其药学上可接受的盐,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0046] 因此,本发明涉及一种改善SVHD患者(包括Fontan患者)中单功能正常心室的整体

单心室性能的方法。该方法包括向SVHD患者施用有效量的有效PDE5抑制剂或其药学上可接受的盐,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0047] 在仍另一个实施方式中,本发明涉及一种改善SVHD患者(包括Fontan患者)中静息时舒张压的方法,从而SVHD患者(包括Fontan患者)的静息时舒张压显著降低。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0048] 在仍另一个实施方式中,本发明涉及一种改善SVHD患者(包括Fontan患者)中静息时氧饱和度(%)的方法。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0049] 在仍另一个实施方式中,本发明涉及一种改善SVHD患者(包括Fontan患者)中运动表现或运动能力的方法。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0050] 在另一个实施方式中,本发明涉及一种改善SVHD患者(包括Fontan患者)中在通气无氧阈值("VAT")下的运动表现或能力的方法。与未使用本发明方法治疗或未实践本发明方法(例如,在不存在根据本发明方法每天乌地那非施用的情况下)的SVHD患者(包括Fontan患者)中VAT下VO_2相比,本发明的方法导致SVHD患者(包括Fontan患者)中改善的VAT下VO_2。例如,改善可以是与不存在本发明方法的情况下(例如,在不存在每日乌地那非施用的情况下)的VAT下VO_2相比,改善约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%或约30%或更高。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0051] 在另一个实施方式中,本发明涉及一种改善SVHD患者(包括Fontan患者)中最大努力或最大VO_2下的运动表现或能力的方法。与不存在本发明方法的情况下(例如,不存在每天乌地那非施用的情况下)的最大努力下的VO_2相比,本发明的方法导致改善的SVHD患者(包括Fontan患者)最大努力下的VO_2。例如,改善可以是与不存在本发明方法的情况下(例如,不存在每天乌地那非施用的情况下)的最大努力下的VO_2相比,改善约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%或约30%或更高。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0052] 在另一个实施方式中,本发明涉及一种改善SVHD患者(包括Fontan患者)中VAT下的做功率的方法。与不存在本发明方法的情况下(例如,不存在每天乌地那非施用的情况下)的VAT下的做功率相比,本发明的方法导致改善的SVHD患者(包括Fontan患者)VAT下的做功率。例如,改善可以是与与不存在本发明方法的情况下(例如,不存在每天乌地那非施用的情况下)的VAT下的做功率相比,改善约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%或

约30％或更高。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0053] 在另一个实施方式中,本发明涉及一种改善SVHD患者(包括Fontan患者)中VAT下的VAT下二氧化碳通气当量("VE/VCO_2")的方法。与不存在本发明方法的情况下(例如,不存在每日乌地那非施用的情况下)的VAT下的VE/VCO_2相比,本发明的方法导致改善的SVHD患者(包括Fontan患者)的VAT下的VE/VCO_2。例如,改善可以是与不存在本发明方法的情况下(例如,不存在每日乌地那非施用的情况下)的VAT下的VO_2相比,改善约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约11％、约12％、约13％、约14％、约15％、约16％、约17％、约18％、约19％、约20％、约21％、约22％、约23％、约24％、约25％、约26％、约27％、约28％、约29％或约30％或更高。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0054] 在一个实施方式中,本发明涉及改善的用于治疗SVHD患者(包括Fontan患者)的方法,该患者接受异常SVHD心脏的心脏重建,其中与治疗这种SVHD患者(包括Fontan患者)的常规方法相比,本发明的每日方法导致更少或更轻的不良事件。

[0055] 在另一个实施方式中,本发明的方法导致很少(如果有任何的话)严重不良事件、中度不良事件或轻度不良事件。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0056] 在一个实施方式中,本发明涉及改善的用于治疗接受过Fontan手术的SVHD患者的方法。在一个这样的实施方式中,Fontan患者被诊断为左心发育不全综合征(HLHS),但首先接受了Norwood手术,见,例如图5,然后进行半Fontan或双向Glenn手术,见例如图6,之后接受Fontan手术,见,例如图1A和图7。在另一个这种实施方式中,Fontan患者在接受Fontan手术前首先接受半Fontan或双向Glenn手术。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0057] 在一个实施方式中,本发明涉及改善的用于治疗SVHD患者(包括Fontan患者)的方法,其中SVHD选自具有房室管缺损(AV Canal)、双入口左心室(DILV)、双出口右心室(DORV)、埃布斯坦畸形、HLHS、二尖瓣闭锁(通常与HLHS相关)、肺动脉闭锁伴室间隔完整(PA/IVS)、单左心室、三尖瓣闭锁和三尖瓣闭锁伴狭窄。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。在一个示例性实施方式中,本发明的方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)每天一次施用有效量的有效PDE5抑制剂或其药学上可接受的盐,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0058] 在另一个实施方式中,本发明的方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)每天两次施用有效量的有效PDE5抑制剂或其药学上可接受的盐,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0059] 在另一个实施方式中,本发明的方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)每天三次或更多次施用有效量的有效PDE5抑制剂或其药学上可接受的盐,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0060] 在另一个实施方式中,SVHD患者(包括Fontan患者)是约2至约18岁的儿科患者。本发明的方法也包括对成年患者的治疗。

[0061] 在仍另一个实施方式中,本发明涉及改善的用于治疗SVHD患者(包括Fontan患者)的方法,其中与服用(prescribe)非乌地那非药物的SVHD患者(包括Fontan患者)相比,本发明的方法显示了SVHD患者(包括Fontan患者)对乌地那非或其药学上可接受的盐的给药时间表的依从性的改善。

[0062] 最后,在仍另一个实施方式中,本发明的方法可导致独特的药代动力学曲线。药代动力学曲线可包括在300至700ng/ml之间的C_{max},或者更具体而言,约500ng/ml;在1至1.6小时之间的T_{max},或者更具体而言,约1.3小时;在2550至4150ng·hr/ml或更多之间的AUT_t,具体而言,约3350ng·hr/ml;以及在5110至8290ng·hr/ml或更多之间的AUC_{0-24},具体而言,约6701ng·hr/ml。

[0063] 应当理解,本发明考虑如此乌地那非药物产品,其与本发明的乌地那非药物产品是治疗上等效的。换言之,本发明所考虑如此乌地那非药物产品,其(i)是治疗上等效的,(ii)是有生物等效的,(iii)可互换的,和(iv)具有生物可利用性,在根据本发明的方法向SVHD患者(包括Fontan患者)施用时,在实现或执行本发明的目的方面是有效的。

[0064] 因此,在根据本发明的一个实施方式中,本发明考虑了药物制剂,其药代动力学曲线的置信区间为90%(90% CI),其中均值的比在约0.8和约1.25之间的范围内。在根据本发明的另一个实施方式中,本发明考虑了可互换的乌地那非药物制剂,其药代动力学曲线的置信区间为90%(90% CI),其中均值的比在约0.8和约1.2之间的范围内。因此,本发明考虑用本发明方法治疗或实践本发明方法的SVHD患者(包括Fontan患者),其具有的乌地那非血浆浓度可使药代动力学曲线(如其C_{max}、T_{max}和AUC)变化上至约45%(即-20至+25%)。更优选的是,本发明考虑用本发明方法治疗或实践本发明方法的SVHD患者(包括Fontan患者),其的具有乌地那非血浆浓度可使药代动力学曲线(如其C_{max}、T_{max}、AUC_t和AUC_{0-24})变化上至约40%(即-20至+20%)。举例来说,本发明考虑用本发明方法治疗或实践本发明方法的SVHD患者(包括Fontan患者),具有下述的乌地那非药代动力学曲线:

[0065] (a)约500ng/ml的约-20%至约+25%的C_{max}血浆浓度,以及更优选地,约500ng/ml的约-20%至约+20%的乌地那非C_{max}血浆浓度;

[0066] (b)约1.3小时的约-20%至约+25%的T_{max},以及更优选地,约1.3小时的约-20%至约+20%的乌地那非T_{max};

[0067] (c)约3350ng·hr/ml的约-20%至约+25%的AUC_t,以及更优选地,约3350ng·hr/ml的约-20%至约+20%的乌地那非AUC_t;以及

[0068] (d)约6701ng·hr/ml的约-20%至约+25%的AUC_{0-24},以及更优选地,约6701ng·hr/ml的约-20%至约+20%的乌地那非AUC_{0-24},单独地、共同地或以任何组合。

[0069] 因此,本发明考虑生物等效和可互换的乌地那非药物产品用于根据本发明的方法。此外,本发明考虑了当根据本发明的方法向SVHD患者(包括Fontan患者)施用时,在SVHD患者(包括Fontan患者)中产生上述C_{max}、T_{max}、AUC_t和/或AUC_{0-24}的乌地那非药物产品。

[0070] 本发明的方法包括但不限于:

[0071] 1.一种治疗单心室心脏病(SVHD)患者的方法,所述患者在Fontan手术后具有单功能正常心室和Fontan生理机能(Fontan患者),并且需要治疗以改善所述Fontan患者的运动

能力,如通过在最大努力或峰值VO_2下的耗氧量测量的,其中所述Fontan患者具有小于(<)预测值的80%的基准峰值或最大VO_2,并且其中由于所述Fontan患者在所述Fontan手术后心脏功能下降,所述Fontan患者的运动能力受到不利影响,所述方法包括:

[0072] 每日给所述Fontan患者施用有效量的乌地那非或其药学上可接受的盐,以改善所述Fontan患者的运动能力,如通过在最大努力或峰值VO_2下的耗氧量测量的。

[0073] 2.根据权利要求1所述的方法,其中所述有效量是乌地那非或其药学上可接受的盐的每日总剂量,其量在约125mg至175mg之间。

[0074] 3.根据权利要求1所述的方法,其中所述每日有效量是乌地那非或其药学上可接受的盐的每日总剂量,其量为约175mg。

[0075] 4.根据权利要求3所述的方法,其中所述每日总剂量由两个单独剂量的乌地那非或其药学上可接受的盐组成,其中每个所述单独剂量为约87mg的乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0076] 5.根据权利要求4所述的方法,其中每个所述单独剂量是固体口服剂型。

[0077] 6.根据权利要求5所述的方法,其中所述乌地那非或其药学上可接受的盐是选自片剂、胶囊剂、凝胶、液体、液体分散体、丸剂、粉末和悬浮剂的固体或半固体口服剂型。

[0078] 7.根据权利要求1所述的方法,其中所述乌地那非或其药学上可接受的盐是固体口服剂型。

[0079] 8.根据权利要求7所述的方法,其中所述固体口服剂型是选自片剂、胶囊剂、凝胶、液体、液体分散体、丸剂、粉末和悬浮剂的固体或半固体口服剂型。

[0080] 9.根据权利要求1所述的方法,其中所述Fontan患者的年龄为至少12岁。

[0081] 10.根据权利要求1所述的方法,其中所述方法进一步改善所述Fontan患者的以下运动表现:

[0082] (a)如通过心肌性能指数(MPI)测量的Fontan患者单功能正常心室的心室性能;

[0083] (b)以通过通气无氧阈值(VAT)下的耗氧量测量的运动能力;

[0084] (c)VAT下的做功率;和

[0085] (d)VAT下的VE/VCO_2,单独或以任何组合。

[0086] 11.一种治疗单心室心脏病(SVHD)患者的方法,所述患者在Fontan手术后具有单功能正常心室和Fontan生理机能(超级Fontan患者),并且需要治疗以改善所述超级Fontan患者的运动能力,如通过最大努力或峰值VO_2下的耗氧量测量的,其中所述超级Fontan患者具有大于等于(≥)预测值的80%的基准峰值或最大VO_2,并且其中由于所述超级Fontan患者在所述Fontan手术后心脏功能下降,所述超级Fontan患者的运动能力受到不利影响,所述方法包括:

[0087] 每日向所述超级Fontan患者施用有效量的乌地那非或其药学上可接受的盐,以改善所述超级Fontan患者的运动能力,如通过通气无氧阈值(VAT)下的耗氧量测量的。

[0088] 12.根据权利要求11所述的方法,其中所述有效量是乌地那非或其药学上可接受的盐的每日总剂量,其量在约125mg至175mg之间。

[0089] 13.根据权利要求11所述的方法,其中所述有效量是乌地那非或其药学上可接受的盐的每日总剂量,其量为约175mg。

[0090] 14.根据权利要求13所述的方法,其中所述每日总剂量由两个单独剂量的乌地那

非或其药学上可接受的盐组成,其中每个所述单独剂量为约87mg的乌地那非或其药学上可接受的盐。

[0091] 15.根据权利要求14所述的方法,其中每个所述单独剂量是固体口服剂型。

[0092] 16.根据权利要求15所述的方法,其中所述乌地那非或其药学上可接受的盐是选自片剂、胶囊剂、凝胶、液体、液体分散体、丸剂、粉末和悬浮剂的固体或半固体口服剂型。

[0093] 17.根据权利要求11所述的方法,其中所述乌地那非或其药学上可接受的盐是固体口服剂型。

[0094] 18.根据权利要求17所述的方法,其中所述固体口服剂型是选自片剂、胶囊剂、凝胶、液体、液体分散体、丸剂、粉末和悬浮剂的固体或半固体口服剂型。

[0095] 19.根据权利要求11所述的方法,其中所述超级Fontan患者的年龄为至少12岁。

[0096] 20.根据权利要求11所述的方法,其中所述方法进一步改善所述超级Fontan患者的以下运动表现:

[0097] (a)如通过心肌性能指数(MPI)测量的所述超级Fontan患者的单功能正常心室的心室性能;

[0098] (b)VAT下的做功率;和

[0099] (d)VAT下的VE/VCO_2,单独地或以任何组合。

[0100] 应当进一步理解的是,以上对本发明的概述并非旨在描述本发明每个所公开的实施方式或每种实施。以上描述进一步举例说明了说明性实施方式,并对如要求保护的本发明提供了解释。在整个说明书的多处地方中,通过实例提供了指导,这些实例可以以各种组合使用。在每种情况下,实例仅作为代表性组,而不应被解释为排他性实例。

附图说明

[0101] 通过以下对附图的简要描述、本发明的详细描述和说明实施方式的实施例,本领域技术人员将容易地明白本发明的上述和其他目的、优点和特征,以及实现这些目的、优点和特征的方式,其中:

[0102] 图1A是示例性Fontan生理机能的示意图;

[0103] 图1B是如实施例1-2中描述的Fontan乌地那非运动纵向(FUEL)试验中使用的筛选过程(参与者的随机化和处理)。峰值VO_2(VO_2最大)表示峰值运动下的耗氧量。RER表示呼吸交换比;

[0104] 图2A显示了每个治疗组从基准到第26周的平均峰值或最大VO_2的变化差异连同标准偏差。图2B显示了峰值VO_2改善参考百分比或更大(x轴)的受试者的百分比(y轴);

[0105] 图3A显示了每个治疗组从基准到第26周的VAT下平均VO_2的变化差异连同标准偏差。图3B显示了VAT下VO_2改善参考百分比或更大(x轴)的受试者的百分比(y轴);

[0106] 图4A显示了每个治疗组从基准到第26周VAT下平均做功率的变化差异连同标准偏差。图4B显示了做功率改善参考百分比或更大(x轴)的受试者百分比(y轴);

[0107] 图5是患有左心发育不全综合征(HLHS)的重建SVHD心脏的示例性Norwood手术(阶段1)的示意图;

[0108] 图6是患有左心发育不全综合征(HLHS)的重建SVHD心脏的示例性双向Glenn手术(第2阶段)的示意图;

[0109] 图7是患有左心发育不全综合征(HLHS)的重建SVHD心脏的示例性Fontan手术(第3阶段)——心外开窗Fontan手术的示意图:

[0110] 图8显示了通过峰值耗氧量变化分层的主要和次要结果的累积发生率图(Cunningham,2017年);

[0111] 图9显示了在通过随后按死亡或移植的主要临床结果分层时的CPET表现(Cunningham,2017年);

[0112] 图10显示了在Fontan受试者中连续CPET测试的预后价值;

[0113] 图11显示了治疗组峰值VO_2的改善。FUEL试验的ITT分析;

[0114] 图12显示了治疗组峰值VO_2的改善:对基准预测峰值VO_2<80%的Fontan受试者亚群的分析;

[0115] 图13显示了治疗组峰值VO_2的改善情况:对基准预测峰值VO_2≥80%的Fontan受试者亚群(超级Fontan)的分析;

[0116] 图14显示了通过治疗组和FUEL分析的峰值VO_2的变化百分比;

[0117] 图15显示了治疗组峰值VO_2的年化变化。基准预测峰值VO_2<80%的Fontan受试者的亚群分析;

[0118] 图16显示了运动训练后峰值VO_2的变化;

[0119] 图17显示了FUEL ITT分析中治疗组VAT下VO_2的改善;

[0120] 图18显示了FUEL ITT分析中治疗组VAT下VO_2的变化百分比;

[0121] 图19显示了FUEL和FUEL OLE中的峰值或最大VO_2(mL/min)与基准的平均变化。安慰剂=FUEL试验中随机使用安慰剂的参与者的结果。幼稚乌地那非=在FUEL试验中随机使用安慰剂的参与者加FUEL OLE中新登记参与者的FUEL OLE结果。乌地那非=在FUEL试验中随机使用乌地那非并继续FUEL OLE的患者的FUEL和FUEL OLE结果;

[0122] 图20显示了"超级Fontan"受试者对统计终点的FUEL试验影响;和

[0123] 图21显示了对所有次要终点的FUEL试验影响。

具体实施方式

[0124] I.Fontan生理机能

[0125] Fontan生理机能是用于共有功能性单心室的共同特征的那些类别的先天性心脏缺陷的明确的姑息手段。它们包括导致发育不全的左心室或右心室的缺陷。通常经由一系列2次或3次手术,将体循环和肺循环分离以显著消除先天性心脏缺陷引起的氧合的血液和未氧合的血液的混合。这是通过将上腔静脉和下腔静脉直接连接到肺动脉(即全腔静脉肺动脉(total cavopulmonary)连接)而实现的。这产生如下工作的Fontan生理机能:(1)单系统性心室将氧合血液(红色血液)从主动脉中泵出到身体的全身动脉血管床中,(2)然后全身静脉血(蓝色血液)通过静脉腔返回,蓝色血液被动流经肺血管床,在肺部摄取氧气,而无需借助肺下心室来氧合蓝色血液,和(3)然后现在的氧合血液(红色血液)通过共同的系统性功能正常心房返回到功能正常的单系统性心室泵,并重复红色血液-蓝色血液循环。这种解剖结构示于图1A和图7中。

[0126] Fontan手术形成了全腔静脉肺动脉连接,分离了体循环和肺循环并且消除了低氧血症和心室容量过度负荷两者。

[0127] 然而,在Fontan手术后,没有心室泵将蓝色血液推动到肺动脉中。相反,蓝色血液经由被动流动从全身静脉返回到肺中。因此,这种类型的姑息手段的主要生理结果是肺蓝色血流完全依赖于从全身静脉床到心房的压力梯度。通过肺床的正常循环流动通过由右心室产生的增加的压力来增大。在健康的青少年中,这使得在静息时肺动脉中存在的压力有约20mm Hg至25mm Hg的增加,在运动的情况下所述增加可能加倍。利用Fontan生理机能,没有肺下心室,并且因此在蓝色血液进入肺动脉时没有压力增加。在静息时,跨肺血管床的压力梯度显著更小。在运动的情况下增加这种压力梯度的能力被身体耐受逐渐升高的中心静脉压的能力极大地限制。

[0128] 作为完全依赖于静脉压的被动下降驱动肺血液流动的结果,Fontan生理机能对肺血管阻力的变化非常敏感。甚至是完全处在正常生理机能中肺阻力的正常范围内的增加也将对Fontan生理机能有不利影响。乌地那非的使用提供了对这类姑息的先天性心脏缺陷独特的潜在疗法。不同于PDE-5抑制剂的其它用途,这种疗法将在没有升高的肺阻力或压力情况下在人群中降低肺血管阻力。与以下患者相比,该类药物的用途明显不同:(i)结构上正常的心脏和肺血管疾病,例如肺动脉高压(PAH)和慢性阻塞性肺病(COPD),(ii)心力衰竭,如充血性心脏病,或(iii)具有经过两心室修复(并且因此具有肺下心室)姑息的先天性心脏病和相伴的肺血管疾病的非常罕见的患者。

[0129] II.与Fontan患者有关的临床测量

[0130] 对于在出生时患有功能性单心室或单心室先天性心脏病的儿童,Fontan手术是当前的护理标准。Fontan手术是姑息性的,而不是治愈性的,并且虽然它已经大幅增加了患有功能性单心室心脏病的儿科受试者的存活率,但是该手术也引起了可以导致患者流失的一系列副作用和并发症,伴有并发症,如心律失常、心室功能障碍、以及蛋白丢失性肠病(PLE)和塑性支气管炎的不寻常的临床综合征、以及肝脏和肾脏并发症。

[0131] 在一些实施方式中,公开的本发明涉及改善指示患者在Fontan手术后的健康情况的特定临床相关生理测量值或预防所述测量值的下降。这样的测量值包括但不限于运动测试、血管功能测试和心室性能的超声心动图评估。

[0132] III.运动测试

[0133] 运动测试可以包括评估在最大努力期间或在通气机无氧阈值(VAT)下的VO_2值。VO_2最大或最大耗氧量指的是个体在剧烈运动期间可以利用的最大氧气量。这一测量值一般被认为是心血管适应能力(cardiovascular fitness)和有氧耐力的可靠指标。人在高水平运动期间可以使用的氧越多,则这个人可以产生的能量就越多。这项测试已成为心肺适应能力的标准,因为肌肉需要氧来进行长时间(有氧)运动;血液将氧运送到肌肉并且心脏必须泵送足量的血液以满足有氧运动的需要。

[0134] 通常通过将面罩置于受试者上,并且测量吸入和呼出的空气的体积和气体浓度,测量VO_2。这一测量通常用于临床背景和研究两者中并且被认为是最准确的。测试通常涉及以递增的强度在跑步机上运动或骑自行车测力计直到力竭为止,并且被设计成提供在受试者的最大努力下和/或在受试者的无氧阈值下的读数。

[0135] SVHD患者,包括之前接受过Fontan手术的SVHD患者,一般将看到VO_2测量值随着时间的推移而下降。然而,当采用根据本发明的方法对SVHD患者(包括Fontan患者)实践或治疗时,VO_2测量值(i)保持在类似水平,表明VO_2测量值没有进一步下降,或(ii)随着疗法而改

善,说明VO_2已经增加,和/或VO_2测量值的下降速率降低,因此,得到改善,每个都表明本发明的治疗或方法在临床上是有益的。在一些SVHD患者中,根据本发明的治疗可显著减缓或减少运动期间测量的VO_2的下降。

[0136] 在一个实施方式中,本发明涉及一种改善或维持SVHD患者或曾接受过Fontan手术的受试者的VO_2测量值的方法。本发明的方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。在本发明的一些实施方式中,VO_2是在最大努力下测量的,而在其他实施方式中,VO_2是在受试者的无氧阈值(VAT)下测量的。

[0137] 在一些实施方式中,向SVHD患者(包括Fontan患者)施用本发明公开的方法和组合物,并且使得运动能力随时间推移不降低或最低限度的降低。更具体而言,本发明公开的方法和组合物可以使运动能力随时间推移的降低少于约40%、少于约35%、少于约30%、少于约35%、少于约20%、少于约15%、少于约10%或少于约5%。用于计算运动能力的降低的第一次测量与第二次测量之间的时间段可以是例如约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12个月;约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年、约11年、约12年、约13年、约14年、或约15年、或其任何组合,例如1年3个月;4年7个月等。

[0138] 在一些实施方式中,可以向SVHD患者(包括Fontan患者)施用本发明公开的方法和组合物并且使得运动能力改善。更具体而言,本发明公开的方法和组合物可以使在最大努力下的VO_2有1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或50%或更大的改善。可选地,本发明公开的方法和组合物可以使在SVHD患者的(包括Fontan患者的)通气无氧阈值(VAT)下的VO_2有1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或50%或更大的改善。

[0139] IV.血管功能测试

[0140] 血管内皮功能障碍是在干预研究中评估血管健康情况的重要结果。现在公认的是,血管内皮功能障碍与传统的心血管疾病(CVD)风险因素正相关,并且独立地预测1年至6年的时间间隔内的心血管事件。

[0141] 脉搏幅度压力测量法(PAT)是FDA批准的用于评估血管功能的方法,越来越多地用作响应于反应性充血的内皮依赖性扩张和流动介导的扩张(FMD)的可选测量。PAT装置使用指尖体积描记术记录数字脉搏波幅(PWA)。PWA可以在三个阶段期间连续测量:安静基准期、5分钟前臂闭塞、以及在袖带释放后的反应性充血。不同于FMD,PAT测试不依赖于高技能的技术人员并且测试后分析很大程度上是自动化的。最重要的是,至少一项纵向研究已经显示内皮功能的PAT测量值预测了6年随访期内的CVD事件。如果可以验证预后显著性和可靠性,那么这些显著优势可以使PAT测试适用于临床实践。

[0142] 随着时间的推移,SVHD患者(包括已接受过Fontan手术的SVHD患者)一般将看到血管功能下降。治疗SVHD患者(包括Fontan患者)改善或防止SVHD患者(包括Fontan患者)的血管功能的进一步下降,表明该治疗在临床上是有益的,并且可改善SVHD患者的(包括Fontan患者的)生活质量或防止心血管功能下降。

[0143] 在一个实施方式中,本发明涉及一种改善或保持SVHD患者(包括先前接受Fontan手术的SVHD患者)的血管功能。该方法包括向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有

效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂优选为乌地那非或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中,血管功能使用PAT指数进行测量。

[0144] 在一些实施方式中,对SVHD患者(包括Fontan患者)施用本发明公开的方法和组合物,导致随着时间的推移血管功能不会降低或最低限度的降低。血管功能可以使用任何常规的已知技术进行测量,包括但不限于脉搏幅度压力测量法测量值、反应性充血指数的自然对数、反应性充血指数、弗雷明汉(Framingham)(RHI)、至最大闭塞/控制的曲线下面积、上至最大闭塞/控制的平均值以及其它已知的EndoPAT指数。在本发明的一些实施方式中,血管功能使用PAT指数测量。更具体而言,本发明公开的方法和组合物可以使血管功能随时间推移的降低少于约40%、少于约35%、少于约30%、少于约35%、少于约20%、少于约15%、少于约10%或少于约5%。用于计算血管功能的降低的第一次测量与第二次测量之间的时间段可以是例如约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12个月;约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年、约11年、约12年、约13年、约14年、或约15年、或其任何组合,例如1年3个月;4年7个月等。

[0145] 在一些实施方式中,可以向SVHD患者(包括Fontan患者)施用本发明公开的方法和组合物并且使得血管功能改善。血管功能可以使用任何常规的已知技术测量,包括但不限于脉搏幅度压力测量法测量值、反应性充血指数的自然对数、反应性充血指数、弗雷明汉RHI、至最大闭塞/控制的曲线下面积、上至最大闭塞/控制的平均值以及其它已知的EndoPAT指数。在本发明的一些实施方式中,血管功能使用PAT指数测量。更具体而言,所公开的方法和组合物可以使血管功能的一个或多个测量值有约1%、约2%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%或约50%或更大的改善,其包括但不限于脉搏幅度压力测量法测量值、反应性充血指数的自然对数、反应性充血指数、弗雷明汉RHI、至最大闭塞/控制的曲线下面积、上至最大闭塞/控制的平均值以及其它已知的EndoPAT指数。V.心室性能的超声心动图评估

[0146] 心室性能和心脏收缩性是可以在表现出明显的心力衰竭之前揭示心血管健康受损的重要测量值。心室性能可以使用超声心动图方法来评估并且经由心肌性能指数或MPI来定量。MPI是组合了收缩功能和舒张功能的指数。

[0147] 具体而言,MPI被定义为等容收缩时间和等容舒张时间的总和除以射血时间。

[0148] 本领域已知MPI的各种版本,每种版本的MPI都可用于评估心室性能。例如,MPI指数可包括但不限于血池MPI和组织多普勒MPI。MPI可通过使用脉冲波组织多普勒超声心动图(TDE)进行测量。为使用TDE计算MPI,测量功能正常的单心室的等容收缩时间(IVCT)、等容舒张时间(IVRT)和射血时间(ET)。然后通过将IVCT和IVRT相加并将总和除以ET来确定MPI。

[0149] 先前已经接受Fontan手术的患者一般将看到心室性能随时间推移的下降。治疗患者以使所述患者的心室性能维持、随时间推移表现出最低限度的降低、或增加,表明了该治疗是临床上有益的并且可以改善患者的生活质量或预防心血管功能的下降。

[0150] 在一个实施方式中,本发明涉及一种维持先前已经接受Fontan手术的受试者的心室性能、使所述心室性能产生最低限度的降低、或增加所述心室性能的方法。本发明方法包括向患者施用治疗有效量的有效PDE5抑制剂,优选每天施用,其中PDE5抑制剂是乌地那非

或其药学上可接受的盐。在本发明的一些实施方式中,心室性能使用心肌性能指数(MPI)测量。在一些实施方式中,MPI可以是血池MPI,而在其它实施方式中,MPI可以是组织多普勒MPI。

[0151] 在一些实施方式中,可以向Fontan患者施用本发明公开的方法和组合物并且使得心室性能随时间推移有最低限度的降低或不降低。心室性能可以使用任何常规的已知技术来测量,包括但不限于心肌性能指数(MPI)、血池MPI、组织多普勒MPI、平均等容收缩期和舒张期、以及其它已知的心室性能指数。更具体而言,本发明公开的方法和组合物可以使随时间推移心室性能的降低少于约40%、少于约35%、少于约30%、少于约35%、少于约20%、少于约15%、少于约10%或少于约5%。用于计算心室性能的降低的第一次测量与第二次测量之间的时间段可以是例如约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12个月;约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年、约11年、约12年、约13年、约14年、或约15年、或其任何组合,例如1年3个月;4年7个月等。

[0152] 在一些实施方式中,可以向SVHD患者(包括Fontan患者)施用本发明公开的方法和组合物并且使得心室性能随时间推移改善。心室性能可以使用任何常规的已知技术来测量,包括但不限于心肌性能指数(MPI)、血池MPI、组织多普勒MPI、平均等容收缩期和舒张期、以及其它已知的心室性能指数。例如,所公开的方法和组合物可以使心室性能有约1%、约2%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、或约50%或更大的改善,如通过任何已知的技术所测量的,包括但不限于心肌性能指数(MPI)、血池MPI、组织多普勒MPI、平均等容收缩期和舒张期、以及其它已知的心室性能指数。

[0153] VI.根据发明的方法

[0154] 本发明公开的方法涉及改善SVHD患者(包括Fontan患者)中的运动能力和心室性能,这些患者需要改善运动能力和/或心室性能。一般来说,该方法包括每天向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的有效PDE5抑制剂或其药学上可接受的盐,优选乌地那非或其药学上可接受的盐,以改善以下:

[0155] (a)如通过MPI测量的SVHD患者单功能正常心室的心室性能;

[0156] (b)如通过在VAT下的耗氧量测量的运动能力;

[0157] (c)如通过在最大努力或最大VO_2下的耗氧量测量的运动能力;

[0158] (d)VAT下的做功率;

[0159] (e)VAT下的VE/VCO_2,每个单独地或以任何组合;

[0160] (f)静息时的舒张压;和

[0161] (g)静息时的氧饱和度(%),每个单独地、共同地或以任何组合。

[0162] 优选地,本发明的方法改善了上面列出的(a)-(g),包括单独地、共同地或以其任何组合。更优选地,根据本发明,通过每天向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的乌地那非或其药学上可接受的盐,改善上面列出的(a)-(g),包括单独地、共同地或以其任何组合。

[0163] 如上所述和本文中所用的,有效PDE5抑制剂抑制向各种组织供血的血管内壁平滑肌细胞中环状GMP上的cGMP特异性5型磷酸二酯酶(PDE5)的降解作用。

[0164] 如上所述和本文中所用的,MPI是如通过聚焦超声心动图确定的心室收缩和舒张

功能的测量值,也是各种心脏病的预后和进展标志。该数值被定义等容收缩时间(ICT)和等容舒张时间(IRT)之和除以射血时间(ET),并且可以为单心室计算。心肌性能指数的变化由单功能正常心室流入道和流出道的血池多普勒评估所获得的速度决定。换言之,MPI是对整体收缩和舒张时间间隔的测量值,用于评估整体心功能障碍和心室性能。此外,由于MPI是多普勒指数,因此它与心室几何形状无关,并且可应用于左心室和右心室功能,这取决于SVHD患者中哪个心室是单功能正常心室。

[0165] 更具体而言,这些方法包括每天施用有效量的有效PDE5抑制剂或其药学上可接受的盐,优选乌地那非或其药学上可接受的盐,以实现上述改善的一种或多种,而不会引起限制治疗的副作用,包括但不限于通过抑制光感受器磷酸二酯酶(PDE6)导致的失明或视力丧失,通过抑制PDE11如11A1(PDE11A1)导致的背痛和/或肌痛,和/或通过抑制PDE11如11A3(PDE11)导致的精子浓度降低。Kayik,G.等人:Investigation of PDE5/PDE6 and PDE5/PDE11 selective potent tadalafil-like PDE5 inhibitors using combination of molecular modeling approaches,molecular fingerprint-based virtual screening protocols and structure-based pharmacophore development.Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry,32(1):311-330(2017年);Pomara G.和Morelli G.:Inhibition of phosphodiesterase 11(PDEII)impacts on sperm quality.Int J Impot Res,17:385-386(2005年),以及Huang S.A.和Lie,J.D.:Phosphodiesterase-5(PDE5)Inhibitors.In the Management of Erectile Dysfunction.Pharmacy and Therapeutics,38(7):407-419(2013年7月)。

[0166] 非常独特和令人惊讶的是,本发明的方法增加和/或最大化通气无氧阈值(VAT)和最大努力或最大VO_2下的耗氧量,以改善SVHD患者(包括Fontan患者)的运动能力,并增加和/或最大化VAT下的做功率和VAT下的VE/VCO_2。

[0167] 此外,非常独特和令人惊讶的是,本发明的方法改善SVHD患者(即Fontan患者)的MPI。换言之,本发明的方法同时改善了单功能正常心室的收缩和舒张功能和整体心脏功能。换言之,本发明的方法改善了SVHD患者(包括Fontan患者)的充盈和排空特性,即单功能正常心室的挤压能力和重建的SVHD异常心脏的整体能力,以将新鲜氧合血液泵送到身体,满足外周组织的需要。

[0168] MPI改善的临床价值由与在FUEL试验期间用安慰剂治疗的那些SVHD患者(即Fontan患者)相比用本发明方法治疗的那些SVHD患者(特别是Fontan患者)的MPI的统计学显著的改善所证明。

[0169] 如上所述,单心室性能的改善也证明了MPI改善的临床价值,如通过使用TDE的等容收缩时间、等容舒张时间和射血时间所测量的。

[0170] “等容收缩时间”(IVCT)在本文中是指在心缩期早期发生的单心室事件,在此期间,单心室收缩而没有体积变化(等容)。心动周期的这一阶段,即挤压事件,发生在所有心脏瓣膜关闭的时候。

[0171] “等容舒张时间”(IVRT)在本文中是指心动周期(即挤压和舒张周期)的间歇期,涉及从瓣膜关闭到瓣膜打开后功能正常单心室开始充盈发出的第二心音。IVRT可能表明功能正常的单心室的舒张功能障碍。

[0172] “射血时间”(ET)在本文中是指重建的异常心脏的单心室射血时间(UVET),其由瓣

膜的打开和关闭决定,在此期间测量瓣膜两侧的压力差。

[0173] “每搏量”在本文中是指单功能正常心室在一次收缩中能够泵出进入循环系统的新鲜氧合血液的量。

[0174] “心输出量”在本文中是指SVHD患者(包括Fontan患者)中的单功能正常心室在一分钟内通过循环系统可泵送的血液量(正常成年人平均每分钟的心输出量约为4.7升(5夸脱)血液)。每搏量和心率决定了心输出量。

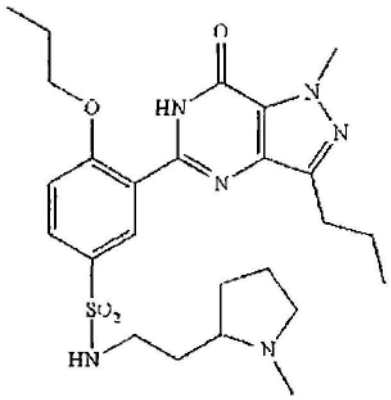
[0175] 虽然根据本发明的方法治疗SVHD患者(包括Fontan患者)的每项改善单个都是独特而令人惊讶的,但治疗SVHD患者(包括Fontan患者)的改善组合是尤其独特而令人惊讶的。

[0176] 在另一个实施方式中,令人惊讶的是,与之前使用非乌地那非PDE5抑制剂(如西地那非或他达拉非)进行的非常有限的研究相比,施用乌地那非时,本发明的方法显示改善的结果。在仍另一个实施方式中,令人惊讶的是,与之前使用非乌地那非PDE5抑制剂(如西地那非或他达拉非)的其他治疗相比,施用乌地那非时,本发明的方法显示出较少的副作用和/或较轻的副作用。

[0177] 在一些实施方式中,Fontan患者可以是成年人,而在其他实施方式中,Fontan患者可以是青少年。在一些实施方式中,Fontan患者的年龄可以在约12到约19岁之间,而在其他实施方式中,Fontan患者的年龄可以在约12到约18岁之间。在仍另外的实施方式中,Fontan患者的年龄可以大约12到约16岁。在仍另外的实施方式中,Fontan患者的年龄可以从约6岁到成年。在一个实施方式中,Fontan患者的年龄可以小于18岁。

[0178] VII.剂量和剂型

[0179] 乌地那非的结构如下所示:

[0180] 

[0181] 在一些实施方式中,乌地那非或其药学上可接受的盐的可以以约0.01至约150mg/kg的每日总剂量施用。在另一个实施方式中,乌地那非或其药学上可接受的盐可以以约0.01mg/kg上至约30mg/kg的每日总剂量施用。在另一个实施方式中,乌地那非或其药学上可接受的盐可以以约2.5至约275mg的剂量施用,例如约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg、约50mg、约52.5mg、约55mg、约57.5mg、约60mg、约62.5mg、约65mg、约67.5mg、约70mg、约72.5mg、约75mg、约77.5mg、约80mg、约82.5mg、约85mg、约87.5mg、约90mg、约92.5mg、约95mg、约97.5mg、约100mg、约102.5mg、约105mg、约107.5mg、约110mg、约112.5mg、约115mg、约117.5mg、约120mg、约

122.5mg、约125mg、约127.5mg、约130mg、约132.5mg、约135mg、约137.5mg、约140mg、约142.5mg、约145mg、约147.5mg、约150mg、约152.5mg、约155mg、约157.5mg、约160mg、约162.5mg、约165mg、约167.5g、约170mg、约172.5mg、约175mg、约180mg、约182.5mg、约185mg、约187.5mg、约190mg、约192.5mg、约195mg、约197.5mg、约200mg、约202.5mg、约205mg、约207.5mg、约210mg、约212.5mg、约215mg、约217.5mg、约220mg、约222.5mg、约225mg、约227.5mg、约230mg、约232.5mg、约235mg、约237.5mg、约240mg、约242.5mg、约245mg、约247.5mg、约250mg、约252.5mg、约255mg、约257.5mg、约260mg、约262.5mg、约265mg、约267.5mg、约270mg、约272.5mg或约275mg,只要任何这样的单独剂量不会导致限制治疗的毒性或限制治疗的副作用,以至于药物产品不会被批准上市。在仍另一个实施方式中,乌地那非或其药学上可接受的盐可以以约5mg至约275mg的每日总剂量施用,如约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约27.5mg、约30mg、约32.5mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约42.5mg、约45mg、约47.5mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约87.5mg、约90mg、约95mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg或约275mg,只要任何这样的单独每日总剂量不会导致限制治疗的毒性或限制治疗的副作用,以至于每日总剂量不会被批准上市。

[0182] 在仍另一个实施方式中,乌地那非或其药学上可接受的盐可以以约25mg至约700mg的每日总剂量施用,例如约25mg、约37.5mg、约50mg、约75mg、约87.5mg、125mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg、约400mg、约425mg、约450mg、约475mg、约500mg、约525mg、约550mg、约575mg、约600mg、约625mg、约650mg、约675mg或约700mg,只要任何这样的单独每日总剂量不会导致限制治疗的毒性或限制治疗的副作用,以至于每日总剂量不会被批准上市。

[0183] 在进一步实施方式中,乌地那非或其药学上可接受的盐可以以约37.5mg、约75mg、约87.5mg、约125mg或约175mg的每日总剂量施用。在进一步实施方式中,乌地那非或其药学上可接受的盐可以以约37.5mg至约175mg的范围的每日总剂量施用,优选地,每日总剂量的范围为75mg至约175mg,更优选地,每日总剂量的范围为87.5mg至约175mg,最优选地,每日总剂量的范围为125mg至约175mg。在一个优选的实施方式中,可以向Fontan患者施用任何剂量或任何每日总剂量的乌地那非或其任何药学上可接受的盐,只要任何选定的单独剂量或任何选定的单独每日总剂量不会导致限制治疗的毒性或限制治疗的副作用。以至于每日总剂量不会被批准上市。

[0184] 因此,本发明考虑以任何剂量、任何每日总剂量、任何治疗方案和任何剂型向SVHD患者(包括Fontan患者)施用乌地那非或其药学上可接受的盐,只要在选择任何这样的剂量、每日总剂量、治疗方案或剂型时,不会导致限制治疗的毒性或限制治疗的副作用,以至于其不会被批准上市。特别是,本发明考虑向SVHD患者(包括Fontan患者)施用有效量的乌地那非或其药学上可接受的盐,以与未经治疗的SVHD患者相比,改善MPI、单心室性能、收缩和/或舒张功能、心室挤压能力、心输出量、VAT和/或最大VO_2下的运动能力或表现、VAT下的做功率、VAT下的VE/VCO_2、静息时的舒张压、静息时的氧饱和度(%)和/或降低SVHD进展的下降速度,只要治疗有效量不会导致限制治疗的毒性、与抑制PDE6和/或PDE11相关的限制治疗的副作用、和/或限制治疗的副作用,以至于药物产品不会被批准上市。

[0185] 在一个实施方式中,乌地那非或其药学上可接受的盐可以每天施用一次。

[0186] 在另一个实施方式中,乌地那非或其药学上可接受的盐可以每天施用一次或分多剂量施用,如每天两次、每天三次、每天四次或更多次。

[0187] 在仍另一个实施方式中,乌地那非或其药学上可接受的盐可以每天施用两次,使治疗上有效的血液水平维持24小时给药期的至少约1.5小时至约24小时,更具体地至少约1.5小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时。因此,本发明考虑乌地那非和/或任何乌地那非活性代谢物,如DA8164活性代谢物,在24小时给药期内保持在有效的血液水平任意时间段。

[0188] 在一些实施方式中,每天施用两次的乌地那非或其药学上可接受的盐的每日总剂量可少于每天施用一次的乌地那非或其药学上可接受的盐的每日总剂量。

[0189] 在一些实施方式中,与每天一次施用时更高剂量的乌地那非或其药学上可接受的盐相比,每天施用两次的乌地那非或其药学上可接受的盐的每日总剂量可以在24小时期间内维持治疗上有效的血液水平相同的小时数。在其他实施方式中,与每天施用一次时相同剂量的乌地那非或其药学上可接受的盐相比,每天施用两次的乌地那非或其药用盐的每日总剂量可以在24小时期间内维持治疗上有效的血液水平更多的小时数。因此,本发明考虑每天一次或一天多次(如每天两次、每天三次、每天四次或更多次)分剂量施用任何每日总剂量的乌地那非或其任何可接受的盐,,以在24小时期间内维持治疗上有效的血液水平。

[0190] 在一个实施方式中,令人惊讶的是,与每天施用一次乌地那非或其药学上可接受的盐相比,每天施用两次乌地那非或其药学上可接受的盐导致较少的副作用。在另一个实施方式中,令人惊讶的是,每天施用两次乌地那非或其药学上可接受的盐,能以比每天一次施用以更低的每日总剂量达到乌地那非的治疗上有效水平。

[0191] 在一些实施方式中,乌地那非的药学上可接受的盐可以是酸加成盐。在一个实施方式中,乌地那非的酸加成盐可以是无机酸加成盐,如盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸加成盐。在另一个实施方式中,酸加成盐可以是有机酸加成盐,如柠檬酸盐、酒石酸盐、醋酸盐、乳酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐(methanesulfonate)(甲磺酸盐(mesylate))、乙醇酸盐、琥珀酸盐、对甲苯磺酸盐(p-toluenesulfonate)(对甲苯磺酸盐(tosylate))、半乳糖醛酸盐、双羟萘酸盐、谷氨酸盐、天门冬氨酸盐、草酸盐、苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、肉桂酸盐、己二酸盐或环磺酸盐(cyclamate)。在一个特定的实施方式中,乌地那非的药学上可接受的盐可以是草酸盐、苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、肉桂酸盐、己二酸盐或环磺酸盐。

[0192] 在一些实施方式中,乌地那非或其药学上可接受的盐可以作为药物组合物施用。在一个实施方式中,包含乌地那非或其药学上可接受的盐的药物组合物在临床应用上可配制成多种口服或肠胃外剂型。每种这些剂型可含有各种崩解剂、表面活性剂、填料、增稠剂、粘合剂、稀释剂(如润湿剂)或其他药学上可接受的赋形剂。

[0193] 乌地那非组合物可以使用任何药学上可接受的方法施用,如鼻内、口腔、舌下、口服、直肠、眼部、肠胃外(静脉内、皮内、肌肉内、皮下、肌内、腹膜内)、肺部、阴道内、局部施用(locally administered)、外部施用(topically administered)、结疤后外部施用、粘膜施用、通过气雾剂或通过口腔或鼻腔凝胶或喷雾制剂。

[0194] 此外,乌地那非组合物可配制成任何药学上可接受的剂型,如固体剂型,其包括但不限于片剂、丸剂、锭剂、胶囊剂、囊形片剂(caplet)、口腔崩解剂型、舌下剂型、口腔剂型、液体、液体分散剂、液体悬浮剂、溶液、气雾剂、肺部气雾剂、鼻腔气雾剂和半固体,即软膏、霜剂、薄膜和凝胶,以及贴剂,如透皮贴剂。

[0195] 此外,组合物可以是控释制剂、缓释制剂(sustained release formulation)、速释制剂(immediate release formulation)、改良释放制剂(modified release formulation)或其任何组合。

[0196] 此外,组合物可以是透皮递送系统。

[0197] 在另一个实施方式中,包含乌地那非或其药学上可接受的盐的药物组合物可配制成固体剂型用于口服施用,固体剂型可以是粉末、颗粒、胶囊剂、片剂、囊形片剂、扁囊剂(caches)、口腔崩解剂型、舌下剂型、口腔剂型、锭剂或丸剂。在仍另一个实施方式中,固体制剂可以包括一种或多种赋形剂,如碳酸钙、淀粉、蔗糖、乳糖、微晶纤维素或明胶。此外,除了赋形剂之外,固体剂型还可以包括润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁。在一些实施方式中,口服剂型可以是速释型或改良释放型。改良释放剂型包括控释、缓释、改良释放或延长释放、肠溶释放等。改良释放剂型中使用的赋形剂通常为本领域普通技术人员已知的。

[0198] 例如,固体载体可以是一种或多种物质,其也可用作稀释剂、香味剂、粘合剂、防腐剂、口服剂型崩解剂或封装材料。口服剂型,如粉末、颗粒、胶囊剂、片剂、囊形片剂、扁囊剂、锭剂或丸剂,优选含有5%至70%的乌地那非。合适的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖(如一水乳糖)、果胶、糊精、淀粉(如玉米淀粉)、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、二氧化硅(如胶体二氧化硅)、低熔点蜡、可可脂等。术语“制品”旨在包括乌地那非固体、液体或半固体基质的制剂,其含或不含封装材料。

[0199] 液体制品包括溶液、悬浮剂和乳剂,例如水或水/丙二醇溶液。为了肠胃外注射,液体制品可配制成水性聚乙二醇溶液的溶液。例如,可通过将乌地那非溶于水并根据需要加入适当的着色剂、香味剂、稳定剂和增稠剂来配制适合口服使用的水溶液。在另一个实例中,通过将精细分散的乌地那非与粘性材料(如天然或合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他众所周知的悬浮剂)一起分散在水中,可以制成适合口服使用的水性悬浮剂。

[0200] 还包括固体形式制品,其旨在在使用前不久转化为用于口服施用的液体形式制品。这种液体形式包括溶液、悬浮剂和乳剂。在一个实施方式中,药物组合物可以配制成用于口服施用的液体剂型,如悬浮剂、乳剂或糖浆,除乌地那非外,其还可含有着色剂、香味剂、稳定剂、缓冲剂(例如,将pH值调整到静脉使用所需的范围的缓冲剂,如磷酸盐、硼酸盐和硫酸盐等无机酸的盐类)、人工和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。在其他实施方式中,除了常用的简单稀释剂(如水和液体石蜡)外,液体剂型还可以包括各种赋形剂(如保湿剂、甜味剂、芳香剂或防腐剂)。在特定的实施方式中,包含乌地那非或其药学上可接受的盐的组合物可被配制成适合于向儿科患者施用。

[0201] 在一个实施方式中,药物组合物可以配制成肠胃外施用的剂型,如无菌水溶液、悬浮剂、乳剂或非水溶液。在其他实施方式中,非水溶液或悬浮剂可包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(如橄榄油)或可注射的酯类,如油酸乙酯。可选地,也可以将药物组合物配制成直肠或阴道施用的剂型。作为栓剂的基质,可使用witepsol、聚乙二醇(macrogol)、吐温61、可可油、月桂油或甘油明胶。

[0202] 药物制品可能在组合物中需要表面活性剂或其他适当的助溶剂。此类助溶剂包括聚山梨酯20、60和80;Pluronic F-68、F-84和P-103;环糊精;以及聚氧乙烯(polyoxyl)35蓖麻油。这些助溶剂通常在按重量计约0.01％到约2％之间的水平下使用。比简单水溶液的粘度更大的粘度可能是理想的,以减少分配制剂时的变化性,以减少制剂的悬浮剂或乳剂组分的物理分离,和/或以其它方式以改善制剂。此类增粘剂包括,例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素及其盐、透明质酸及其盐,以及上述物质的组合。这些试剂通常在按重量计约0.01％至约2％之间的水平下使用。

[0203] 药物制品优选为单位剂型。在这种形式中,制品被细分为含有适量的乌地那非或其任何药学上可接受的盐的单位剂量。单位剂型可以是包装制品,如小袋,包装中含有不连续数量的制品,如包装片剂、囊形片剂、胶囊剂、口腔崩解剂型、舌下剂型、口腔剂型和小瓶或安瓿中的粉末。此外,单位剂型可以是胶囊剂、片剂、囊形片剂、丸剂、口腔崩解剂型、舌下剂型、口腔剂型、扁囊剂或锭剂本身,或者可以是包装形式的任何这些剂型中的适当数量。

[0204] 药物组合物可包括提供速释、缓释、延长释放、改良释放、方便和/或舒适的组分。这些组分包括高分子量阴离子类粘液聚合物、胶凝多糖和精细分散的药物载体基质。

[0205] 在进一步实施方式中,包含乌地那非或其药学上可接受的盐的药物组合物可以配制成口腔崩解、舌下或口腔剂型。这类剂型包括或在舌下施用的舌下片剂或溶液组合物和放置在脸颊和牙龈之间的口腔片剂。

[0206] 可以通过进一步含有涂层剂,例如能够通过紫外线产生自由基的光屏蔽剂,如所述的氧化钛等金属氧化物,如自由基清除剂,例如有机酸,如苯甲酸等,制备药物制品。此外,涂层剂还可进一步包括但不限于,水溶性聚合物(例如,羟丙甲纤维素(hypromellose)或羟丙基纤维素),含有聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、聚醋酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、虫胶、醋酸纤维素琥珀酸酯、醋酸纤维素偏苯三酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、玉米醇溶蛋白、海藻酸钠和甘露醇,和/或肠溶涂层水溶液,例如包括乙基纤维素、中链甘油三酯、油酸、海藻酸钠、硬脂酸。

[0207] 在仍进一步实施方式中,包含乌地那非或其药学上可接受的盐的药物组合物可以被配制成鼻腔剂型。本发明的此类剂型包括用于鼻腔递送的溶液、悬浮剂、乳剂和凝胶组合物。

[0208] 在一个实施方式中,药物组合物可以配制成用于口服施用的液体剂型,如溶液、悬浮剂、乳剂或糖浆。在其他的实施方式中,除了常用的简单稀释剂(如水和液体石蜡)外,液体剂型还可以包括各种赋形剂(如保湿剂、甜味剂、芳香剂或防腐剂)。在特定的实施方式中,包含乌地那非或其药学上可接受的盐的组合物可以被配制为适合向儿科患者施用。

[0209] 药物组合物的剂量可根据患者的体重、年龄、性别、施用时间和方式、排泄率以及疾病的严重程度而变化。

[0210] VIII.运动测试

[0211] 运动测试可以包括评估在最大努力期间或通气机无氧阈值(“VAT”)下的VO_2值。VO_2最大(“峰值VO_2”)或最大(“峰值”)耗氧量指的是个体在剧烈运动期间可以利用的最大氧气量。这一测量值一般被认为是心血管适应能力和有氧耐力的可靠指标。从理论上讲,人在运

动期间可以利用的氧越多,则这个人可以产生的能量就越多。这项测试通常用于检测心肺适应能力,因为肌肉需要氧来进行长时间(有氧)运动;血液将氧运送到肌肉,并且心脏必须泵送足量的血液以满足有氧运动的需要。然而,虽然峰值VO_2可用作为许多心血管疾病状态的替代指标,但在Fontan手术后,它可能不再是终点相关的。在这种独特的生理机能中,中心静脉压而非右心室收缩(泵送)是经肺血流的主要驱动因素,因此是心输出量的主要驱动因素。Gewillig M and Goldberg DJ.Failure of the fontan circulation.Heart Fail Clin.10(1):105-116(2014年1月);Egbe AC,Connolly HM,Miranda WR,Ammash NM,Hagler DJ,Veldtman GRand Borlaug BA.Hemodynamics of Fontan Failure:The Role of Pulmonary Vascular Disease.Circ Heart Fail.10(12):e004515(2017年9月);Gewillig M,Brown SC,Eyskens B,Heying R,Ganame J,Budts W,La Gerche A and Gorenflo M.The Fontan circulation:who controls cardiac output?Interact Cardiovasc Thorac Surg.10(3):428-433(2010年3月);和Goldberg DJ,Avitabile CM,McBride MG and Paridon SM.Exercise capacity in the Fontan circulation.Cardiol Young.23(6):824-830(2013年12月)。由于随着用力,对心输出量需求也增加,Fontan循环中的中心静脉压必须上升以满足该需求,但最终会达到临界上限,超过其后,它不可进一步上升。Navaratnam D,Fitzsimmons S,Grocott M,Rossiter HB,Emmanuel Y,Diller GP,Gordon-Walker T,Jack S,Sheron N,Pappachan J,Pratap JN,Vettukattil JJ and Veldtman G.Exercise-Induced Systemic Venous Hypertension in the Fontan Circulation.Am J Cardiol.117(10):1667-1671(2016年5月15日)。在亚最大用力下,中心静脉压的升高达不到这一生理上限,因此在这种水平运动下的结果可能对肺部血管的药物操纵更敏感。

[0212] 通常通过将面罩置于受试者上,并且测量吸入和呼出的空气的体积和气体浓度,测量VO_2。这一测量通常用于临床背景和研究两者中并且被认为是最准确的。测试通常涉及以递增的强度在跑步机上运动或骑自行车测力计直到力竭为止,并且被设计成提供在受试者的最大努力下和/或在受试者的无氧阈值下的读数。

[0213] 之前接受过Fontan手术的患者一般将看到VO_2测量值随着时间的推移而下降。用本文公开的方法治疗患者,使患者的VO_2测量值保持在类似水平,表明VO_2功能还没有进一步下降,或随着疗法而改善,这表明治疗在临床上是有益的并且可以改善心血管功能或防止或减缓心血管功能的下降速率。

[0214] IX.心肌性能指数(MPI)

[0215] 一般来说,MPI(也称为多普勒导出指数或Tei指数)是通过聚焦超声心动图测定的心室收缩和舒张功能的测量值。它结合收缩和舒张的时间间隔来评估心脏功能。更具体而言,MPI可用于评估心室性能,其通过使用心脏时间间隔的数值表示。该数值等于等容收缩时间(ICT)和等容舒张时间(IRT)的总和除以射血时间(ET),并可对左心室或右心室进行确定。Pellett,A.A.,等人:The Tei Index:Methodology and Disease.State Values.Echocardiography:A Jml.of CV Ultrasound&Allied Tech.21(7):669-672(2004年);和Ulugay,A.,Tatli E.:Myocardial performance index.Anadolu Kardiyol Derg.8(2):143-8(2008年4月),这两篇文章的全部内容均通过引用并入本文。在FUEL试验中,MPI测量是单功能正常心室的性能。因此,来自FUEL试验的MPI结果是通过对功能正常的单心室的流入道和流出道进行血池多普勒评估获得的速度确定的。换言之,FUEL试验MPI是通过使

用单功能正常心室的心室流入和流出的脉冲波多普勒速度频谱测量心脏时间间隔确定的。

[0216] X.超声心动图检测

[0217] 超声心动图由受过该方案的专门培训的超声技师完成。感兴趣的主要结果是使用基于多普勒的流入和流出持续时间测量值的MPI。测量流入优势心室和流出通过优势半月瓣的持续时间,并用于使用标准公式计算MPI。Tei C,Ling LH,Hodge DO等人:New index of combined systolic and diastolic myocardial performance:a simple and reproducible measure of cardiac function-a study in normals and dilated cardiomyopathy.J Cardiol,26(6):357-66(1995年);和Pellet AA等人:The Tei Index: Methodology and Disease State Values.Echocardiography:A Jrnl Of CV Ultrasound&Allied Tech,21(7):669-672(2004年)。按照之前的描述,获得了额外的组织多普勒图像并用于计算基于组织多普勒的MPI。Harada K,Tamura M,Toyono M等人:Comparison ofthe right ventricular Teiindex by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease.Am J Cardiol,90(5):566-9(2002年)。在可能的情况下,进行三次测量,并使用平均持续时间进行计算。

[0218] XI.基准%-预测最大或峰值VO_2≥80%的超级Fontan患者和基准%-预测最大或峰值VO_2<80%的亚组Fontan患者

[0219] 以下实施例1中的FUEL试验并没有基于有氧运动能力的上限(峰值或最大VO_2)排除Fontan患者。这一试验设计导致大量基准峰值VO_2≥80%的参与者(可分析ITT队列的20%)登记,这些受试者的运动能力正常或接近正常。直到最近,这一超级Fontan患者亚组才在学术界得到正式认可,他们被称为"高表现者"或"超级Fontan"(Powell 2020和Weinreb 2020)。在设计FUEL试验时,还并没有充分认识到这些Fontan高表现者或超级Fontan患者存在。此外,他们在运动方面的独特局限性的生理学解释没有被完全理解。因此,使用肺血管扩张剂的疗法可能无法增强这些Fontan受试者中已经很高的肺血管储备(即基准下的完全血管扩张状态)。因此,将这一高表现者亚组纳入其中可能削弱(dilute)肺血管扩张剂疗法对ITT队列总体中峰值VO_2的可测量临床影响。以下发现支持这一论断以及乌地那非对Fontan循环姑息的SVHD患者的疗效的结论:1.尽管纳入了Fontan高表现者,但总体ITT结果令人惊讶地表明乌地那非对峰值VO_2的影响是临床改善的并且接近统计学显著性(当峰值VO_2以ml/kg/分钟表示时,p=0.092以及以ml/分钟表示时,p=0.071)。

[0220] 基准%-预测峰值或最大VO_2影响治疗反应。见图2。在乌地那非组中稳健反应明显,但仅对于基准%-预测最大或峰值VO_2小于80%的Fontan患者。对于基准峰值VO_2≥80%的患者,在峰值或最大VO_2运动下似乎没有什么反应。注意,在所有基准分层中,安慰剂组的反应都可以忽略不计。低表现者中这种浓度的乌地那非药物效应令人惊讶地为不良临床事件风险最高的Fontan患者提供了峰值或最大运动能力中最大的药物改善机会。

[0221] 排除高表现的Fontan亚组(峰值VO_2≥预测值的80%)产生了如此队列,其对乌地那非药物的峰值VO_2具有临床和统计学显著性的改善(峰值VO_2以ml/kg/分钟表示时,p=0.023;以ml/分钟表示时,p=0.030)。这个Fontan亚组代表了在FUEL试验中登记的大多数受试者(可分析ITT队列的80%),并且是近期不良临床结果风险最高的亚组(表1)。这些发现得到了FUEL试验计划时尚不可得的信息的有力支持。改善具有正常肺血管舒张储备的患者中的肺血管舒张功能根本不可行,将这类患者纳入FUEL试验会削弱治疗效果。

[0222] 值得注意的是,在整个ITT队列(p-0.012)和排除了高表现Fontan受试者的Fontan亚组(p=0.022)中,VAT下的VO_2与临床和统计学显著的改善相关。这一发现为乌地那非在Fontan循环中的疗效提供了机理上的深入了解和证实性证据:肺血管扩张剂疗法能够改变(延迟)有氧代谢向无氧代谢的转变,但由于以上详述原因可能无法进一步改善超级Fontan患者的峰值运动能力。

[0223] 随着时间的推移,即使高表现Fontan受试者也会恶化,峰值或最大VO_2下降到异常范围。因此,有理由相信,虽然使用肺血管扩张剂疗法不一定能改善正常或接近正常(高表现者)时的峰值或最大VO_2,但这种治疗可以延缓或减轻所有Fontan患者自然病史研究中显示的峰值VO_2的不可避免的下降。

[0224] 通过以下非限制性实施例,可以进一步理解这些方法。

[0225] 实施例1

[0226] Fontan乌地那非运动纵向(FUEL)试验

[0227] FUEL试验在全球30个中心进行。FUEL试验是在患有SVHD的接受过Fontan姑息治疗的青少年中的乌地那非第3期随机、双盲、安慰剂对照试验(由Mezzion Pharma Co.Ltd.资助,并由美国国家心肺血液研究所资助的儿科心脏网络(the National Heart,Lung,and Blood Institute-funded Pediatric Heart Network)进行;ClinicalTrials.gov编号NCT02741115)。

[0228] 主要目的是确定乌地那非在6个月时期内对具有Fontan生理机能的青少年运动能力的影响。主要结果是峰值运动(最大或峰值VO_2)下耗氧量从基准到第26周的访问的变化。次要运动结果包括最大用力下额外测量值的变化,以及通气无氧阈值(VAT)下亚最大运动的测量值的变化。临床次要目标的主要结果包括心肌性能指数(MPI)(超声心动图导出的收缩和舒张心室功能的测量值)的变化、对数变换反应性充血指数(lnRHI)(PAT导出的外周血管功能测量值)的变化、以及对数转换的血清BNP水平的变化的差异。安全性通过根据预先指定的研究协调员外联方案收集的不良事件报告进行监测,并通过患者和家属与各站点的研究团队成员进行特别交流进行监测。

[0229] 试验人群

[0230] 年龄在12至18岁之间(含12和18岁)、接受过Fontan手术、未接受PDE5抑制剂治疗、体重>40千克并且符合自行车测力计最低身高要求(大于132cm)的个体均符合登记条件。为分离乌地那非对运动表现的影响,患有严重心室功能障碍、严重房室瓣功能不全的患者,或在之前的临床运动测试中峰值耗氧量低于根据年龄和性别预测的50%的那些患者被排除在外。表1列出了纳入和排除标准的完全列表。

[0231] 表1FUEL纳入和排除标准

纳入标准

1. 在登记时年龄为 12-＜19 岁的具有 Fontan 生理机能的男性和女性
2. 参与者同意或父母/监护人许可参与者同意
3. 参与者英语、西班牙语或韩语流利

排除标准

1. 体重＜40kg
2. 身高＜132cm
3. 过去的 12 个月中因急性失代偿性心力衰竭住院治疗
4. 目前静脉注射变力(inotropic)药物
5. 接受心脏移植评估或被列入移植名单
6. 过去的 3 年中诊断出活性蛋白丢失性肠病或塑性支气管炎或有肝硬化病史
7. 如试验筛选前通过导管检查或超声心动图测量的，已知的 Fontan 挡板(baffle)阻塞、肺动脉分支狭窄或肺静脉狭窄导致阻塞近端和远端区域之间的平均梯度>4 mm I lg
8. 单肺生理机能，强于至一个肺的流量

[0232]

9. VO_2 最大小于根据登记时的年龄和性别的预测值的 50%
10. 登记前 6 个月内通过临床超声心动图定量评估的严重心室功能障碍
11. 登记前 6 个月内通过临床超声心动图评估的严重瓣膜反流、心室外流阻塞或主动脉弓梗阻
12. 基于在试验筛选前 6 周的实验室评估，可能损伤口服施用的药物的吸收、代谢或排泄的显著的肾脏(血清肌酐＞2.0)、肝脏(血清 AST 和/或 ALT＞正常值上限的 3 倍)、胃肠道或胆道紊乱
13. 在基准筛选时不能完成运动测试
14. 在研究开始前三个月内 PDE-5 抑制剂使用历史
15. 在研究开始前三个月内，用于治疗肺动脉高压的其他药物使用历史
16. 已知不耐受口服乌地那非
17. 频繁使用抑制或诱导 CYP3A4 的药物或其他物质
18. 目前使用 a-阻断剂或硝酸盐
19. 正在参与或计划参与另一项研究方案，该方案会阻止成功完成计划的研究测试或使其结果无效
20. 会阻止成功完成计划的研究测试或使其结果无效的非心脏医学、精神和/或社会紊乱
21. 会阻碍研究完成的在非研究中心进行或计划的心脏护理
22. 对于女性：筛选时怀孕，计划在研究完成前怀孕或如果性活跃拒绝在研究期间使用可接受的避孕方法

[0233]

23. 在试验其间不能避免或限制摄入葡萄柚汁
24. 拒绝提供知情同意/许可
25. 在主治医师的观点中，受试者可能不依从本研究方案

[0234] ALT丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶:CWUA4,细胞色素P450 3A4。

[0235] 更具体而言,FUEL试验被设计为评估随机接受乌地那非vs.安慰剂的患者的26周运动能力变化。在构思这项研究时,普遍接受运动能力严重受限的Fontan患者(基准峰值或最大VO_2＜预测值的50%)应该被排除在试验之外。该排除的理由基于:(1)安全性;和(2)认

为该子集人群不可能提供有效的心肺最大运动测试数据。在FUEL试验设计时,没有考虑预测峰值VO_2的上限,也没有考虑排除基准高运动能力患者的可能性,因为这些独特的高运动表现者的范围尚未被确定或了解。

[0236] 重要的是,自FUEL试验及其方案设计以来,情况已经发生了变化。在FUEL试验已经启动后并且在打破盲区之后,又有新的信息出现。具体而言,有四篇出版物认识到,存在具有高运动能力的Fontan患者一个的子集。(Cordina 2018年,Powell 2019年,Weinreb 2020年和Goldberg 2021年)Cordina等人指出,14/133(11%)Fontan患者具有>80%预测峰值VO_2的运动能力。同样,Powell确定22/112(25%)Fontan患者具有高运动能力,定义为>80%预测峰值VO_2。回顾过去,FUEL试验应已排除"高表现者",至少对于峰值或最大VO_2测试方面,因为如通过峰值心肺运动表现评估的,这些基准运动能力较高的Fontan患者不太可能从治疗中获益。这类Fontan高表现者并不代表典型的Fontan人群。对排除了Fontan"高表现者"的ITT人群子集进行分析——另外根据方案分析,对主要峰值或最大VO_2终点(p=0.023)和临床相关性提供了具有统计学显著的结果。

[0237] 随机化和研究程序

[0238] 采用随机排列区组将登记的参与者按1:1的比例分配乌地那非或安慰剂,并根据心室形态(左心室与右心室或混合)进行分层。在确认试验资格并征得同意后,随机分配由基于网络的算法生成。

[0239] 药物开始前完成的基准临床测试包括:抽血测量脑型利钠肽(BNP)水平、使用标准化自行车测力计斜坡方案进行心肺运动测试(CPET)、标准化超声心动图以及使用通过指套(EndoPAT;Itamar Medical,以色列)测量的外周动脉压力测量法(PAT)评估外周血管功能。在CPET过程中达到最大努力(定义为在峰值运动下的呼吸交换比(RER)≥1.10)的参与者有资格进行随机分组并启动药物研究。未达到最大努力的参与者可在首次尝试后两周内被给予后续机会重复运动测试。研究结束的临床测试包括重复测量血清BNP、CPET、超声心动图和PAT。

[0240] 统计分析

[0241] 选择每组200人的样本量,以允许以90%的能力(power)检测到最大VO_2从基准到26周测试变化的平均治疗差异为10%,且1类误差为0.05。做出以下假设:基准标准偏差为7.235ml/kg/分钟,最大VO_2测量值之间的相关性为0.33,退出和未完成测试率为10%,和15%的参与者在26周的运动测试中未达到最大努力。这些假设基于历史数据,反映了评估参与者内相关性和未能达到最大努力的保守方法。

[0242] 主要分析使用意向治疗人群来评估治疗组之间主要结果变化的差异。这种差异是通过协方差分析(ANCOVA)进行评估的,其中具有心室形态(单左与单右或混合)和治疗组的固定因子,基准最大VO_2值的连续协变量。对于在26周访问时没有数据的那些,该值被估算(impute)等于基准值(无变化)。次要分析包括成功完成方案并在每个次要终点都有可测量值的参与者。连续数据点的次要结果以与对主要结果描述的方式进行分析。为了评估通气无氧阈值下发现的普遍性,比较了没有配对的VAT下VO_2数据的参与者与包括队列其余部分的那些参与者之间的人口统计学和临床特征。

[0243] 试验结果

[0244] 2016年7月至2018年5月,30个中心的1376名患者进行了筛选。图1B。其中,200人被

随机分配乌地那非,200人分配安慰剂。随机分配时的平均年龄为15.5岁,平均身高为163.6厘米,以及平均体重为58.1kg。60%的参与者为男性,81%的参与者称自己的种族身份为白人。与乌地那非组相比,安慰剂组的参与者身高更高,但在其他方面各组之间的基准特征相似。

[0245] 主要目标-运动测量值

[0246] 所有参与者在基准测试时的最大运动数据(VO_2最大)以及379名参加者在26周测试时的最大运动数据(乌地那非组189人,安慰剂组190人)可获得。

[0247] 在26周测试中不存在数据的原因包括患者退出或数据采集错误(n=14),以及参与者无法产生≥1.10的RER(n=7)。在乌地那非组和安慰剂组之间的静息心率、呼吸频率或收缩压从基准到26周测试的变化没有差异。乌地那非组的静息氧饱和度有小幅但统计学显著的增加,并且舒张压有小幅但但统计学显著的降低。

[0248] 静息数据和运动表现结果在表2中提供。

[0249] 表2:基于治疗组比较静息数据和运动表现。概要以平均值±标准偏差(n)*表示。

[0250]

	乌地那非			安慰剂			p 值
静息数据	基准	26 周	改变	基准	26 周	改变	
心率(bpm)	87.5±15.3 (200)	86.6±15.4 (191)	-0.9±12.7 (191)	88.1±14.1 (200)	87.4±16.1 (195)	-0.6±12.7 (195)	0.78
收缩压(mmHg)	112.3±12.1 (200)	110.5±12.0 (191)	-1.8±12.2 (191)	113.2±12.9 (200)	112.8±11.6 (195)	-0.2±12.2 (195)	0.18
舒张压(mmHg)	68.4±9.5 (200)	65.3±9.9 (191)	-2.9±9.7 (191)	69.3±10.1 (200)	69.4±9.1 (195)	0.2±10.7 (195)	0.003
氧饱和度(%)	92.8±3.9 (200)	93.3±3.5 (191)	0.5±2.4 (191)	93.2±3.8 (200)	92.9±3.7 (195)	-0.3±2.8 (195)	0.002
峰值运动							
耗氧量(ml/分钟)*	1562±437 (200)	1606±452 (200)	44±245 (200)	1627±414 (200)	1623±432 (200)	-3.7±228 (200)	0.071
做功率(W)	120±32 (198)	124±32 (187)	3.2±14 (186)	123±32 (199)	127±32 (189)	2.6±14 (188)	0.85
心率(bpm)	165±20 (200)	165±20 (189)	-1.4±11 (189)	168±22 (199)	166±21 (190)	-2.5±13 (189)	0.56
呼吸频率(次/分钟)	51±11 (199)	50±12 (188)	-1.1±10 (187)	51±13 (200)	50±12 (189)	-1.5±10 (189)	0.72
分钟通气量(L/分钟)	71±21 (199)	73±22 (189)	1.2±14 (188)	76±22 (200)	76±21 (190)	-0.1±14 (190)	0.84
氧饱和度(%)	89.2±5.3 (195)	89.6±4.9 (190)	0.4±3.4 (186)	89.8±5.0 (197)	89.7±5.0 (192)	-0.1±3.4 (190)	0.21
无氧阈值							
耗氧量(ml/分钟)	1039±301 (170)	1059±292 (185)	29.7±177 (170)	1021±280 (181)	1014±277 (191)	-8.0±183 (181)	0.023
做功(W)	66.2±26 (167)	69.2±26 (181)	3.5±15 (167)	66.1±23 (177)	66.6±23 (186)	0.31±13.3 (177)	0.029
Ve/VCO_2	34.3±4.9 (170)	33.6±4.8 (185)	-0.76±3.6 (155)	34.8±5.2 (181)	34.7±4.9 (191)	-0.06±3.1 (162)	0.011

[0252] -*采用ANCOVA评估P值,其中具有心室形态(单左与单右或混合)和治疗组的固定

因子,基准最大VO_2的连续协变量。注:最后一次结转的(carried forward)观察值用于估算第26周的缺失值。

[0253] 对静息下舒张压的分析表明,与安慰剂组(+0.2增加,无改善)相比,乌地那非组(-2.9降低,改善)的舒张压有统计学显著的变化(降低显示改善)(p=0.003)。

[0254] 对静息下氧饱和度(%)的分析表明,与安慰剂组(-0.3降低,无改善)相比,乌地那非组(+0.5增加,改善)的氧饱和度(%)有统计学显著的变化(增加显示改善)(p=0.002)。

[0255] 对最大运动下的分析表明,乌地那非组的VO_2最大增加了44mL/分钟(2.8%),与之相比安慰剂组下降了3.7mL/分钟(-0.2%),尽管差异未达到统计学显著性(p=0.071)。

[0256] 此外,如上文表2中所示,可获得317名参与者的用于计算VAT下VO_2的代谢数据,其中乌地那非组170人,安慰剂组181人。与更大的队列相比,该亚组的基准人口统计学特征或临床特征没有差异。对于具有配对的VAT下VO_2数据的那些患者,乌地那非组具有统计学显著的30mL/分钟(1.92%)的改善,与之相比安慰剂组则降低了8mL/分钟(-0.7%)(p=0.023)。与安慰剂组的0.05(0.2%)相比,乌地那非组的VAT下测量的二氧化碳通气当量(VE/VCO_2)显著降低了0.8(2.1%)(通气效率得到改善)(p=0.011),而与安慰剂组的0.31瓦特(0.78%)相比,乌地那非组的做功率显著改善了3.5瓦特(5.5%)(p=0.029)。因此,用87.5mg(每天两次)治疗Fontan患者证明了在通气无氧阈值下多种运动表现测量值都有了统计学显著的改善。

[0257] 次要目标测量值

[0258] 250名参与者(63%)的MPI测量值的配对超声心动图数据是可获得的;其中乌地那非组122人,安慰剂组128人。表3。与安慰剂组(+0.01增加,无改善)相比,乌地那非治疗组(-0.02降低,改善)的MPI有统计学显著的变化(降低显示改善)(p=0.028)。

[0259] 328名参与者(81%)的配对的PAT导出的血管功能数据是可获得的;其中乌地那非组163人,安慰剂组165人。乌地那非组和安慰剂组两者的lnRHI没有显著改善(0.07vs 0.05,p=0.59)。378名参与者(95%)的配对的血清BNP水平测量值是可获得的;其中乌地那非组187人,安慰剂组191人。各组之间血清BNP水平对数变化没有差异(p=0.18)。表3中提供了配对的超声心动图数据、配对的PAT导出血管功能数据和配对的血清BNP水平测量值。

[0260] 表3:基于治疗组进行比较的次要结果

[0261]

心内膜造影术				
按照第26周与基准访问之间的访问和治疗组差异的心肌性能指数(MPI)(ITT 人群)				
	乌地那非	安慰剂	**LS 平均差异** A-B(SE)***	**P 值**
基准，N：平均值(SD)	150: 0.45 (0.173)	155: 0.45 (0.156)	-0.0 (0.018)	0.818*
第 26 周，N：平均值(SD)	146: 0.42 (0.147)	148: 0.46 (0.177)	-0.04 (0.018)	0.024*
差异，第 26 周-基准 N：平均值(SD)	122: -0.02 (0.113)	128: 0.01 (0.133)	-0.03 (0.014)	0.028**
差异的中位数(四分位数间距)	-0.01 (-0.11, 0.05)	0.01 (-0.08, 0.08)		
差异的最小值、最大值	(-.3, 0.2)	(-0.5, 0.4)		

[0262] *P值使用ANOVA进行评估,其中具有心室形态(单左与单右或混合)和治疗组的固定因子

[0263] **P值使用ANCOVA进行评估,其中具有心室形态(单左与单右或混合)和治疗组的固定因子,基准最大VO_2的连续协变量

[0264] ***LS均值(最小平方均值)是由分析模型估计出的治疗均值差异

[0265]

	乌地那非 (N=200)	**安慰剂 (N=200)**	**差异 LS平均值 (SE)**	**p值[a]**
对数转换反应性充血指数	n=170	n=173		
差异，第26周-基准，平均值(SD)	0.06 (0.301)	0.04 (0.370)	0.02 (0.030)	0.591
对数脑利钠肽(pg/mL)	n=187	n=191		
差异，第26周-基准，平均值(SD)	0.08 (0.905)	0.03 (1.137)	0.13 (0.094)	0.169

[0266]

[0267] ANCOVA＝协方差分析;ITT＝意图治疗;LS＝最小二乘法;SD＝标准偏差;SE＝标准误差采用ANCOVA评估P值,其中具有心室形态(单左与单右或混合)和治疗组的固定因子,基准最大分钟耗氧量的连续协变量。

[0268] 注:实验室报告的脑利钠肽值＜2.0,估算为1.0。

[0269] 安全性和耐受性

[0270] 表4:非严重不良事件。经历不良事件的参与者人数,以n(%)表示。

[0271]

	乌地那非(200)	安慰剂(200)
头痛	79 (39.5)	51 (25.5)
脸红(flushing)	32 (16.0)	12 (6.0)
头晕	16 (8.0)	17 (8.5)
恶心/呕吐	31 (15.5)	14 (7.0)
增强勃起*	13 (11.7)	2 (1.6)
鼻衄	21 (10.5)	5 (25)

[0272] *男性参与者的百分比。

[0273] 研究参与者良好耐受乌地那非和安慰剂。研究队列中没有死亡。共有24名参与者(6%)经历了严重不良事件;其中乌地那非组14人,安慰剂组10人。乌地那非组有3起事件和安慰剂组有2起事件被认为可能(possible)、很有可能(probable)或确定与研究药物有关。乌地那非组发生的那些事件包括单侧视网膜动静脉血栓、短暂性下肢双瘫和短暂性呼吸困难。表4提供了任一治疗组中至少有5%的参与者发生的被认为与研究药物可能、很有可能或确定有关的频繁出现的非严重不良事件。头痛、面部潮红、腹痛、鼻衄和勃起(男性参与者)在乌地那非组中更为常见。所有其他不良事件在各组之间以相似频率发生。

[0274] 实施例2

[0275] 额外FUEL试验结果

[0276] 以下实施例额外描述了上述FUEL试验,如在Goldberg,DJ,等人:Results of the Fontan Udenafil Exercise Longitudinal(FUEL)Trial.Circulation,141(8):141:641-651(2020年)中参考的,从而将其全文通过引用并入本文。

[0277] Fontan手术形成了全腔静脉肺动脉连接,这是其中肺血管阻力的重要性被放大的循环。随着时间的推移,这种循环会导致与运动表现下降相关的心血管效率降低。

[0278] 目前还缺乏旨在改善生理机能和指导药物疗法的严格临床试验。

[0279] FUEL试验是一项在30个中心进行的III期临床试验。参与者以1:1的比例随机分配乌地那非(87.5mg,每天两次)或安慰剂。主要结果是峰值运动下耗氧量变化的组间差异。次要结果包括通气无氧阈值(VAT)下的亚最大运动、心肌性能指数(MPI)、反应性充血指数自然对数(lnRHI)和血清脑型利钠肽(BNP)的变化的组间差异。

[0280] 2017年至2019年之间,北美和韩国的30个临床站点随机抽取了400名具有Fontan生理机能的参与者。随机抽取的平均年龄为15.5岁±2岁;60%的参与者为男性,81%为白人。所有400名受试者都被纳入了主要分析,并对21名数据缺失的受试者的第26周终点进行了估算(11名受试者随机分配乌地那非,10名受试者分配安慰剂)。在随机参与者中,乌地那非组的峰值耗氧量增加了44±245mL/分钟(2.8%),安慰剂组下降了3.7±228mL/分钟(-0.2%)(p=0.071)。对VAT下分析表明,乌地那非组与安慰剂组相比,对耗氧量(+33±185(3.2%)vs-9±193(-0.9%)mL/分钟,p=0.012)、二氧化碳通气当量(-0.8vs-0.06,p=0.014)和做功率(+3.8vs+0.34瓦特,p=0.021)均有统计学显著的改善。MPI分析也表明,在相同的时间段内,与服用安慰剂组相比,乌地那非治疗组的MPI有统计学显著的改善(p=0.028)。lnRHI或血清BNP水平的变化没有差异。

[0281] 在FUEL试验中,使用乌地那非(87.5mg,每天两次)治疗与峰值运动下耗氧量相关

(p＝0.071),并在以下方面有统计学显著的改善:(i)通气无氧阈值(VAT)下的运动表现的多个测量值,(ii)MPI,(iii)静息状态下的舒张压,和(iv)静息状态下的氧饱和度(%)。

[0282] FUEL试验由Mezzion Pharma Co.Ltd.资助,由美国国家心肺血液研究所资助的儿科心脏网络进行。ClinicalTrials.gov编号NCT02741115,从而其全文通过引用并入本文。

[0283] 临床前景

[0284] 新的方面

[0285] • Circulation出版物描述了Fontan乌地那非运动纵向(FUEL)试验的结果,该试验是先天性心脏病中最大的医疗干预试验。Goldberg D.J.等人:Results of the FUEL Trial.Circulation,141(8):141:641-651(2020年)

[0286] • Goldberg D.J.等人:Results of the FUEL Trial.Circulation,141(8):141:641-651(2020年)的Circulation勘误,并入实施例4,描述了FUEL试验的校正MPI结果。

[0287] • 虽然使用乌地那非治疗并未导致峰值耗氧量统计学显著的增加,但它确实导致峰值耗氧量值得注意的增加。

[0288] • 使用乌地那非治疗确实导致下列测量值统计学显著的改善:通气机无氧阈值(VAT)下的运动表现、VAT下的做功率、VAT下的二氧化碳通气当量(VE/VCO_2)、MPI、静息时的舒张压和静息时的氧饱和度。

[0289] • FUEL试验受试者对乌地那非良好耐受,副作用限于先前已知的与5型磷酸二酯酶抑制剂相关的那些副作用。

[0290] 临床意义

[0291] • 乌地那非是首个在大规模III期临床试验中进行评估以证明在Fontan姑息治疗后青少年的运动表现的测量值中可量化益处的药物。

[0292] • 这些发明表明,使用乌地那非的疗法可改善接受全腔静脉肺动脉连接的患者队列的生理机能、运动能力、做功率、VE/VCO_2、MPI、心输出量、挤压性能、在给定时间量内可通过身体循环的流量、静息下的舒张压和/或氧饱和度、以及单功能正常心室的性能。

[0293] • 需要进行持续监控,以确定使用乌地那非长期治疗对患有单心室先天性心脏病的那些患者的长期临床疗程的影响。

[0294] 出生时患有单心室先天性心脏病(SVHD)的儿童需要一系列分阶段的手术干预来重建他们缺损的心脏,以长期存活。Fontan手术是重建心脏的该系列分阶段手术干预中最后一个计划的姑息手术,它通过建立全腔静脉肺动脉连接来分离体循环和肺循环。Fontan F and Baudet E.Surgical repair of tricuspid atresia.Thorax.26(3):240-248(1971年5月);和Kreutzer G,Galindez E,Bono H,De Palma C和Laura JP.An operation for the correction of tricuspid atresia.The Joumal of thoracic and cardiovascular surgery.66(4):613-621(1973年10月)。

[0295] 然而,在不存在肺下泵的情况下,所得的Fontan循环的特征是被动肺血流、长期升高的中心静脉压和低心输出量。Gewillig M and Goldberg DJ.Failure of the fontan circulation.Heart Fail Clin.10(1):105-116(2014年1月);Egbe AC,Connolly HM,Miranda WR,Ammash NM,Hagler DJ,Veldtman GR and Borlaug BA.Hemodynamics of Fontan Failure:The Role of Pulmonary Vascular Disease.Circ Heart Fail.10(12):e004515(2017年9月);Gewillig M,Brown SC,Eyskens B,Heying R,Ganame J,Budts W,La

Gerche Aand Gorenflo M.The Fontan circulation:who controls cardiac output? Interact Cardiovasc Thorac Surg.10(3):428-433(2010年3月);和Goldberg DJ, Avitabile CM,McBride MG and Paridon SM.Exercise capacity in the Fontan circulation.Cardiol Young.23(6):824-830(2013年12月)。虽然Fontan生理机能在儿童期通常良好耐受,但在青春期和进入成年期心血管效率会恶化。Dennis M,Zannino D,du Plessis K,Bullock A,Disney PIS,Radford DJ,Homung T,Grigg L,Cordina R,d'Udekem Y and CelermajerDS.Clinical Outcomes in Adolescents and Adults After the Fontan Procedure.JAm Coll Cardiol.71(9):1009-1017(2018年3月6日);Femandes SM, McElhinney DB,Khairy P,Graham DA,Landzberg MJ and Rhodes J.Serial cardiopulmonary exercise testing in patients with previous Fontan surgery.Pediatr Cardiol.31(2):175-180(2010年2月);Giardini A,Hager A,Pace Napoleone C and Picchio FM.Natural history of exercise capacity after the Fontan operation:a longitudinal study.Ann Thorac Surg.85(3):818-21(2008年3月);Jenkins PC,Chinnock RE,Jenkins KJ,Mahle WT,Mulla N,Sharkey AM and Flanagan MF.Decreased exercise performance with age in children with hypoplastic left heart syndrome.J Pediatr.152(4):507-512(2008年4月);Paridon SM,Mitchell PD,Colan SD,Williams RV,Blaufox A,Li JS,Margossian R,Mital S, Russell J,Rhodes Jand Pediatric Heart Network I.A cross-sectional study of exercise performance during the first 2decades of life after the Fontan operation.J Am Coll Cardiol.52(2):99-107(2008年7月8日);和Atz AM,Zak V,Mahony L,Uzark K,D'Agincourt N,Goldberg DJ,Williams RV,Breitbart RE,Colan SD,Burns KM,Margossian R,Henderson HT,Korsin R,Marino BS,Daniels K,McCrindle BW and Pediatric Heart Network I.Longitudinal Outcomes of Patients With Single Ventricle After the Fontan Procedure.J Am Coll Cardiol.69(22):2735-2744(2017年6月6日)。这种恶化与运动能力、整体心脏性能、单心室性能的下降以及心衰症状患病率、住院和死亡率的增加相关。Diller GP,Dimopoulos K,Okonko D,Li W,Babu-Narayan SV, Broberg CS,Johansson B,Bouzas B,Mullen MJ,Poole-Wilson PA,Francis DP and Gatzoulis MA.Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity,correlates,and prognostic implication.Circulation.112 (6):828-35(2005年8月9日);Diller GP,Giardini A,Dimopoulos K,Gargiulo G,Muller J,Derrick G,Giannakoulas G,Khambadkone S,Lammers AE,Picchio FM,Gatzoulis MA and Hager A.Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients:results from amulticenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321patients.Eur Heart J.31(24):3073-3083(2010年12月);Downing TE, Allen KY,Glatz AC,Rogers LS,Ravishankar C,Rychik J,Faerber JA,Fuller S, Montenegro LM,Steven JM,Spray TL,Nicolson SC,Gaynor JW and Goldberg DJ.Long-term survival after the Fontan operation:Twenty years of experience at asingle center.The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.154(1):243-253e2(2017年7月);Khairy P,Fernandes SM,Mayer JE,Jr.,Triedman JK,Walsh EP,Lock

JE and Landzberg MJ.Long-term survival,modes of death,and predictors of mortality in patients with Fontan surgery.Circulation.117(1):85-92(2008年1月1日);Pundi KN,Johnson JN,Dearani JA,Pundi KN,Li Z,Hinck CA,Dahl SH,Cannon BC,O'Leary PW,Driscoll DJ and Cetta F.40-Year Follow-Up After the Fontan Operation:Long-Term Outcomes of 1,052Patients.J Am Coll Cardiol.66(15):1700-1710(2015年10月13日);Cunningham JW,Nathan AS,Rhodes J,Shafer K,Landzberg MJ and Opotowsky AR.Decline in peak oxygen consumption over time predicts death or transplantation in adults with a Fontan circulation.Am Heart J.189:184-192(2017年7月);和Udholm S,Aldweib N,Hjortdal VE and Veldtman GR.Prognostic power of cardiopulmonary exercise testing in Fontan patients:a systematic review.Open Heart.5(1):e000812(2018年7月)。

[0296] Fontan手术后,肺血流取决于中心静脉压、肺血管阻力和全身性心房压之间的关系。在这种结构中,肺血管阻力作为肺血流和单心室前负荷调节器的作用被放大,并对循环效率至关重要。Gewillig M and Goldberg DJ.,Failure of the fontan circulation.Heart Fail Clin.10(1):105-116(2014年1月);Egbe AC,Connolly HM,Miranda WR,Ammash NM,Hagler DJ,Veldtman GR and Borlaug BA.Hemodynamics of Fontan Failure:The Role of Pulmonary Vascular Disease.Circ Heart Fail.10(12):e004515(2017年9月);Gewillig M,Brown SC,Eyskens B,Heying R,Ganame J,Budts W,La Gerche A and Gorenflo M.The Fontan circulation:who controls cardiac output?Interact Cardiovasc Thorac Surg.10(3):428-433(2010年3月);和Goldberg DJ,Avitabile CM,McBride MG and Paridon SM.Exercise capacity in the Fontan circulation.Cardiol Young.23(6):824-830(2013年12月)。之前的报告探索了肺血管扩张剂的施用,包括5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂,结果喜忧参半。Agnoletti G,Gala S,Ferroni F,Bordese R,Appendini L,Pace Napoleone C and Bergamasco L.Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation.The Journal of thoracic and cardiovascular surgery,153(6):1468-1475(2017年6月);Goldberg DJ,French B,McBride MG,Marino BS,Mirarchi N,Hanna BD,Wemovsky G,Paridon SM and Rychik J.Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation:arandomized,double-blind,placebo-controlled,crossover trial,Circulation,123(11):1185-1193(2011年5月22日);Hebert A,Mikkelsen UR,Thilen U,Idom L,Jensen AS,Nagy E,Hanseus K,Sorensen KE and Sondergaard L.Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation:the TEMPO(Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients,a Randomized,Placebo-Controlled,Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption)study.Circulation,130(23):2021-2030(2014年12月2日);Mori H,Park IS,Yamagishi H,Nakamura M,Ishikawa S,Takigiku K,Yasukochi S,Nakayama T,Saji T and Nakanishi T.Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology.Int JCardiol.221:122-127

(2016年10月15日);Rhodes J,Ubeda-Tikkanen A,Clair M,Fernandes SM,Graham DA,Milliren CE,Daly KP,Mullen MP and Landzberg MJ.Effect of inhaled iloprost on the exercise function of Fontan patients:a demonstration of concept.Int J Cardiol.168(3):2435-2440(2013年10月3日);Schuuring MJ,Vis JC,van Dijk AP,van Melle JP,Vliegen HW,Pieper PG,Sieswerda GT,de Bruin-Bon RH,Mulder BJ and Bouma BJ.Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure:a randomized controlled trial.Eur JHeart Fail.15(6):690-698(2013年6月);Tunks RD,Barker PC,Benjamin DK,Jr.,Cohen-Wolkowiez M,Fleming GA,Laughon M,Li JS and Hill KD.Sildenafil exposure and hemodynamic effect after Fontan surgery.Pediatr CFU Care Med.15(1):28-34(2014年1月);Van De Bruaene A,La Gerche A,Claessen G,De Meester P,Devroe S,Gillijns H,Bogaert J,Claus P,Heidbuchel H,Gewillig Mand Budts W.Sildenafil exposure and hemodynamic effect after Fontan surgery.Circ Cardiovasc Imaging,7(2):265-273(2014年3月);Goldberg DJ,French B,Szwast AL,McBride MG,Marino BS,Mirarchi N,Hanna BD,Wernovsky G,Paridon SM and Rychik J.Impact of sildenafil on echocardiographic indices of myocardial performance after the Fontan operation.Pediatr Cardfol,33(5):689-696(2012年6月);和Giardini A,Balducci A,Specchia S,Gargiulo G,Bonvicini M and Picchio FM.Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients.Eur Heart J.29(13):1681-1687(2008年7月)。

[0297] 此前,一项关于长效PDE5抑制剂乌地那非(Mezzion Pharma Co.Ltd.,首尔,韩国)的I/II期研究已在具有Fontan生理机能的青少年中完成,并且表明所有测试给药方案均具有耐受性。Goldberg DJ,Zak V,Goldstein BH,Chen S,Hamstra MS,Radojewski EA,Maunsell E,Mital S,Menon SC,Schumacher KR,Payne RM,Stylianou M,Kaltman JR,deVries TM,Yeager JL.,Paridon SM and Pediatric Heart Network I.Results of a phase I/II multi-center investigation of Udenafil in adolescents after fontan palliation.Am Heart J.188:42-52(2017年6月)。每日两次87.5mg的剂量与最高的平均血清浓度相关,并且与限制剂量的不良事件无关。在儿科心脏网络(PHN)的Fontan乌地那非运动纵向(FUEL)试验(NCT02741115)中,我们评估了乌地那非在六个月的时间段内对接受Fontan姑息治疗的青少年的运动表现及其他心血管和功能性结果的影响。

[0298] 方法

[0299] FUEL试验是在接受Fontan姑息治疗的SVHD青少年中除标准治疗以外进行的一项乌地那非的国际性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验。该试验由美国国家心肺血液研究所(NHLBI)资助的PHN与监管赞助商Mezzion Pharma Co.Ltd.合作支持,根据食品药品管理局(Food and Drug Administration)的特殊方案评估(Special Protocol Assessment)进行。FUEL方案和同意书以及所有后续修订均已获得DSMB、各研究中心的机构审查委员会或同等机构以及美国、加拿大和韩国监管机构的批准。从研究参与者或年龄小于18岁者的参与者的法定监护人获得许可。从年龄大于18岁的参与者获得同意书。试验设计在之前已被发表。Goldberg DJ,Zak V,Goldstein BH,McCrindle BW,Menon SC,Schumacher KR,Payne RM,Rhodes J,McHugh KE,Penny DJ.Trachtenberg F,Hamstra MS,Richmond ME,Frommelt

PC,Files MD,Yeager JL,Pemberton VL,Stylianou MP,Pearson GD,Paridon SM and Pediatric Heart Network I.Design and rationale of the Fontan Udenafil Exercise Longitudinal(FUEL)trial.Am Heart J.201:1-8(2018年7月)。

[0300] 试验人群

[0301] 年龄在12至18岁之间(含12和18岁),接受过Fontan手术、未接受PDE5抑制剂治疗、体重大于40kg并且符合自行车测力计最低身高要求(大于132厘米)的个体均符合登记条件。为了分离乌地那非对运动表现的影响,患有严重心室功能障碍、严重房室瓣功能不全的患者,或在之前的临床运动测试中峰值耗氧量低于根据年龄和性别的预测值的50%的那些患者均被排除。上表1列出了研究方案的纳入和排除标准的完全列表。

[0302] 随机化和研究程序

[0303] 采用随机排列区组以双盲方式将登记的参与者按1:1的比例分配乌地那非或安慰剂,并根据心室形态(左心室与右心室或混合)进行分层。在确认试验资格并征得同意后,随机分配由基于网络的算法生成。

[0304] 药物开始前完成的基准临床测试包括:抽血测量脑型利钠肽(BNP)水平、使用标准化自行车测力计斜坡方案进行心肺运动测试(CPET)(先前已经在具有Fontan生理机能的儿童和青少年描述过,Sleeper LA,Anderson P,Hsu DT,Mahony L,McCrindle BW,Roth SJ,Saul JP,Williams RV,Geva T,Colan SD.Clark BJ and Pediatric Heart Network I.Design of a large cross-sectional study to facilitate future clinicaf trials in children with the Fontan palliation.Am Heart J.152(3):427-433(2006年9月))、标准化超声心动图以及使用通过指套(EndoPAT;Itamar Medical,Israel)测量的外周动脉压力测量法(PAT)评估外周血管功能。在CPET过程中达到最大努力(定义为峰值运动下的呼吸交换比(RER)>1.10)的参与者有资格进行随机分组并启动研究药物。未达到最大努力的参与者可在首次尝试后两周内被给予后续机会重复运动测试。研究结束的临床检测包括重复测量血清BNP、CPET、超声心动图和PAT。

[0305] 主要和次要终点

[0306] 主要目的是确定乌地那非在6个月时期内对具有Fontan生理机能的青少年运动能力的影响。主要结果是峰值运动(峰值VO_2)下耗氧量从基准到第26周访问变化的组间差异。次要运动结果包括最大用力下额外测量值变化的组间差异,以及通气无氧阈值(VAT)下亚最大运动的测量值的变化。运动测试值的所有测量最初都由各个参与站点的运动生理学家和医生进行。随后,在最终确定之前,由两名训练有素的审查员(MGM、SMP)中的一名与各站点的运动团队在每个站点以盲法审查其准确性。对于峰值VO_2和VAT下VO_2,均评估非指数耗氧量以避免基于身体习惯的短期变化而引入混杂因素。表5中包括了根据体重校正的耗氧量分析。

[0307] 表5:基于治疗组进行比较峰值运动和无氧阈值与体重挂钩(indexed to)的耗氧量。概要以平均值±标准偏差(n)表示。

[0308]

		峰值运动 耗氧量(ml/kg/分钟)	无氧阈值 耗氧量(ml/kg/分钟)
	基准	27.84±6.88 (200)	18.35±4.63 (170)
乌地那非	26 周	27.61±6.87 (200)	18.20±4.51 (185)
	变化	**-0.23±4.06 (200)**	**-0.07±3.0 (170)**
	基准	28.01±6.13 (200)	17.71±4.30 (181)
安慰剂	26 周	27.12±6.63 (200)	16.99±4.13 (191)
	变化	**-0.89±3.67 (200)**	**-0.68±3.2 (181)**
	p 值	0.092**	0.012**

[0309] **P_值使用ANCOVA进行评估,其中具有心室形态(单左与单右或混合)和治疗组的固定因子,基准最大VO_2的连续协变量。如下进行估算:

[0310] • 已知存活但中止研究的受试者(缺失第26周的最大VO_2)将被分配最新的可用值(例如,如果研究访问结束时的值可用,则分配研究访问结束时的值,否则分配基准访问的值)。

[0311] • 完成第26周但在两次尝试后身体无法达到心肺运动测试的最大努力的受试者,当受试者在基准运动测试中达到最大努力时,为其分配基准值。其中一个例外是受试者330011,其被判定为纳入,因为RER是1.10。

[0312] 临床次要目标的主要结果包括心肌性能指数(MPI)(超声心动图导出的收缩和舒张心室功能测量值)变化的组间差异、对数变换反应性充血指数(lnRHI)(PAT导出的外周血管功能测量值)变化的组间差异、以及对数转换的血清BNP水平变化的组间差异。这些次要结果的每个的测量均在核心实验室进行。安全性通过根据预先指定的研究协调员外联方案收集的不良事件报告进行监测,并通过患者和家属与各站点的研究团队成员进行特别交流进行监测。

[0313] 统计分析

[0314] 选择每组200人的样本量,以允许以90%的能力检测到峰值VO_2从基准到26周测试变化的平均治疗差异为10%,且1类误差为0.05。我们假设基准标准偏差为7.235ml/kg/分钟,峰值VO_2测量值之间的相关性为0.33,退出和未完成测试率为10%,和15%的参与者在26周的运动测试中未达到最大努力。这些假设基于历史数据,反映了评估参与者内相关性和未能达到最大努力的保守方法,并使用双样本独立均值t检验进行了分析。主要分析使用意向治疗人群来评估治疗组之间的主要结果变化的差异。这种差异通过协方差分析(ANCOVA)进行评估,其中具有心室形态(单左与单右或混合)和治疗组的固定因子,基准峰值VO_2的连续协变量。对于在26周访问时没有数据的那些患者,该值被估算为等于基准值

(无变化)。α水平设定为0.05,双侧检验。所有统计分析均采用SAS统计软件9.4(SAS Institute,Inc.,Cary,North Carolina)进行。次要分析包括成功完成方案并在每个次要终点都有可测量值的参与者。连续数据点的次要结果以与对主要结果描述的方式进行分析。为了评估通气无氧阈值下发现的普遍性,使用学生t检验和Fisher精确检验比较了没有配对的VAT下VO_2数据的参与者与包括队列其余部分的那些参与者之间的人口统计学和临床特征。Fisher精确检验用于比较乌地那非和安慰剂队列之间的不良事件。

[0315] 结果

[0316] 参与者:2016年7月至2018年5月,30个中心的1376名患者进行了筛选。图1B。其中,200人被随机分配乌地那非,200人分配安慰剂。随机分配时的平均年龄为15.5岁,平均身高为163.6厘米,以及平均体重为58.1kg。60%的参与者为男性,81%的参与者描述自己的种族身份为白人。在表6中,与乌地那非组相比,安慰剂组的参与者身高更高,但在其他方面各组之间的基准特征相似。

[0317] 表6:随机分配到治疗组的400名受试者的人口统计学和临床基准特征;概要以平均值(标准偏差)表示,除非另外标记为n(%)。

[0318]

	总计(n=400)	乌地那非(n=200)	安慰剂(n=200)
年龄，岁	15.5 (2.0)	15.4 (2.0)	15.6 (2.0)
女性，n (%)	161 (40.3)	89 (44.5)	72 (36.0)
种族，n (%)			
白人	324 (81.0)	169 (84.5)	155(77.5)
亚洲人	38 (9.5)	17 (8.5)	21 (10.5)
黑色皮肤人种	23 (5.8)	10 (5.0)	13 (6.5)
其他	15 (3.8)	4 (2.0)	11 (5.5)
主要心室形态，n (%)			
右	176 (44. 0)	89 (44.5)	87 (43.5)
左	189 (47. 3)	94 (47.0)	95 (47.5)
其他(不确定和双心室)	35 (8.8)	17 (8.5)	18 (9.0)
有专利开窗的受试者，n(%)	131 (32.8)	73 (36.5)	58 (29.0)

[0319]

身高，cm	163.6 (9.6)	162.5 (10.4)	164.7 (8.7)
重量，kg	58.1 (13.6)	57.1 (13.9)	59.0 (13.2)
体重指数，kg/m^2	21.6 (4.1)	21.5 (3.9)	21.7 (4.2)

[0320] *连续变量用t检验,分类变量用Fisher精确检验

[0321] 运动测量值

[0322] 表2中列出了静息、亚最大和最大运动测量值。所有参与者在基准测试时的最大运动数据,379名参与者在26周测试时的最大运动数据(乌地那非组189人,安慰剂组190人)可获得。26周测试时不存在数据的原因包括患者退出或数据采集错误(n=14),以及参与者无法产生大于1.10的RER(n=7)。在乌地那非组和安慰剂组之间的静息心率、呼吸频率或收缩压从基准到26周测试的变化没有差异。安慰剂组在基准(药物暴露前)的峰值分钟通气量更高,但各组之间的分钟通气量变化没有差异。乌地那非组的静息氧饱和度有小幅但统计学

显著的增加,并且舒张压有小幅但统计学显著的降低。

[0323] 对最大运动下的分析表明,乌地那非组的峰值VO_2增加了44mL/分钟(2.8%),与之相比安慰剂组下降了3.7mL/分钟(-0.2%),但差异未达到统计学显著性。图2A-2B,p=0.071。有351名参与者的代谢数据可用于计算VAT下的VO_2,其中乌地那非组170人,安慰剂组181人。与更大的队列相比,该亚组的基准人口统计学或临床特征没有差异。表7。对于具有配对的VAT下VO_2数据的那些患者,乌地那非组有29.7mL/分钟(2.85%)的统计学显著的改善,与之相比安慰剂组降低了9mL/分钟(-0.8%)。图3A-3B,p=0.023。与安慰剂组的0.05相比,乌地那非组的VAT下测量的二氧化碳通气当量(VE/VCO_2)显著降低了0.8(通气效率改善)(p=0.0114),而与安慰剂组的0.31瓦特(0.5%)相比,乌地那非组的做功率显著改善了3.5瓦特(5.2%)。图4A-4B,p=0.029。

[0324] 表7:具有与未具有配对的VAT下VO_2数据的受试者的人口统计学和临床基准特征;概要以平均值(标准偏差)表示,除非另外标记为n(%)。

[0325]

	总计(n=400)	配对数据 (n=317)	无配对数据 (n=83)	*p* 值
年龄，岁	15.5(2.0)	15.6 (2.0)	15.4 (2.2)	0.50
女性，n(%)	161 (40.3%)	128 (40.4%)	33 (39.8%)	1.0
种族，n (%)				0.16
白人	324 (81.0%)	256 (80.8%)	68 (81.9%)	
亚洲人	38 (9.5%)	34 (10.7%)	4 (4.8%)	
黑色皮肤人种	23 (5.8%)	15 (4.7%)	8 (9.6%)	
其他	15 (3.8%)	12 (3.8%)	3 (3.6%)	
主要心室形态，n(%)				0 97
右侧	176 (44.0%)	138 (43.5%)	38 (45.8%)	
左侧	189 (47.3%)	151 (47.6%)	38 (45.8%)	
其他(不确定和双心室)	35 (8.8%)	28 (8.8%)	7 (8.4%)	
有专利开窗的受试者，n(%)	131 (32.8%)	104 (32.8%)	27 (32.5%)	1.0
身高，cm	163.6 (9.6)	164.0 (9.5)	162.0 (10.0)	0.095
重量，kg	58.1 (13.6)	58.0 (13.6)	58.3 (13.5)	0.85
体重指数，kg/m^2	21.6 (4.1)	21.5 (4.0)	22.1 (4.3)	0.19
峰值运动下的基准 VO_2	1594 (426)	1614 (432)	1518 (400)	0.07
无氧阈值下的基准 VO_2	1030 (290)	1034 (294)	993 (251)	0.44

[0326]

[0327] *连续变量用t检验,分类变量用Fisher精确检验。具有和不具有配对数据的那些受试者之间的差异

[0328] 次要目标

[0329] 250名参与者(63%)的MPI测量值的配对超声心动图数据是可获得的;其中乌地那

非组122人,安慰剂组128人。表3。与安慰剂组(+0.01增加,无改善)相比,乌地那非治疗组(-0.02降低,改善)的MPI有统计学显著的变化(降低显示改善)(p＝0.028)。328名参与者(81％)的配对的PAT导出血管功能数据是可获得的;其中乌地那非组163人,安慰剂组165人。乌地那非组和安慰剂组两者的lnRHI没有显著改善(0.07vs 0.05,p＝0.59)。378名参与者(95％)的配对的血清BNP水平测量值是可获得的;其中乌地那非组187人,安慰剂组191人。各组之间的对数血清BNP水平的变化没有差异(p＝0.18)。

[0330] 安全性和耐受性

[0331] 研究参与者良好耐受乌地那非和安慰剂。研究队列中没有死亡。共有24名参与者(6％)经历了严重不良事件;其中乌地那非组14人,安慰剂组10人。乌地那非组有3起事件和安慰剂组有2起事件被认为可能、很有可能或确定与研究药物有关。乌地那非组发生的那些事件包括单侧视网膜动静脉血栓、短暂性下肢双瘫和短暂性呼吸困难。表4中列出了被认为可能、很有可能或确定与研究药物有关的频繁出现的非严重不良事件。头痛、面部潮红、腹痛、鼻衄和勃起(男性参与者)在乌地那非组中更为常见。没有关于阴茎异常勃起发作的报道。所有其他不良事件在各组之间以相似频率发生。

[0332] 讨论

[0333] FUEL试验是在接受Fontan手术的患有SVHD的儿童中的乌地那非III期临床试验。尽管在各治疗组之间比较时,乌地那非组中峰值VO_2的相对改善未达到统计学显著性,但使用乌地那非治疗确实使亚最大运动的预设次要结果测量值有了统计学显著的改善。随机乌地那非的参与者在耗氧量、做功率、无氧阈值下的通气效率和心肌性能指数方面都有优异的获益。没有见到PAT导出的反应性充血指数的相对改善。总体而言,对乌地那非良好耐受,很少出现严重不良反应,并且副作用限于已知与PDE5抑制剂疗法相关的那些副作用。Goldberg DJ,French B,McBride MG,Marino BS,Mirarchi N,Hanna BD,Wernovsky G,Paridon SM and Rychik J.Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation:a randomized,double-blind,placebo-controlled,crossover trial.Circulation.123(11):1185-1193(2011年5月22日);Goldberg DJ,Zak V,Goldstein BH,McCrindle BW,Menon SC,Schumacher KR,Payne RM,Rhodes J,McHugh KE,Penny DJ,Trachtenberg F,Hamstra MS,Richmond ME,Frommelt PC,Files MD,Yeager JL,Pemberton VL,Stylianou MP,Pearson GD,Paridon SM and Pediatric Heart Network I.Design and rationale of the Fontan Udenafil Exercise Longitudinal(FUEL)trial.Am Heart J.201:1-8(2018年7月);和Chang HJ,Song S,Chang SA,Kim HK,Jung HO,Choi JH,Lee JS,Kim KH,Jeong JO,Lee JH and Kim DK.Efficacy and Safety of Udenafil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension:aPlacebo-controlled,Double-blind,Phase IIb Clinical Trial.Clin Ther.41(8):1499-1507(2019年8月)。

[0334] 虽然Fontan手术及其改良已经使一代否则SVHD末期患者得以存活,但该手术建立的循环存在固有的生理缺陷:中心静脉压长期升高,心输出量长期减少。Gewillig M and GoldbergDJ.Failure of the fontan circulation.Heart Fail Clin.10(1):105-116(2014年1月);Egbe AC,Connolly HM,Miranda WR,Ammash NM,Hagler DJ,Veldtman GR and Borlaug BA.Hemodynamics of Fontan Failure:The Role of Pulmonary Vascular

Disease.Circ Heart Fail.10(12):e004515(2017年9月);和Gewillig M,Brown SC,Eyskens B,Heying R,Ganame J,Budts W,La Gerche A and Gorenflo M.The Fontan circulation:who controls cardiac output?Interact Cardiovasc Thorac Surg.10(3):428-433(2010年3月)。对Fontan循环中心血管效率的基本限制有很多,通常包括肺血管阻力异常、单心室舒张功能、全身和肺血管内皮功能障碍、病理性血管重塑等。Egbe AC,Connolly HM,Miranda WR,Ammash NM,Hagler DJ,Veldtman GR and Borlaug BA.Hemodynamics of Fontan Failure:The Role of Pulmonary Vascular Disease.Circ Heart Fail.10(12):e004515(2017年9月);Averin K,Hirsch R,Seckeler MD,Whiteside W,Beekman RH,3rd and Goldstein BH.Diagnosis of occult diastolic dysfunction late after the Fontan procedure using a rapid volume expansion technique.Heart.102(14):1109-1114(2016年7月15日);Goldstein BH,Connor CE,Gooding Land Rocchini AP.Relation of systemic venous return,pulmonary vascular resistance,and diastolic dysfunction to exercise capacity in patients with single ventricle receiving fontan palliation.Am J Cardiol.105(8):1169-1175(2010年4月15日);Hays BS,Baker M,Laib A,Tan W,Udholm S,Goldstein BH,Sanders SP,Opotowsky AR and Veldtman GR.Histopathological abnormalities in the central arteries and veins of Fontan subjects.Heart.104(4):324-331(2018年2月);Khambadkone S,Li J,de Leval MR,Cullen S,Deanfield JE and Redington AN.Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation.Circulation.107(25):3204-3208(2003年7月1日);Mitchell MB,Campbell DN,Ivy D,Boucek MM,Sondheimer HM,Pietra B,Das BB and Coll JR.Evidence of pulmonary vascular disease after heart transplantation for Fontan circulation failure.J Thorac Cardiovasc Surg.128(5):693-702(2004年11月);和Sarkola T,Jaeggi E,Slorach C,Hui W,Bradley T and RedingtonAN.Assessment of vascular remodeling after the Fontan procedure using a novel very high resolution ultrasound method:arterial wall thinning and venous thickening in late follow-up.Heart Vessels.28(1):66-75(2013年1月)。

[0335] 尽管循环的每个病理特征都可能代表潜在的治疗靶标,但考虑到其广泛的耐受性、其治疗肺动脉高压的疗效以及肺血管阻力作为Fontan后心输出量调节器的独特作用,使用设计来降低肺血管阻力的药剂进行药物疗法具有直观的意义。Egbe AC,Connolly HM,Miranda WR,Ammash NM,Hagler DJ,Veldtman GR and Borlaug BA.Hemodynamics of Fontan Failure:The Role of Pulmonary Vascular Disease.Circ Heart Fail.10(12):e004515(2017年9月)。

[0336] 之前对Fontan循环的那些患者使用其他肺血管舒张剂的研究是模棱两可的。Agnoletti G,Gala S,Ferroni F,Bordese R,Appendini L,Pace Napoleone C and Bergamasco L.Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation.J Thorac Cardiovasc Surg.153(6):1468-1475(2017年6月);Goldberg DJ,French B,McBride MG,Marino BS,Mirarchi N,Hanna BD,Wemovsky G,Paridon SM and Rychik J.Impact of

oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation:a randomized,double-blind,placebo-controlled,crossover trial.Circulation.123(11):1185-1193(2011年5月22日);Hebert A,Mikkelsen UR,Thilen U,Idom L,Jensen AS,Nagy E,Hanseus K,Sorensen KE and Sondergaard L.Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation:the TEMPO(Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients,a Randomized,Placebo-Controlled,Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption)study.Circulation.130(23):2021-2030(2014年12月2日);Mori H,Park IS,Yamagishi H,Nakamura M,Ishikawa S,Takigiku K,Yasukochi S,Nakayama T,Saji T and Nakanishi T.Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology.Int JCardiol.221:122-127(2016年10月15日);Rhodes J,Ubeda-Tikkanen A,Clair M,Fernandes SM,Graham DA,Milliren CE,Daly KP,Mullen MP and Landzberg MJ.Effect of inhaled iloprost on the exercise function of Fontan patients:a demonstration of concept.Int J Cardiol.168(3):2435-2440(2013年10月3日);Schuuring MJ,Vis JC,van Dijk AP,van Melle JP,Vliegen HW,Pieper PG,Sieswerda GT,deBruin-Bon RH,Mulder BJ and Bouma BJ.Impact ofbosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure:a randomized controlled trial.Eur J Heart Fail.15(6):690-698(2013年6月);Tunks RD,Barker PC,Benjamin DK,Jr.,Cohen-Wolkowiez M,Fleming GA,Laughon M,Li JS and Hill KD.Sildenafil exposure and hemodynamic effect after Fontan surgery.Pediatr Crit Care Med.15(1):28-34(2014年1月);Van De Bruaene A,La Gerche A,Claessen G,De Meester P,Devroe S,Gillijns H,Bogaert J,Claus P,Heidbuchel H,Gewillig M and Budts W.Sildenafil improves exercise hemodynamics in Fontan patients.Circ Cardiovasc Imaging.7(2):265-273(2014年3月);Goldberg DJ,French B,Szwast AL,McBride MG,Marino BS,Mirarchi N,Hanna BD,Wemovsky G,Paridon SM and Rychik J.Impact of sildenafil on echocardiographic indices of myocardial performance after the Fontan operation.Pediatr Cardiol.33(5):689-696(2012年6月);和Giardini A,Balducci A,Specchia S,Gargiulo G,Bonvicini M and Picchio FM.Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients.Eur Heart J.29(13):1681-1687(2008年7月)。在一系列肺血管舒张剂类别中的一些小型单站点研究表明单次剂量后急性改善,但这些研究并没有着眼于持续作用或长期使用。Rhodes J,Ubeda-Tikkanen A,Clair M,Fernandes SM,Graham DA,Milliren CE,Daly KP,Mullen MP and Landzberg MJ.Effect of inhaled iloprost on the exercise function of Fontan patients:a demonstration of concept.Int J Cardiol.168(3):2435-2440(2013年10月3日);Tunks RD,Barker PC,Benjamin DK,Jr.,Cohen-Wolkowiez M,Fleming GA,Laughon M,Li JS and Hill KD.Sildenafil exposure and hemodynamic effect after Fontan surgery.Pediatr Crit Care Med.15(1):28-34(2014年1月);Van De Bruaene A,La Gerche A,Claessen G,De Meester P,Devroe S,Gillijns H,Bogaert J,Claus P,Heidbuchel H,Gewillig M

and Budts W.Sildenafil improves exercise hemodynamics in Fontan patients.Circ Cardiovasc Imaging.7(2):265-273(2014年3月);和Giardini A,Balducci A,Specchia S,Gargiulo G,Bonvicini M和Picchio FM.Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients.Eur Heart J.29(13):1681-1687(2008年7月)。已经有两项中等规模的研究评估了在Fontan后青少年和成年人中使用内皮素受体拮抗剂,但这两项试验表现出相互矛盾的结果,并且没有在该队列中进行I期测试。Hebert A,Mikkelsen UR,Thilen U,Idom L,Jensen AS,Nagy E,Hanseus K,Sorensen KE and Sondergaard L.Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation:the TEMPO(Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients,a Randomized,Placebo-Controlled,Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study.Circulation.130(23):2021-2030(2014年12月2日);和Schuuring MJ,Vis JC,van Dijk AP,van Melle JP,Vliegen HW,Pieper PG,Sieswerda GT,de Bruin-Bon RH,Mulder BJ and Bouma BJ.Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure:arandomized controlled trial.Eur J Heart Fail.15(6):690-698(2013年6月)。此外,在这项暗示益处的研究中,这种益处与血红蛋白水平下降相关,这是一种可能抵消该药物假定益处的副作用。Hebert A,Mikkelsen UR,Thilen U,Idom L,Jensen AS,Nagy E,Hanseus K,Sorensen KE and Sondergaard L.Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation:the TEMPO(Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients,aRandomized,Placebo-Controlled,DoubleBlind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study.Circulation.130(23):2021-2030(2014年12月2日)。FUEL试验是第一项大规模、多机构研究,以表明在患有SVHD的青少年Fontan姑息治疗后,以由I期临床试验确定的剂量使用特定肺血管舒张剂相关的生理益处。

[0337] 对运动表现的评估很好地证明了与Fontan生理机能共处生活的挑战。与健康同龄人相比,患有Fontan生理机能的青少年运动能力下降,这种差异随着时间的推移而加剧,并与增加的住院率和心力衰竭症状相关。Fernandes SM,McElhinney DB,Khairy P,Graham DA,Landzberg MJ and Rhodes J.Serial cardiopulmonary exercise testing in patients with previous Fontan surgery.Pediatr Cardiol.31(2):175-180(2010年2月);Giardini A,Hager A,Pace Napoleone C和PicchioFM.Natural history of exercise capacity after the Fontan operation:a longitudinal study.Ann Thorac Surg.85(3):818-21(2008年3月);Jenkins PC,Chinnock RE,Jenkins KJ,Mahle WT,Mulla N,Sharkey AM and Flanagan MF.Decreased exercise performance with age in children with hypoplastic left heart syndrome.J Pediatr.152(4):507-512(2008年4月);Paridon SM,Mitchell PD,Colan SD,Williams RV,Blaufox A,Li JS,Margossian R,Mital S,Russell J,Rhodes J and Pediatric Heart Network I.A cross-sectional study of exercise performance during the first 2decades of life after the Fontan operation.J Am Coll Cardiol.52(2):99-107(2008年7月8日);Atz AM,Zak V,Mahony L,Uzark K,D'Agincourt N,Goldberg DJ,Williams RV,Breitbart RE,Colan SD,

Burns KM,Margossian R,Henderson HT,Korsin R,Marino BS,Daniels K,McCrindle BW and Pediatric Heart Network I.Longitudinal Outcomes of Patients With Single Ventricle After the Fontan Procedure.J Am Coll Cardiol.69(22):2735-2744(2017年6月6日);Diller GP,Dimopoulos K,Okonko D,Li W,Babu-Narayan SV,Broberg CS,Johansson B,Bouzas B,Mullen MJ,Poole-Wilson PA,Francis DP and Gatzoulis MA.Exercise intolerance in adult congenital heart disease:comparative severity,correlates,and prognostic implication.Circulation.112(6):828-35(2005年8月9日);Diller GP,Giardini A,Dimopoulos K,Gargiulo G,Muller J,Derrick G,Giannakoulas G,Khambadkone S,Lammers AE,Picchio FM,Gatzoulis MAand Hager A.Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients:results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321patients.Eur Heart J.31(24):3073-3083(2010年12月);Cunningham JW,Nathan AS,Rhodes J,Shafer K,Landzberg MJ and OpotowskyAR.Decline in peak oxygen consumption over time predicts death or transplantation in adults with a Fontan circulation.Am Heart J.189:184-192(2017年7月);和Udholm S,Aldweib N,Hjortdal VE and Veldtman GR.Prognostic power of cardiopulmonary exercise testing in Fontan patients:asystematic review.Open Heart.5(1):e000812(2018年7月)。运动能力低于根据年龄和性别预测的50％是大致阈值,超过其循环相关疾病变得普遍,通常发生在生命的第三个十年期间,但也可能更早发生。Diller GP,Giardini A,Dimopoulos K,Gargiulo G,Muller J,Derrick G,Giannakoulas G,Khambadkone S,Lammers AE,Picchio FM,Gatzoulis MAand Hager A.Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients:results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321patients.Eur Heart J.31(24):3073-3083(2010年12月)。改善运动能力的能力,作为更普遍地改善循环功能的标志,可能对接受Fontan手术的那些患者的长期健康至关重要。这项试验表明,乌地那非可能有助于改善Fontan患者药物干预后运动能力的关键测量值。

[0338] FUEL试验有能力检测峰值VO_2的变化,因为峰值VO_2相对容易测量,而且在以前的试验中,峰值VO_2已被用作心脏事件的被接受的替代。Dallaire F,Wald RM and Marelli A.The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing for Decision Making in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot.Pediatr Cardiol.38(6):1097-1105(2017年8月);Mancini D,LeJemtel T and Aaronson K.Peak VO(2):a simple yet enduring standard.Circulation.101(10):1080-1082(2000年3月);Okonko DO,Grzeslo A,Witkowski T,Mandal AK,Slater RM,Roughton M,Foldes G,Thum T,Majda J,Banasiak W,Missouris CG,Poole-Wilson PA,Anker SD and Ponikowski P.Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF:a randomized,controlled,observer-blinded trial.J Am Coll Cardiol.51(2):103-112(2008年1月15日);和Redfield MM,Chen HH,Borlaug BA,Semigran MJ,Lee KL,Lewis G,LeWinter MM,Rouleau JL,Bull DA,Mann DL,Deswal A,Stevenson LW,Givertz

MM,Ofili EO,O'Connor CM,Felker GM,Goldsmith SR,Bart BA,McNulty SE,Ibarra JC,Lin G,Oh JK,Patel MR,Kim RJ,Tracy RP,Velazquez EJ,Anstrom KJ,Hernandez AF,Mascette AM,Braunwald E and Trial R.Effect of phosphodiesterase-5inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction:a randomized clinical trial.JAMA.309(12):1268-1277(2013年3月27日)。然而,虽然峰值VO_2可用作许多心血管疾病状态的替代,但在Fontan术后,它可能不是相关的终点。在这种独特的生理机能中,中心静脉压而不是右心室收缩是经肺血流的主要驱动因素,因此也是心输出量的主要驱动因素。Gewillig M and Goldberg DJ.Failure of the fontan circulation.Heart Fail Clin.10(1):105-116(2014年1月);Egbe AC,Connolly HM,Miranda WR,Ammash NM,Hagler DJ,Veldtman GR and' Borlaug BA.Hemodynamics of Fontan Failure:The Role of Pulmonary Vascular Disease.Circ Heart Fail.10(12):e004515(2017年9月);Gewillig M,Brown SC,Eyskens B,Heying R,Ganame J,Budts W,La Gerche Aand Gorenflo M.The Fontan circulation:who controls cardiac output?Interact Cardiovasc Thorac Surg.10(3):428-433(2010年3月);和Goldberg DJ,Avitabile CM,McBride MG and Paridon SM.Exercise capacity in the Fontan circulation.Cardiol Young.23(6):824-830(2013年12月)。随着用力对心输出量的需求增加,Fontan循环中的中心静脉压必须升高以满足这一需求,但最终会达到临界上限,超过该临界上限其不再进一步升高。Navaratnam D,Fitzsimmons S,Grocott M,Rossiter HB,Emmanuel Y,Diller GP,Gordon-Walker T,Jack S,Sheron N,Pappachan J,Pratap JN,Vettukattil JJ and Veldtman G.Exercise-Induced Systemic Venous Hypertension in the Fontan Circulation.Am J Cardiol.117(10):1667-1671(2016年3月15日)。在亚极限用力时,中心静脉压的升高未达到生理上限,因此在这一水平运动的结果可能对肺部血管的药物操纵更敏感。与峰值运动相比,无氧阈值下的耗氧量和做功率的相对较高比率证明了这一点,这与肺下室患者的生理机能不同,肺下室患者的中心静脉压在运动期间变化很小,并且在VAT下VO_2和峰值VO_2的改善或下降趋势通常相等。

[0339] 尽管本文报告的发现很重要,但该试验仍存在局限性。首先,为了最小化对参与者的负担,研究设计不包括详细的血流动力学测量值,例如通过心脏磁共振成像或侵入性导管插入术研究可能获得的血流动力学测量值。此外,对PAT结果的评估并未揭示乌地那超过安慰剂的益处。[?]在这次初步分析中没有对这些研究提供的多种测量值进行进一步询问,但其将成为未来分析的主题。最后,FUEL试验的持续时间排除了对安全性的长期评估,尽管正在进行的FUEL开放标签扩展研究正在解决这个问题。

[0340] 除标准疗法外,使用乌地那非(87.5mg,每日两次)治疗与峰值运动下耗氧量的统计学显著改善不相关,但确实显示出在通气无氧阈值下运动表现的多项测量值的统计学显著的改善。作为证明Fontan患者的可测量的生理机能益处的第一个大型、多中心、安慰剂对照、随机试验,FUEL试验代表了Fontan循环近50年经验中的里程碑,并作为公私合作如何可推进先天性心脏病科学的典范。有必要进行进一步研究,以确定乌地那非是否对更大的患有SVHD的队列中的亚群选择性有益,以及评估治疗的长期耐受性和安全性。

[0341] 本实施例2中引用的公开内容的全部内容通过引用并入本文,如同在本文中完全列出。

[0342] 实施例3

[0343] 乌地那非片剂的制剂

[0344] 含有87.5mg乌地那非的片剂的示例性制剂详见表11。表11中报告的乌地那非制剂用于FUEL试验中登记的Fontan患者,该试验在上文的实施例1和实施例2中进行了讨论。

[0345] 表11:87.5mg乌地那非片剂的组成。

[0346]

组分	质量标准	功能	数量 (mg/片剂)
核心片剂			
乌地那非	内部	活性剂	约 87.5
一水乳糖	NF	稀释剂	约 100.00
玉米淀粉	NF	稀释剂	约 20.00
低取代羟丙基纤维素	NF	崩解剂	约 12.50
胶体二氧化硅	NF	崩解剂	约 12.50
羟丙基纤维素	NF	粘合剂	约 7.50
纯化水	USP	造粒溶剂	NA[1]
滑石	USP	助流剂	约 7.50
硬脂酸镁	NF	润滑剂	约 2.50
		核心片剂总重量	约 ***250.0 mg***
片剂涂层 纯化水	USP	溶剂	NA[1]
Opadry 白[3]	内部	涂层材料	约 8.00[2]
		片剂总重量	约 ***258.00***

[0347] [1]纯化水(USP)在生产过程中被去除,不是最终制剂的一部分。

[0348] [2]基于名义涂层增重3.2%w/w。

[0349] [3]Opadry白含有羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、二氧化钛和聚乙二醇。

[0350] 实施例4

[0351] 乌地那非对Fontan姑息治疗的SVHD患者的心肌性能超声心动图指标的影响

[0352] FUEL试验的目的是确定乌地那非对Fontan手术后具有功能性单心室生理机能的约12至约18岁青少年的心肌性能超声心动图测量的影响。FUEL试验是一项随机、双盲、安慰剂对照试验,并且在Fontan手术后约12至约18岁的青少年中,在美国(26)、加拿大(2)和韩国(2)的30个不同站点进行。Fontan患者被随机分配接受安慰剂或乌地那非(87.5mg,每天两次),持续26周。

[0353] 每位受试者都在开始和26周结束时接受了超声心动图检查。250名受试者(63%)的MPI测量值的配对超声心动图数据是可获得的;乌地那非组122人和安慰剂组128人。表3。与安慰剂组(+0.01增加,无改善)相比,乌地那非治疗组的MPI有统计学显著的变化(-0.02降低,改善)(p=0.028)。MPI的变化是通过对单功能正常优势心室的流入道和流出道进行

血池多普勒评估获得的速度来确定的。所有测量均由威斯康星州的儿童医院超声心动图核心实验室进行。在相同的时间段内,与服用安慰剂的受试者相比,用乌地那非治疗的受试者的心肌性能指数(MPI)表现出统计学显著的改善(降低显示改善),p=0.028。

[0354] 这些数据表明,乌地那非组相对于安慰剂组,MPI改善(-0.02vs+0.01,p=0.028)。心肌性能是SVHD患者(包括接受过Fontan手术的那些SVHD患者)长期健康的一个重要因子,并且生理机能这方面的改善补充了运动表现的改善,表明使用乌地那非治疗的益处可能是多因素的。

[0355] 所有公开内容,包括本文参考或引用的所有专利、专利文件、文章、摘要、勘误和出版物,包括美国专利申请序列号14/788,211,美国专利公开号2019/0030037,美国专利号10,137,128,以及美国专利申请序列号15/887,523,美国专利公开号2018/0169103,美国专利号10,653,698,Goldberg,D.J.等人:Results of the FUEL Trial.Circulation.141:641-651(2020年2月25日)和Goldberg,D.J.等人:Correction to:Results of the FUEL Trial.Circulation.142:e31(2020年7月14日),以其全文通过引用并入本文,如同每篇文章单独完整并入本文一样。

[0356] 如果与“相关申请”中引用的其他相关的早期提交的申请有冲突,应以本说明书(包括定义)为准。

[0357] 在不脱离本发明范围和精神的情况下,本领域技术人员明显可以对本发明进行各种修改和变更。说明性实施方式和实施例仅作为实例提供,而非旨在限制本发明的范围。本发明的范围仅由所附权利要求书限制。

[0358] 实施例5

[0359] 本实施例5证明了乌地那非对基准峰值或最大VO_2<预测值的80%的亚超级Fontan人群的疗效,乌地那非对亚超级Fontan患者和超级Fontan患者的次要疗效,VAT下VO_2在所有Fontan患者(包括基准峰值VO_2≥预测值的80%的超级Fontan患者和亚超级Fontan人群)中的重要性,以及FUEL OLE试验证实了用乌地那非治疗Fontan患者的临床益处。

[0360] (a)基准预测峰值VO_2百分比<80%的亚超级Fontan患者的峰值VO_2

[0361] 以下证明,基准峰值VO_2<预测值的80%的Fontan人群,其代表了FUEL试验总登记人群的75%,是分析乌地那非药物在峰值运动下改善Fontan患者运动能力的作用的合适人群,该Fontan患者是孤儿,儿科人群,有严重和危及生命的未满足需求。

[0362] 在FUEL试验开始时,科学界尚未确定Fontan人群中的一个子集,即所谓的“超级Fontan”患者,能够达到或接近双心室(正常)心脏那些的正常水平的运动峰值水平。直到2018年6月FUEL试验即将完成登记时,“超级Fontan”的概念——其被定义为其峰值VO_2≥预测值的80%——开始出现在医学文献中。参见Cordina 2018,Powell 2019和Weinrab 2020。在FUEL试验的临床试验设计过程中,这一超级Fontan子集的相关性或甚至存在性基本上是未知的,并且在设计FUEL试验并提交FDA审查和同意时也不可能已经预料到。

[0363] 随着开始认识超级Fontan患者,对Fontan循环中峰值运动生理上限的认识也在增加。当超级Fontan患者达到运动峰值水平时,作为心输出量驱动力的中心静脉压已接近最大生理值,因此无法进一步有意义地升高。(Goldberg 2021)和(Navaratnam 2016)。据信中心静脉压的这一生理上限限制了在这一人群中进一步提高峰值运动的能力。然而,尽管改

善峰值运动的能力受到限制,但超级Fontan患者在通气无氧阈值(“VAT”)下的运动增强却出乎意料地实现了,因为据信通气无氧阈值发生在中心静脉压的生理上限以下。

[0364] 根据上述该亚组分析的临床理由,个体受试者对乌地那非治疗的反应部分取决于他们在进入试验时的峰值或最大运动能力。进行协方差分析,对治疗组(乌地那非vs安慰剂)、基准峰值运动能力子集(预测峰值VO_2百分比<80%vs≥80%亚组;Fontan医疗文献中限定的一个切点)和治疗组子集交互(treatment group by subset interaction),具有固定因子。该分析针对峰值或最大VO_2以及通气无氧阈值(“VAT”)下的运动测量值和心肌性能指数(MPI)进行。结果展示在表1中。

[0365]

表 1:通过具有配对数据的参与者的基准峰值 VO_2 比较结果变化有的差异(治疗组-安慰剂组)。

所有参与者	基准峰值VO_2<预测值的 80%		基准峰值 VO2≥预测值的 80%		治疗组-子集交互项
	N	26 周- BL	N	26 周- BL	p 值 **
峰值 VO_2(ml/kg/分钟)	301	1.12(p=0.023)	77	-0.89(p=0.32)	0.037
峰值 VO_2 (变化%)#	301	5.0(p=0.040)	77	-2.39(p=0.35)	0.11
VAT 下的 VO_2(ml/kg/分钟)	251	0.77(p=0.022)	66	0.38(p=0.16)	0.66
VAT 下的做功率(瓦特)	243	3.54(p=0.032)	66	3.15(p=0.39)	0.93
VAT 下的 VE/VCO_2	251	-0.66(p=0.053)	66	-1.18(p=0.11)	0.58
MPI	189	-0.04(p=0.006)	60	0.01(p=0.35)	0.17

[0366] VO_2:耗氧量;VAT:通气无氧阈值;VE/VCO2:通气效率斜率;MPI:心肌性能指数。

[0367] #分析基于自然对数转换数据。乌地那非/安慰剂与基准比率变化的平均%。

[0368] **线性模型中治疗组(乌地那非、安慰剂)、子集(<80%预测的基准下峰值VO_2≥80%)和治疗组-子集交互项的p值。

[0369] 交互项检验了两个子集(<80%vs.≥80%)间治疗效果(乌地那非-安慰剂)的同质性假设。

[0370] p值反映了在假设两个子集的治疗效果相等的情况下,观察两个子集之间不同治疗效果的可能性。

[0371] 具有固定因子的ANCOVA分析证实了治疗组和基准峰值运动能力子集之间的峰值VO_2的结果测量值的显著交互(p=0.037),但在治疗组和子集之间的通气无氧阈值下的运动结果(全部p≥0.58)以及MPI(p=0.17)没有显著的交互。据信这些结果证实,基准峰值运动能力对峰值或最大VO_2的药物治疗效果有显著影响,而基准运动能力对其他(次要)结果测量值的药物治疗效果没有显著影响。综合来看,这些结果支持了2018年首次发表在医学文献中的对Fontan生理机能的新认识,并揭示了,特别是将基准预测峰值VO_2百分比≥80%

的Fontan患者纳入对FUEL试验中峰值或最大VO_2的主要结果的有害影响(例如,去富集试验队列)。

[0372] (b)临床疗效证据。

[0373] 在FUEL试验中,主要结果测量值峰值VO_2的改善的p值为0.092——在统计学上几乎没有(nearly miss),但仍然有效。考虑到自FUEL试验设计以来Fontan生理机能的新科学知识(如"超级Fontan"和上限影响),以及上述分析对这一认识的确认,乌地那非对于基准预测峰值VO_2百分比<80%的亚超级Fontan患者是统计学显著的。事实上,如果在试验设计期间新的医学知识已经准备就绪,分析捕捉到在FUEL中进行前瞻性研究的确切人群(例如,增加基准峰值VO_2≥80%的试验排除标准)。重要的是,该亚组分析并入了峰值运动表现下降的Fontan患者,其恰恰是近期不良结果(包括死亡、移植或因心力衰竭住院)风险最大的人群(Udholm 2018;Giardini 2007;Diller 2010:Femandes 2011,Ohuchi 2015)。应当注意的是,该亚组分析的总样本量为n=301。

[0374] 如表2所示,对基准预测峰值VO_2百分比<80%的那些的亚组分析表明峰值或最大VO_2显著改善。峰值或最大VO_2的该改善与ITT队列和亚组分析中所有次要结果测量值的统计学显著的改善是一致的,次要结果测量值包括VAT下的运动和MPI,心室性能的主要结果。基于上述新分析,预期这些亚最大发现;无论基准峰值运动能力如何(例如,即使将"超级Fontan"患者纳入ITT队列),均发现VAT下的改善。

[0375]

表 2:从基准到 26 周的变化差异,比较 FUEL 试验中所有受试者的乌地那非与安慰剂,并排除基准峰值 VO_2≥80%的 FUEL 试验受试者。

	乌地那非		安慰剂		
所有参与者	N	26 周-基准	N	26 周-基准	p 值
峰值 VO_2(ml/kg/分钟)	200	-0.23	200	-0.89	0.092
峰值 VO_2(变化%,ml/kg/分钟)	200	-1.0	200	-4.3	0.072
预测峰值 VO_2%	189	-0.90	190	-2.49	0.077
VAT 下的 VO_2(ml/kg/分钟)	170	-0.07	181	-0.68	0.012
VAT 下的做功率(瓦特)	167	3.46	177	0.31	0.029
VAT 下的 VE/VCO_2	170	-0.76	181	-0.05	0.011
MPI	122	-0.02	127	0.01	0.024
排除基准峰值 VO_2≥80 的那些。		乌地那非		安慰剂	
	N	26 周-基准	N	26 周-基准	p 值

[0376]

峰值 VO_2(ml/kg/分钟)	150	0.23	151	-0.89	0.023
峰值 VO_2(变化%，ml/kg/分钟)	150	0.4	152	-4.6	0.040
预测峰值 VO_2%	150	0.43	151	-2.25	0.009
VAT 下的 VO_2(ml/kg/分钟)	122	0.11	129	-0.66	0.022
VAT 下的做功率(瓦特)	119	3.80	124	0.26	0.032
VAT 下的 VE/VCO_2	122	-0.61	129	0.05	0.053
MPI	94	-0.03	95	0.01	0.006
VO_2：耗氧量；VAT：通气无氧阈值；VE/VCO2：通气效率斜率。与基准变化差异的 P 值，使用 ANCOVA 比较乌地那非与安慰剂，其中具有心室形态(单左与单右或混合)的固定因子和基准峰值 VO_2 的连续协变量					

[0377] 虽然乌地那非对基准下峰值或最大VO_2＜预测值的80％的亚超级Fontan患者的益处是清楚的,但对峰值或最大VO_2≥预测值的80％的超级Fontan患者的结果似乎是负的。事实上,在这个小亚组(n＝77)中,峰值或最大VO_2的26周变化没有揭示出显著的乌地那非治疗效果(表1;p＝0.32)。在该超级Fontan亚组中,乌地那非的轻微负的治疗效果的出现不是统计学显著的,这部分反映了样本量小,并且鉴于所有次要运动测量值都显示整个研究人群中的正的乌地那非治疗效果,即使有充分地动力,预计也不会变得显著。这一讨论将在下文与图6相关的章节中继续进行。

[0378] (c)乌地那非治疗效果在基准峰值VO_2＜预测值的80％的患者的意向治疗分析和事后亚群分析中的临床显著性。

[0379] 有最近的文献(Cunningham,2017年和Egbe,2017年)将运动表现的变化(峰值VO_2,mL/kg/分钟)与Fontan患者死亡和心脏移植的短期和中期风险联系起来。Cunningham和Egbe的研究有力地支持了FUEL结果(峰值VO_2,mL/kg/分钟)是高度临床显著性的、意想不到的和相关的。

[0380] (1)临床显著性:Fontan人群中峰值VO_2的变化(mL/kg/分钟)

[0381] 在波士顿儿童医院2017年的一项研究中,Cunningham及其同事研究了峰值VO_2的变化对130名青少年和年轻成人Fontan患者(平均年龄26.8±9.4岁)短期临床结果的影响,配对心肺运动测试(CPET)研究相隔1.4年±0.5年。当将峰值VO_2的变化作为连续变量进行评估时,第二次CPET时较高的峰值VO_2(mL/kg/分钟)与死亡或移植的短期风险降低密切相关。具体而言,峰值VO_2增加1ml/kg/分钟与死亡或移植的0.79的HR(95％ CI 0.68-0.92,p＝0.004)相关。此外,峰值VO_2每下降10％,死亡或移植的风险就增加一倍(HR 1.96,95％ CI 1.2-3.1,p＝0.004)。当峰值VO_2被评估为二分结果时(如图8所示)(VO_2增加[蓝色系列]vs.VO_2不变/降低[红色系列]),峰值VO_2的任何下降都与以下短期风险显著增加有关:a)死亡或移植(p＝0.027);b)死亡、移植或心力衰竭住院(p＝0.024);和c)接近显著的死亡、移植或非选择性心血管住院的风险(p＝0.14)。

[0382] 此外,Cunningham(2017)评估了通过死亡或移植的后续主要临床结果分层的CPET性能。参见图9。Fontan幸存者(灰色)在CPET研究之间表现出预测峰值VO_2的百分比(左)和峰值VO_2的变化百分比(右)的增加,而随后达到主要临床结果的Fontan患者(黑色)表现出两种运动测量值的下降。

[0383] Egbe等人(2017)研究了系列CPET检测在之前接受Fontan手术的年轻成人中的预后价值。在Mayo Clinic的这项重要研究中,纳入145名平均年龄为24±3岁的Fontan患者,研究人员评估了间隔3.8±0.3年的CPET研究。在8±3年的中期随访期间,37%的患者发生了心血管不良事件。考虑了心血管不良事件的许多风险因素。图10描绘了无心血管不良事件,按预测峰值VO_2≥3%(蓝色)或<3%(红色)的百分比年度下降进行分层。心血管不良事件5年风险的唯一预测因素是预测峰值VO_2每年下降≥3%(p=0.03)。

[0384] 在FUEL试验的意向治疗分析(ITT)中,图11,在不估算缺失数据的情况下,46%(n=86)的乌地那非患者表现出峰值VO_2增加,而只有36%(n=68)的安慰剂患者具有峰值VO_2增加。这种差异几乎不具有统计学显著性(p=0.075),对应于治疗所需数量(NNT)为10,这意味着10名患者需要使用乌地那非治疗,其中一名患者会经历峰值VO_2增加。或者,在Cunningham研究提供的结果数据的背景中来说,NNT为10意味着10名患者需要使用乌地那非治疗,其中一名患者的死亡或移植的短期风险显示实质性降低。

[0385] 在FUEL试验的事后亚组分析中(排除基准峰值VO_2≥预测值的80%的患者),图12,50%(n=75)的乌地那非患者表现出峰值VO_2增加,而只有38%(n=57)的安慰剂患者具有峰值VO_2增加。这一差异是统计学显著的(p=0.037),对应于治疗所需数量(NNT)为8.2,这意味着大约有8名患者需要使用乌地那非治疗,其中一名患者表现出峰值VO_2增加。考虑Cunningham等人的结果数据,大约有8名患者需要使用乌地那非治疗,其中一名患者死亡或移植的短期风险显示实质性降低。

[0386] 鉴于在后期周期会议上对超级Fontan队列中可能出现的乌地那非负的治疗效果的担忧,对FUEL试验中基准峰值VO_2≥预测值的80%的患者的事后亚组进行了该同样的分析。参见图13。我们发现,每个治疗组中同等低的患者百分比(28%至29%)表现出正的变化,而每个治疗组中同等高的患者百分比(71%至72%)则表现出负的变化,治疗组之间没有差异(p>0.99)。这些发现与具有固定影响分析的ANCOVA的结果一致,即基准峰值VO_2亚组与治疗组有重要的交互(例如,高基准运动能力排除了药物的进一步益处)。更重要的是,重要的是要认识到,在这个超级Fontan亚组中,乌地那非治疗似乎对峰值VO_2的结果测量值没有显著的短期影响(有益或不利)。

[0387] 接下来,我们展示了ITT队列(左)以及事后亚组(排除基准峰值VO_2≥预测值的80%的患者,右)在26周的FUEL试验中峰值VO_2的变化百分比,图14。在ITT分析中,两组均显示出峰值VO_2的负变化百分比,尽管在乌地那非组中程度要小得多,组间没有统计学差异(p=0.072)。然而,在事后亚组分析中,乌地那非组对峰值VO_2的平均影响是正的,而安慰剂组再次出现恶化。这一差异是统计学显著的(p=0.037)。考虑到Cunningham的研究风险,我们的数据预测,对于事后亚组分析中的Fontan患者,乌地那非应当与死亡或移植的短期风险的降低相关。

[0388] 现在,显示了预测峰值VO_2百分比的年度变化,图15;(通过将6个月FUEL试验内的变化加倍来确定),ITT队列(左)和事后亚组(排除基准峰值VO_2≥预测值的80%的患者,右)。将FUEL的6个月变化年度化便于与Egbe的Fontan队列进行直接比较。在ITT分析中,两组均显示出预测峰值VO_2百分比的降低,尽管只有安慰剂组超过了Egbe等人的阈值3%的年度下降,其与心血管不良事件的5年风险增加相关。这种差异不是统计学显著的(p=0.077)。然而,在事后亚组分析中,乌地那非组显示出预测峰值VO_2百分比的增加,而安慰剂

组再次显示出下降。这一差异在是统计学显著的(p＝0.009)。此外,只有安慰剂组超过了与心血管不良事件5年风险增加相关的阈值3％的年度下降(Egbe 2017)。

[0389] 最后,在不存在Fontan姑息治疗后治疗SVHD患者的现有药物疗法的情况下,谨慎的做法是将FUEL中的治疗效果与旨在改善该人群运动能力的非药物疗法选择进行比较。很少有,但体育运动训练或心脏康复是最合理的非药物疗法,并且有可供审查的可用证据基础。Scheffers等人(2021年)最近对22篇出版物中报告的16项研究进行了系统综述,其中包括264名Fontan患者,平均年龄范围为8.7-31岁。在这项系统综述中,作者报告在仅有9项(5.6％)的研究中,训练后峰值VO_2显著增加,在那些表现益处的研究中平均增加+1.72ml/kg/分钟。值得注意的是,这一报告的增加并不反映安慰剂调整的治疗效果,而只是接受运动训练的患者的平均增加。然而,当所有研究都纳入峰值VO_2变化的计算中时,如图16所示,平均增加仅略大于0ml/kg/min。鉴于在Fontan患者中,围绕体育训练作为保持或改善运动能力的治疗的争议(equipoise)持续存在,目前,澳大利亚正在进行Fontan健身干预试验(F-FIT),一项针对青少年和成年Fontan患者的随机多中心对照研究(Tran 2022)。

[0390] 这篇对最近和相关Fontan文献的综述将运动表现的变化(峰值VO_2,mL/kg/分钟)与不良临床结果(包括死亡和心脏移植)的中-短期风险相联系,这与FUEL试验主要和事后亚组分析结果的解释相关。这些数据和分析有力地支持了FUEL结果(峰值VO_2,mL/kg/分钟)是高度临床显著的、意想不到的和相关的。此外,在不存在对Fontan循环治疗指示的可用药物疗法的情况下,必须权衡可选的治疗。在Fontan人群中,已经反复试验了体育训练(心脏康复),所得益处只有大约一半的时间是明显的,对峰值VO_2的总体影响在整个分析队列中可忽略不计。最后,这些风险(包括死亡和移植)的短期性质表明Fontan人群实时需要有效的治疗选择。延迟获得有效的治疗选择的每一年都必然会导致大量Fontan患者因持续的死亡或心脏移植危害而死亡。

[0391] (d)VAT下VO_2在Fontan人群(包括超级Fontan患者)的临床管理中的重要性。

[0392] 峰值VO_2是整体心血管健康的重要标志,也是心脏不良事件的预测指标,但在患者的日常生活中并不会经常实现。另一方面,VAT下的VO_2是持续体育活动的上限,并设定了个体患者能够进行常规体育活动的限制。这一测量值是渐进式体育活动期间的一个点,此时运动肌肉的代谢需求超过了心血管系统维持足够的血液流量以输送氧气的能力,因此代谢从有氧变换为无氧。在健康的青少年和儿童中,这一点通常发生在受试者的最大VO_2的大约55％至60％,是可以无限期维持的体育活动的限度。在FUEL试验中,与安慰剂相比,在总体意向治疗人群以及超级Fontan患者分析中,使用乌地那非治疗导致VAT下VO_2的稳固增加。

[0393] 这一发现的临床相关性非常重要。个体在日常活动期间很少(如果有的话)在接近其最大VO_2下活动。因此,尽管峰值VO_2是整体心血管健康的重要标志,也是心血管不良事件的良好预测指标,但它对患者日常生活中的感受或功能影响有限。另一方面,VAT下的VO_2设定了个体患者每天必须活动的限制。这些限制决定了日常活动的能力,包括工作、学习和娱乐。VAT下VO_2的任何改善都必然会导致这些常规活动的耐受性改善。

[0394] 虽然VAT下VO_2是一个高度临床相关的终点,但要获得它可能是一个挑战。为了准确和精确地测量VAT,呼吸频率和潮气量必须一致。在临床实践中,无氧代谢开始时不稳定的呼吸妨碍约15％至20％的进行的运动测试的准确评估。当以VAT下VO_2作为终点设计临床试验时,这种测量困难是特别值得关注,因为必须扩大样本量计算以考虑预期的数据丢失。

考虑到对数据可用性的担忧,以及在这个孤儿疾病空间招募参与者将是一个挑战的认知,儿科心脏网络选择使用VAT下VO_2作为次要终点。然而,尽管如预期的那样,在约80%的队列中配对的VAT数据是可用的,但这一测量值在整个人群中显示出临床和统计学显著的反应。

[0395] McCrindle等人(McCrindle 2007)在2007年的一份报告中强调了VAT下VO_2作为终点的重要性,在报告中他们调查了147名中位年龄为11.6岁(范围为7-18.4岁)的Fontan患者的父母/患者对功能性健康状况的感知与运动表现的测量值之间的关系。在该队列中,预测峰值VO_2的平均百分比为67%±15%,与FUEL队列的表现直接相当。作者发现,更大的运动能力与更高的整体健康、身体功能、身体限制的影响、没有身体疼痛、一般健康感知和身体功能总结的得分相关(对每项,均$p<0.05$)。事实上,对于功能状态的几个关键测量值,包括整体健康、身体功能、身体限制的影响和自尊心,预测的VAT下VO_2百分比与运动能力测量值的相关性比峰值VO_2更强。鉴于预测的VAT下VO_2百分比与整体健康(R 0.45,$p<0.05$)和自尊心(R 0.28,$p<0.05$)之间分别存在临床相关性,即使是适度的药物影响也会预期对患者和父母产生可察觉的功能益处。事实上,如图17所示,与安慰剂相比,在乌地那非治疗时,有更多的患者经历VAT下VO_2的正变化,尽管这种差异不是统计学显著的($p=0.311$)。更重要的是,如图18所示,与安慰剂相比,在ITT队列总体($p=0.026$)以及排除超级Fontan患者的亚组分析($p=0.052$)中,乌地那非治疗对VAT下VO_2有基本上更好的保持。在McCrindle数据的背景下,这表明与非疗法(如安慰剂或Fontan自然史)经历的功能状况的不可避免的下降相比,乌地那非疗法与更好地维持现有功能状况相关。这些发现支持了这样一种观点:乌地那非介导的VAT下VO_2的改善,除了峰值VO_2的改善外,还与功能健康状况的多个领域的临床显著改善相关。

[0396] (e)FUEL OLE(开放标签扩展)试验在Fontan人群中的临床益处确认

[0397] 为了确认FUEL中表现的乌地那非益处,我们评估了FUEL OLE试验参与者的可用临床数据。与大多数扩展研究一样,FUEL开放标签扩展试验不是安慰剂对照试验,而是被设计为在更长的药物暴露持续时间内建立安全性,并且是FUEL的独立数据来源。尽管这项扩展研究存在固有的局限性,但FUEL OLE提供了乌地那非疗效的支持性证据,如下图19中FUEL和FUEL OLE的18个月所描绘的。在FUEL试验中用乌地那非治疗的那些患者中,益处持续存在,而对于未用乌地那非治疗过的那些患者,在FUEL试验中有新的益处,其概括了相对于安慰剂所观察到的。在OLE研究中,从26周到78周,所有患者组都表现出乌地那非治疗的实质性临床益处。

[0398] FUEL和FUEL OLE试验已经出乎意料和令人惊讶地证明,乌地那非对于改善至少12岁的Fontan姑息治疗患者的运动能力是安全有效的。这些试验提供的数据令人信服,并表现出对这一孤儿疾病人群的有意义的临床益处,这一人群缺乏经批准的药物疗法选择。最需要治疗的Fontan亚组(运动能力低于正常运动能力的那些患者,即基准预测峰值VO_2百分比≤80%的那些患者)的疗效数据分析表明是那些,该亚群中观察到的乌地那非药物效果是明显地临床相关的。此外,据信,在所有的运动功能的重要次要测量值中观察到的改善,以及如在FUEL试验中测量的心肌性能指数中的改善,构成了乌地那非疗效的实质性证据,并支持乌地那非疗法在Fontan人群(包括超级Fontan患者)中的临床益处。在Fontan人群中,这一重要的临床益处以及极低的安全风险证明了显著和意想不到的结果。

[0399] (2)参考文献,其中每一篇均通过引用全部并入本文:

[0400] Cordina R,du Plessis K,Tran D,d'Udekem Y.Super-Fontan:Is it possible? J Thorac Cardiovasc Surg.2018;155(3):1192-4.

[0401] Cunningham JW,Nathan AS,Rhodes J,Shafer K,Landzberg MJ,Opotowsky AR.Decline in15peak oxygen consumption over time predicts death or transplantation in adults with a Fontan circulation.Am Heart J.2017Jul;189:184-192.doi:10.1016/j.ahj.2017.04.009.Epub 2017Apr 27.PMID:28625375.

[0402] Diller GP,Giardini A,Dimopoulos K,等人.Predictors ofmorbidity and mortality in contemporary Fontan patients:results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321patients.Eur Heart J.2010;31:3073-83.

[0403] Egbe AC,Driscoll DJ,Khan AR,Said SS,Akintoye E,Berganza FM,Connolly HM.Cardiopulmonary exercise test in adults with prior Fontan operation:The prognostic value of serial testing.Int J Cardiol.2017May 15;235:6-10.doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.140.Epub 25 2017Feb28.PMID:28284501.

[0404] Giardini A,Specchia S,Tacy TA等人.Usefulness ofcardiopulmonary exercise to predict long-term prognosis in adults with repaired tetralogy of Fallot.Am J Cardiol 2007;99:1462-7.

[0405] Fernandes SM,Alexander ME,Graham DA,等人.Exercise testing identifies patients at increased risk for morbidity and mortality following Fontan surgery.Congenit Heart Dis.302011;6(4):294-303.

[0406] Goldberg DJ,Zak V,McCrindle BW,等人.Exercise capacity and predictors of performance after Fontan:results from the Pediatric Heart Network Fontan 3Study.Pediatr Cardiol.2021;42(1):158-68.

[0407] McCrindle BW,Williams,R,Mital,S,等人.Physical Activity Levels in Children and Adolescents are Reduced After the Fontan Procedure,Independent of Exercise Capacity,and are Associated with Lower Perceived General Health.Arch Dis Child 2007;92:509-514.Doi:10.1136/adc.2006.105239.

[0408] Navaratnam D,Fitzsimmons S,Grocott M,等人.Exercise-induced systemic venous hypertension in the Fontan circulation.Am J Cardiol.2016;117(10):1667-71.

[0409] Ohuchi,H,Negishi,J,Noritake,K,等人.Prognostic Value of Exercise Variables in 335Patients after the Fontan Operaton:A23-year Single-center Experience of Cardiopulmonary Exercise Testing.Congenit Heart Dis.2015;10:105-116.

[0410] Powell AW,Chin C,Alsaied T,等人.The unique clinical phenotype and exercise adaptation of Fontan patients with normal exercise capacity.Can J Cardiol.2020;36(9):1499-507.

[0411] Scheffers LE,Berg L,Ismailova G,Dulfer K,Takkenberg J,Helbing W.Physical Exercise Training in Patients with a Fontan Circulation:A

systematic review.Eur J Prev Cardiol 2020:0(0)1-12.

[0412] Tran DL,Gibson H,Maiorana AJ,等人.Exercise intolerance,benefits,and prescription for people living With a Fontan Circulation:The Fontan Fitness Intervention Trial(F-FIT)-rationale and design.Front Pediatr.2021;9:799125.

[0413] Udholm S,Aldweib N,Hjortdal VE,Veldtman GR.Prognostic power of cardiopulmonary exercise testing in Fontan patients:Asystematic review.Open Heart.2018;5(1):e000812.

[0414] Weinreb SJ,Dodds KM,Burstein DS,等人.End-Organ function and exercise performance in patients with Fontan circulation:what characterizes the high performers?J Am Heart Assoc.2020;9(24):e016850.

[0415] 本文引用的每篇文章、参考文献、专利文件和公开内容均以其全文通过引用并入本文,如同在本文中完全列出一样。

[0416] 本公开内容已参照示例实施方式进行了描述。他人在阅读和理解前面的详细描述后,会想到修改和变更。在所附权利要求书或其等价物的范围内,本公开应被解释为包括所有此类修改和变更。

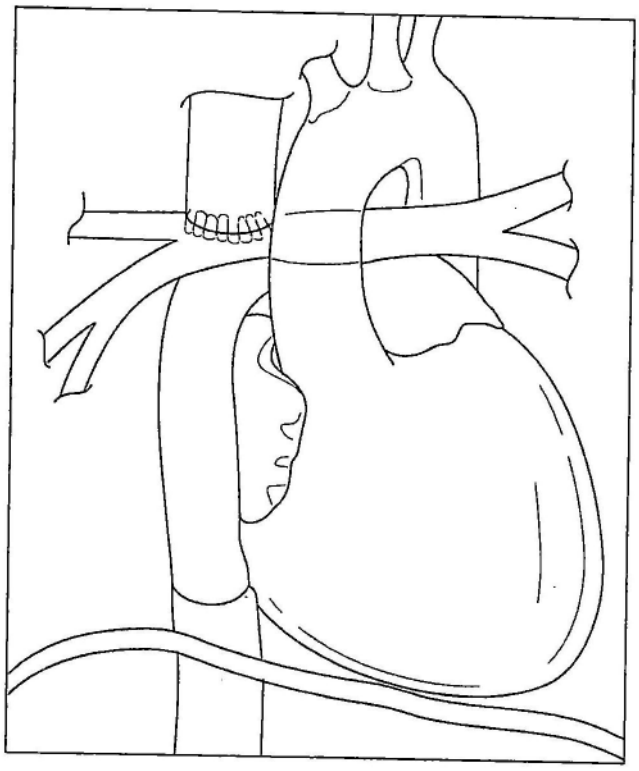


图1A

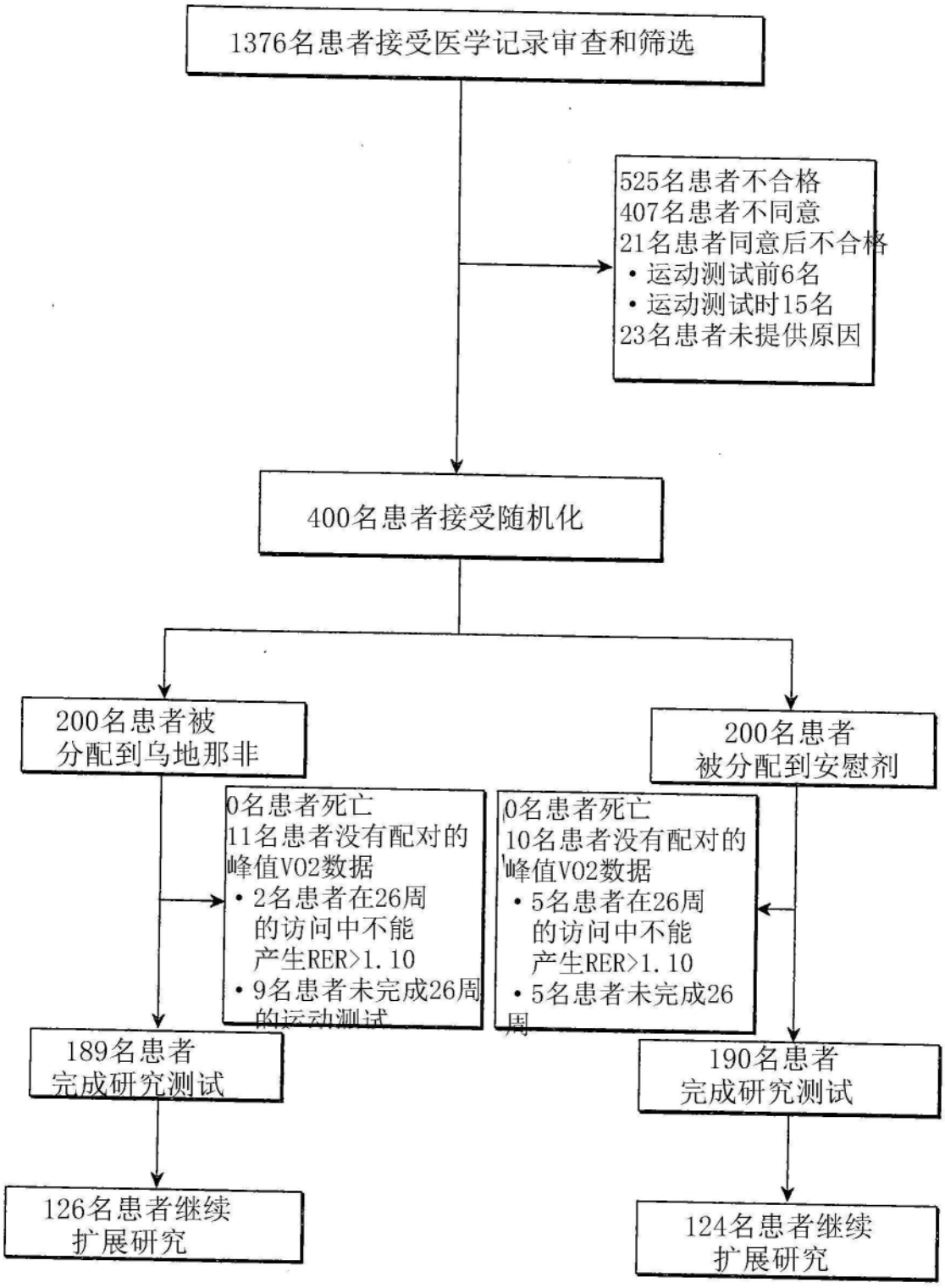

1376名患者接受医学记录审查和筛选
525名患者不合格
407名患者不同意
21名患者同意后不合格
• 运动测试前6名
• 运动测试时15名
23名患者未提供原因
400名患者接受随机化
200名患者被分配到乌地那非
200名患者被分配到安慰剂
0名患者死亡
11名患者没有配对的峰值VO2数据
• 2名患者在26周的访问中不能产生RER>1.10
• 9名患者未完成26周的运动测试
0名患者死亡
10名患者没有配对的峰值VO2数据
• 5名患者在26周的访问中不能产生RER>1.10
• 5名患者未完成26周
189名患者完成研究测试
190名患者完成研究测试
126名患者继续扩展研究
124名患者继续扩展研究

图1B

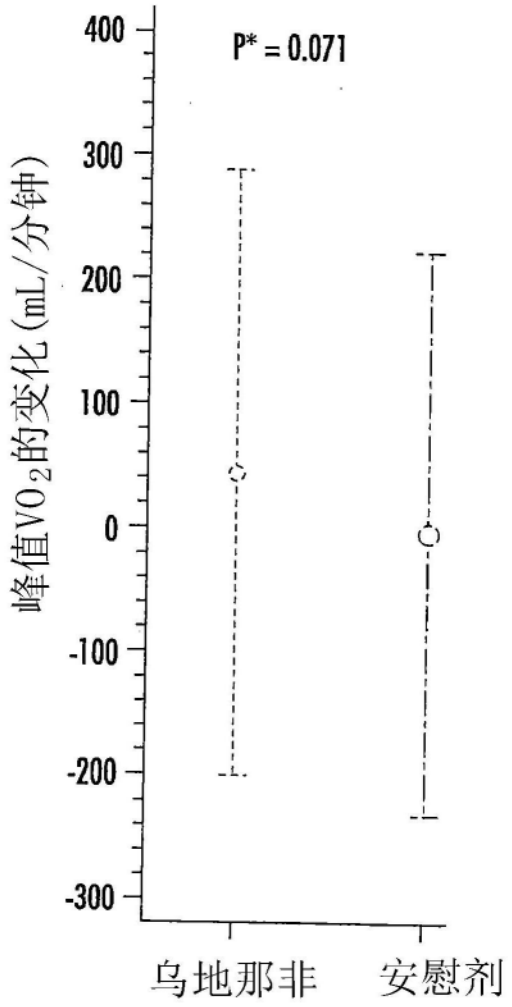


图2A

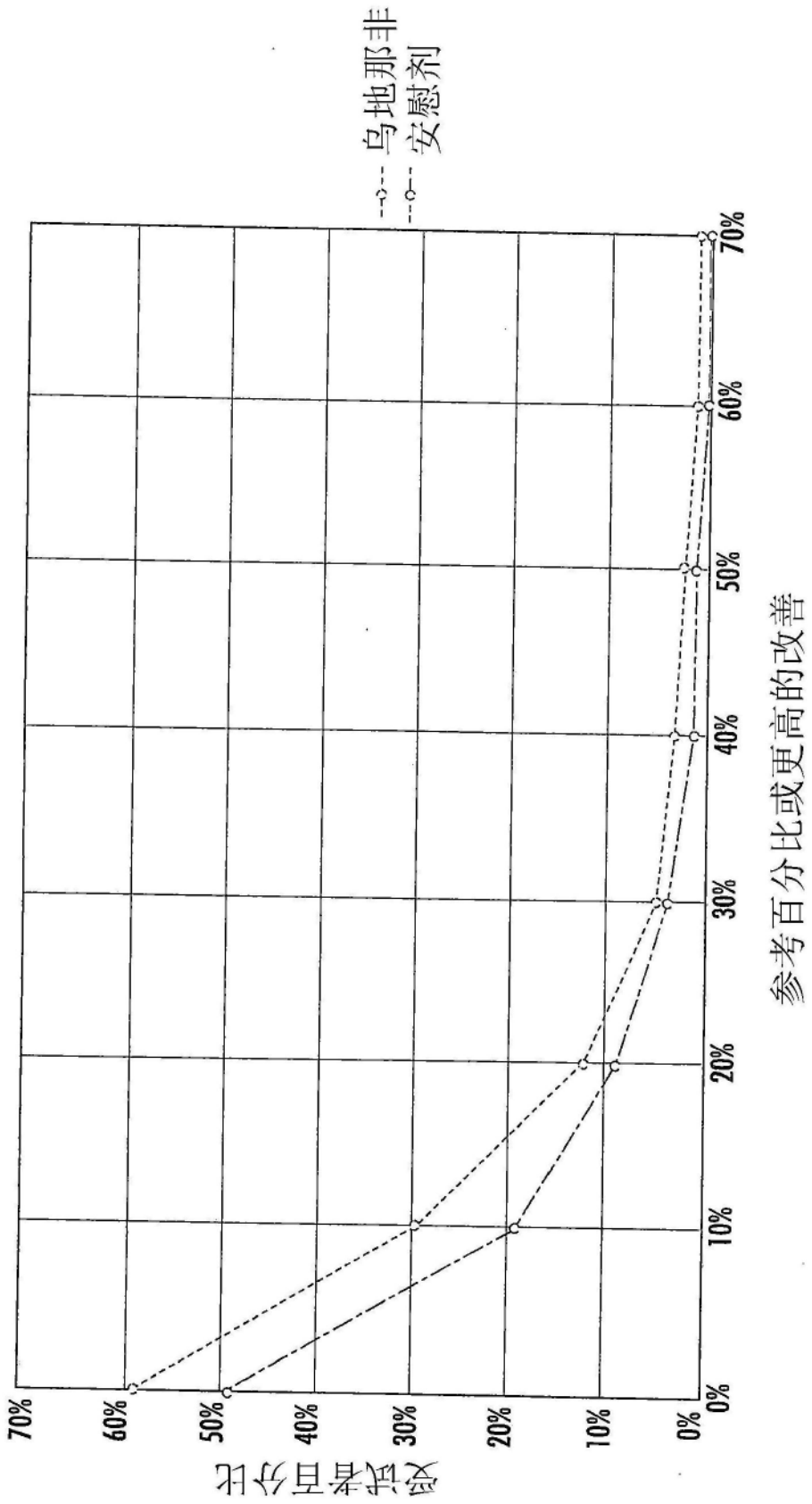


图2B

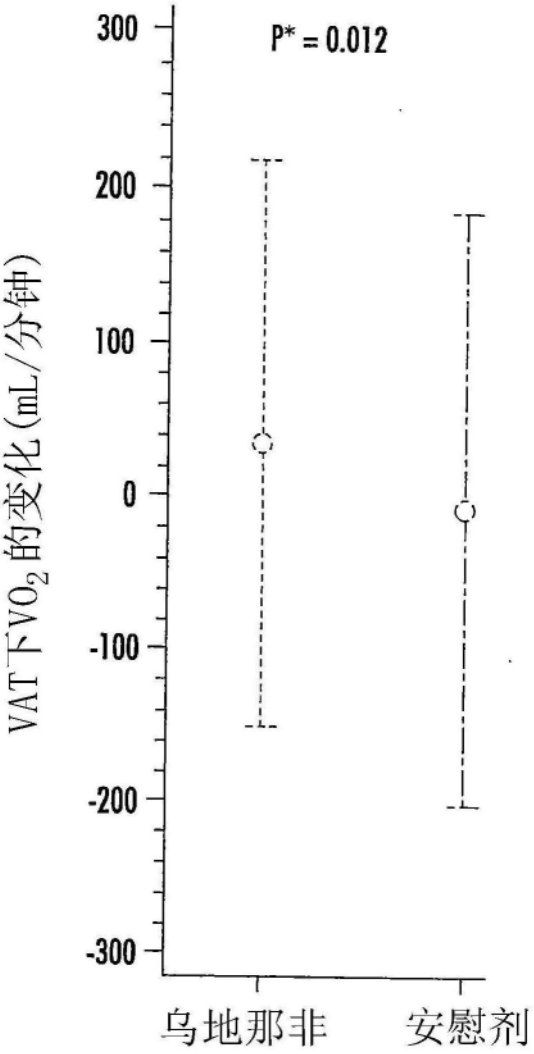


图3A

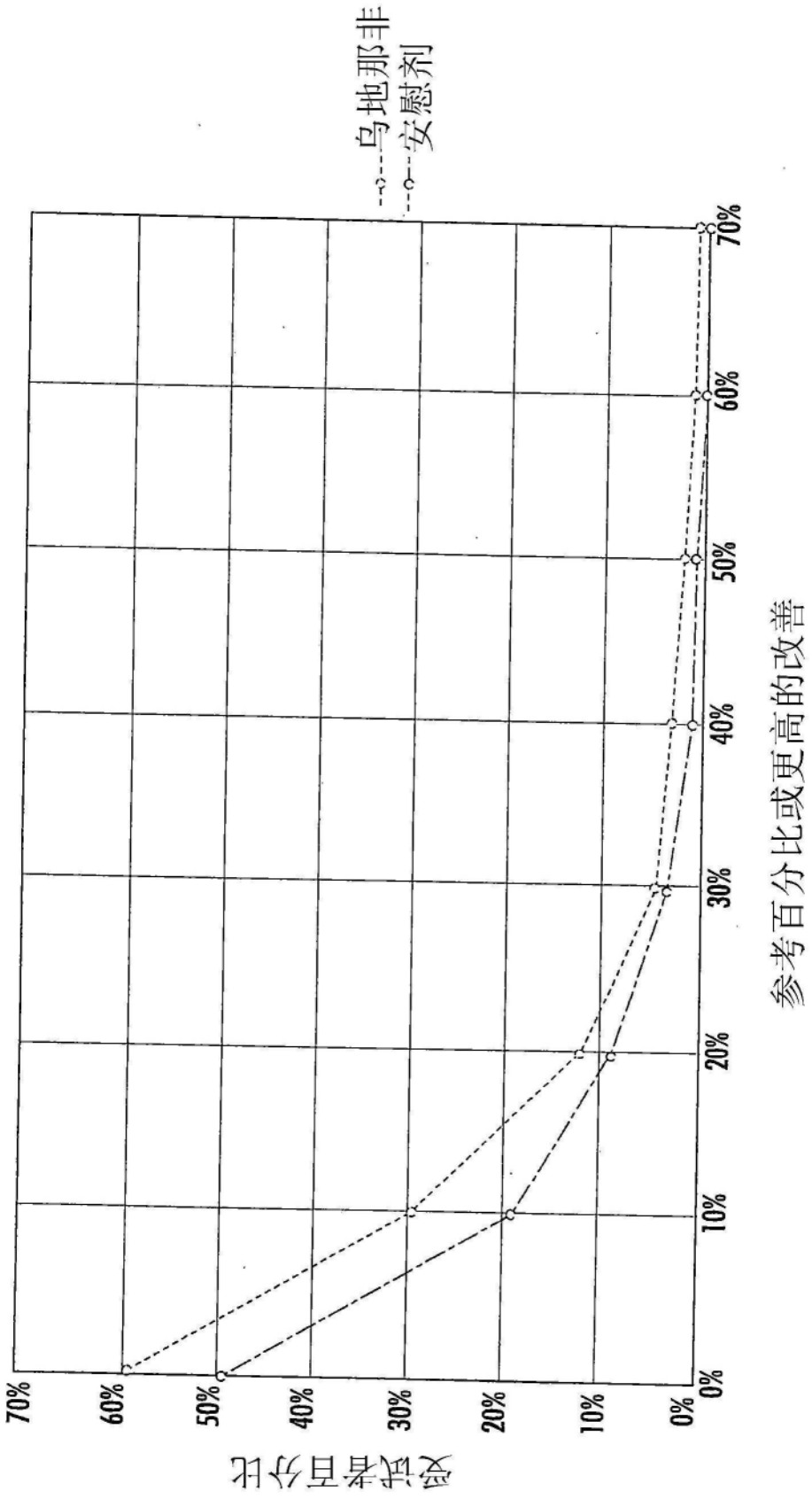


图3B

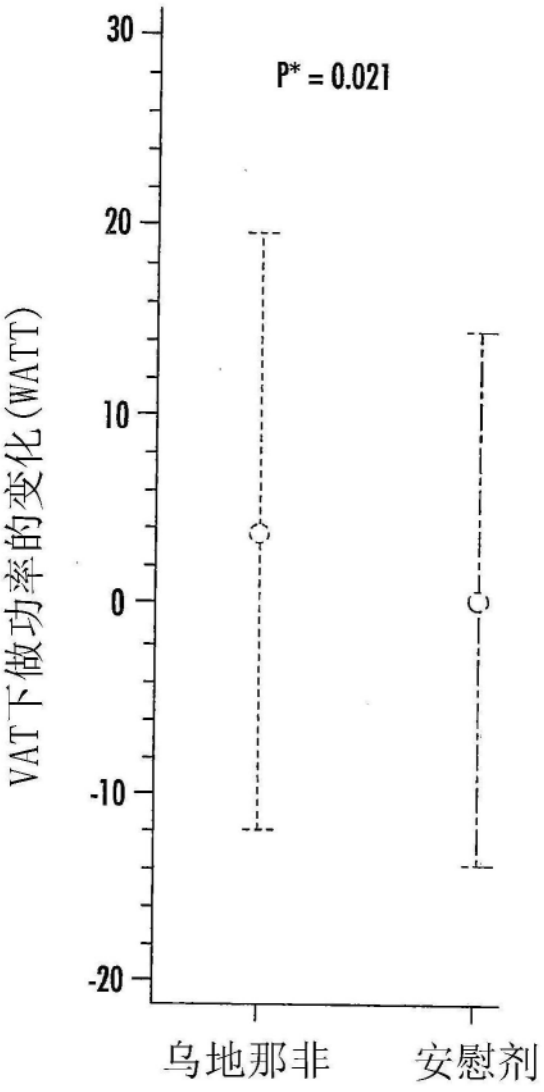


图4A

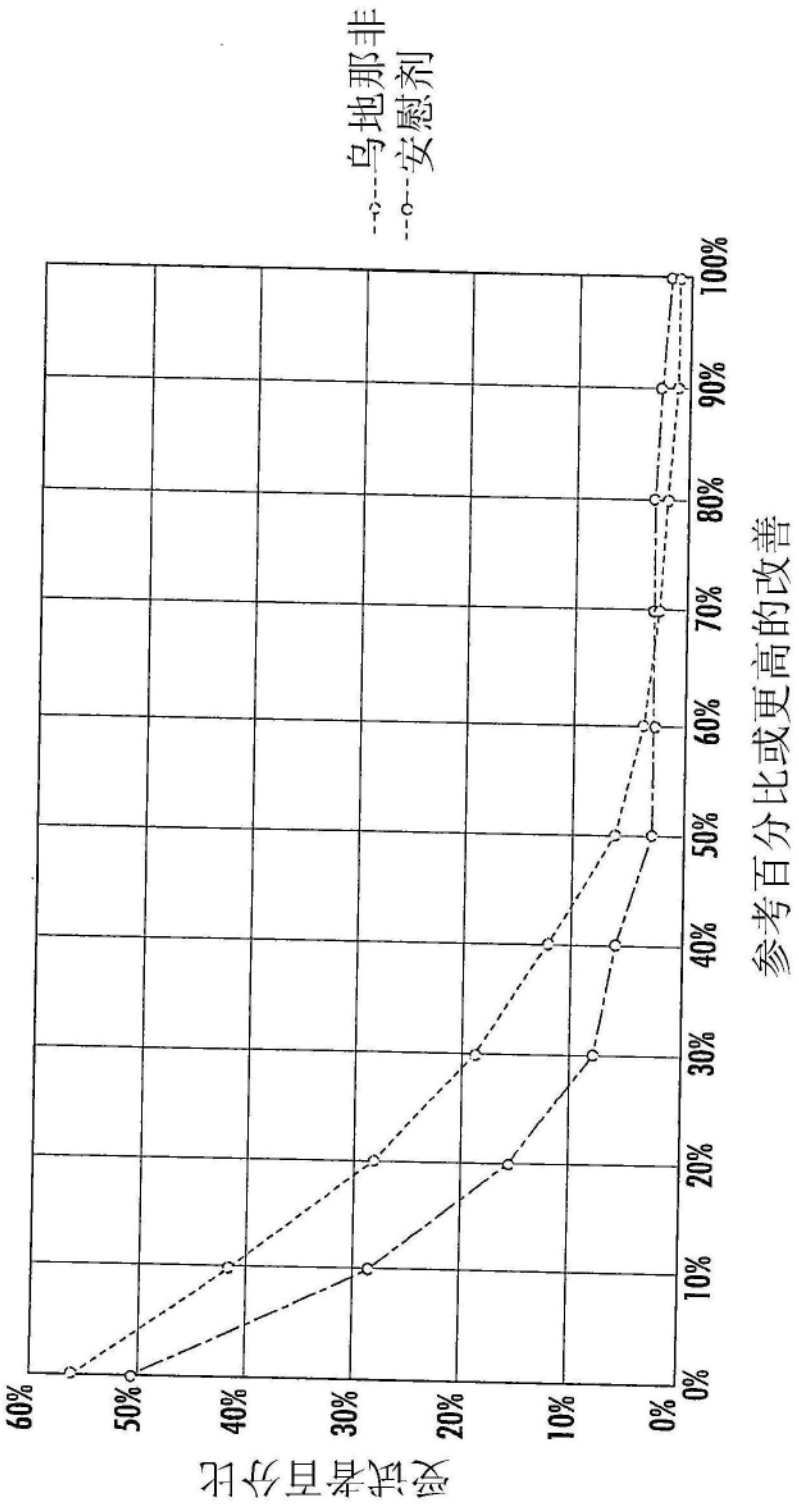

乌地那非
安慰剂
受试者百分比
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0%
10%
20%
30%
40%
50%
60%
70%
80%
90%
100%
参考百分比或更高的改善

图4B

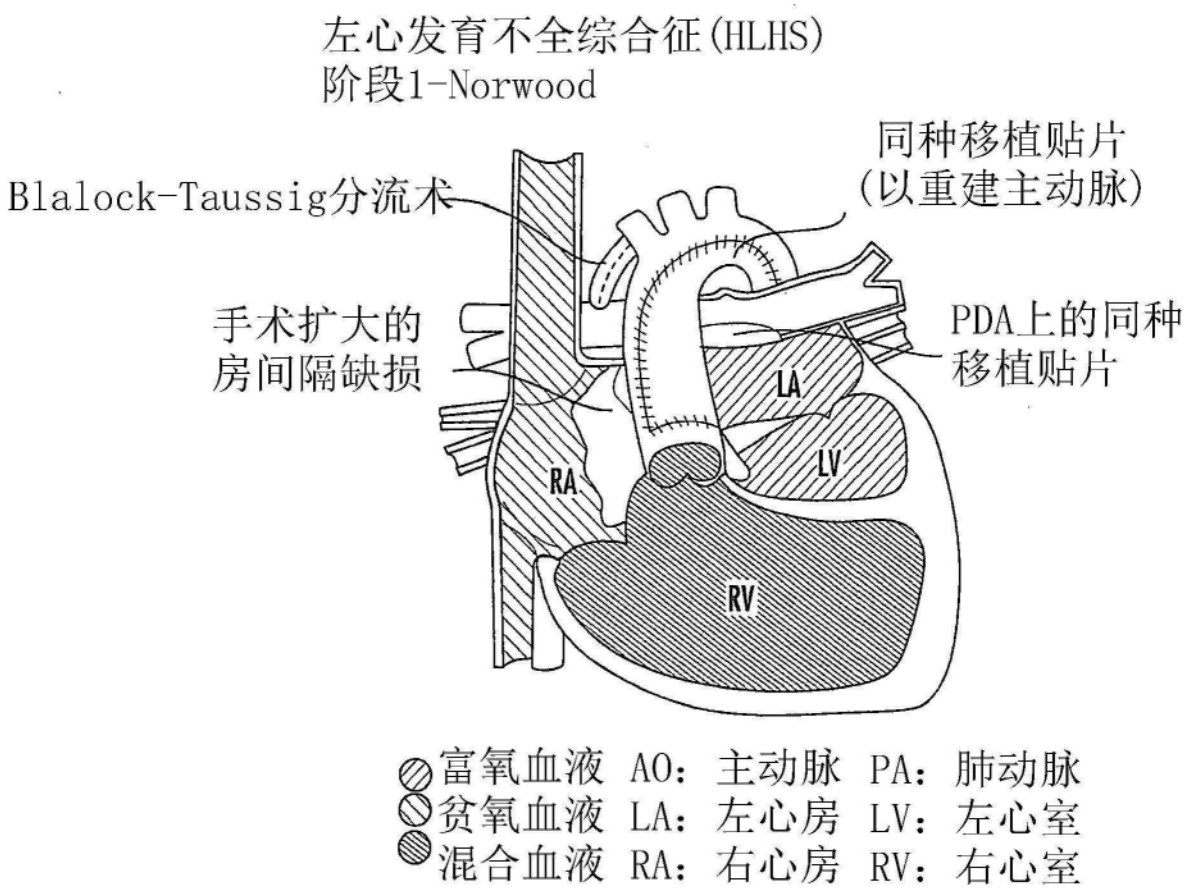

左心发育不全综合征(HLHS)
阶段1-Norwood
同种移植贴片
(以重建主动脉)
Blalock-Taussig分流术
手术扩大的
房间隔缺损
PDA上的同种
移植贴片
LA
LV
RA
RV
富氧血液 AO：主动脉 PA：肺动脉
贫氧血液 LA：左心房 LV：左心室
混合血液 RA：右心房 RV：右心室

图5

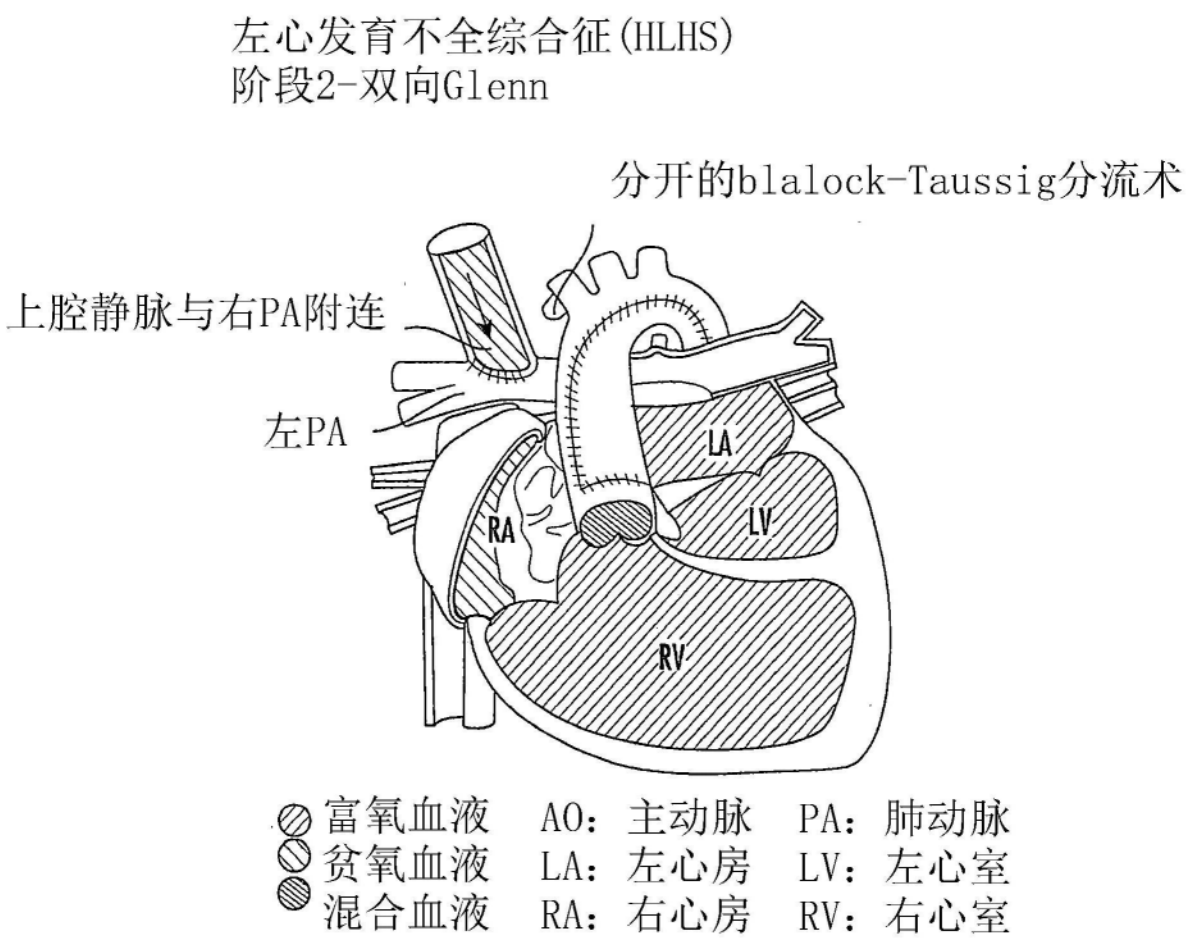

左心发育不全综合征(HLHS)
阶段2-双向Glenn
分开的blalock-Taussig分流术
上腔静脉与右PA附连
左PA
LA
LV
RA
RV
富氧血液
贫氧血液
混合血液
AO：主动脉
LA：左心房
RA：右心房
PA：肺动脉
LV：左心室
RV：右心室

图6

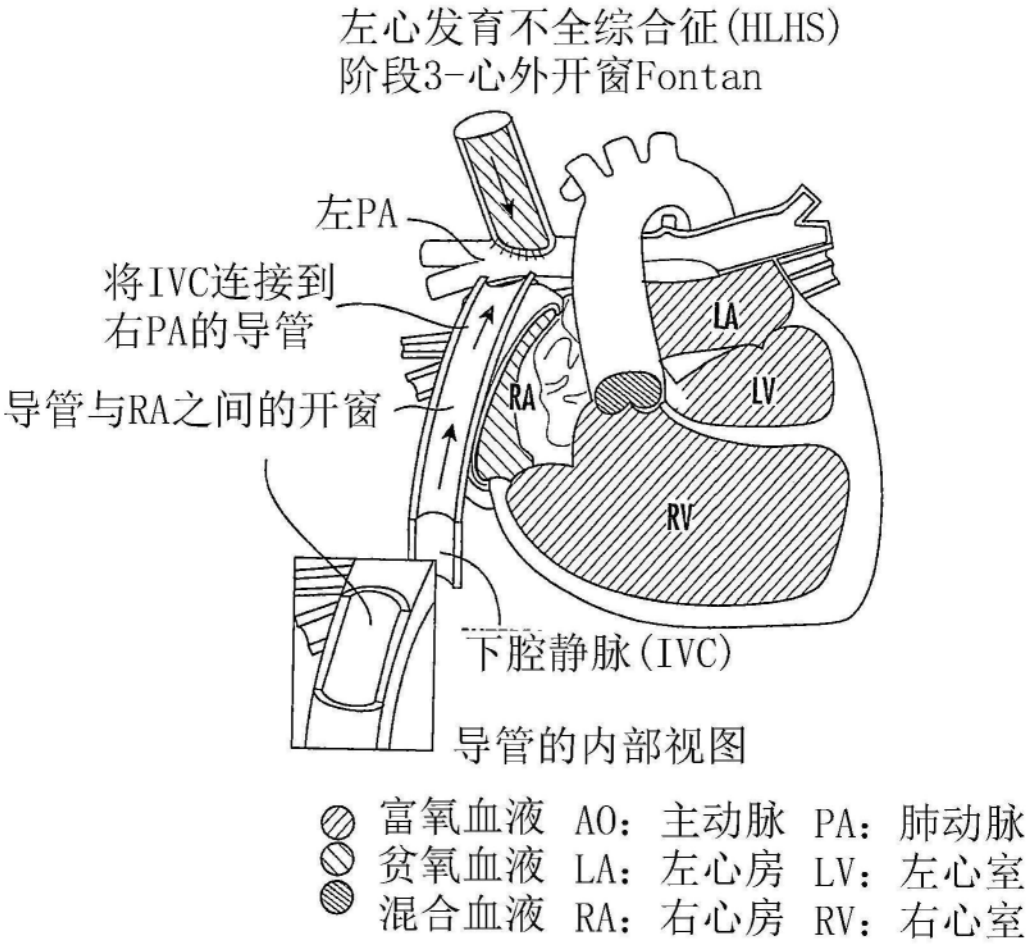
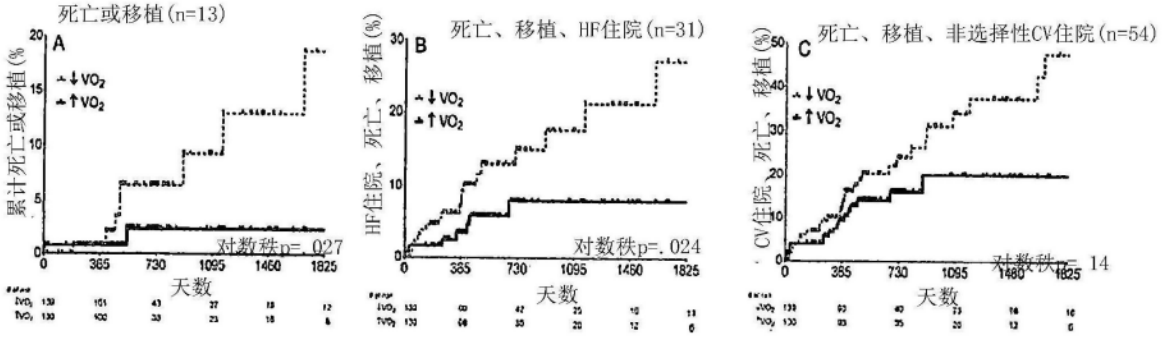


图7



按峰值耗氧量变化分层的主要和次要结果的累积发病率图。对于在随访前两次CPET之间峰值VO2增加(蓝线)或未改变/降低(红线)的患者，在随访期间，主要结果(死亡或心脏移植，A)和2个次要复合结果(B和C)的累积发生率。显示了对数秩p值。每个组每年的风险数字显示在x轴下方，CV，心血管；HF，心力衰竭。

图8

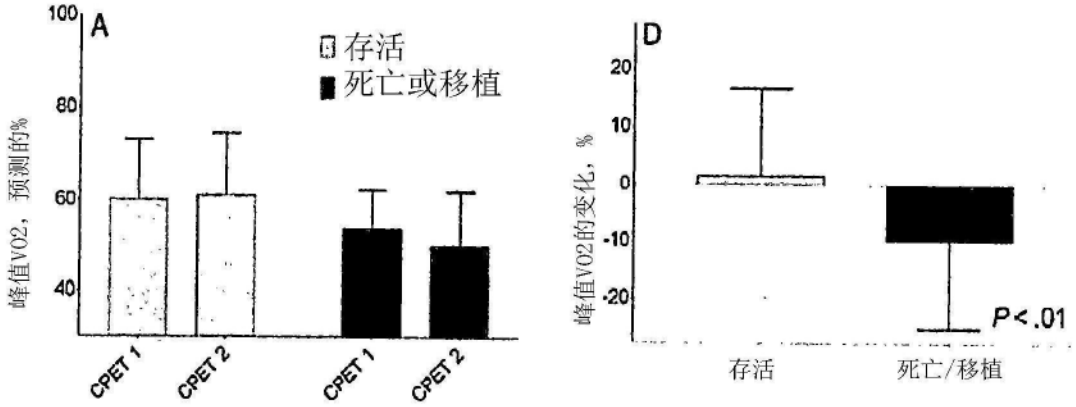

A
存活
死亡或移植
峰值VO2，预测的%
100
80
60
40
CPET 1
CPET 2
CPET 1
CPET 2
D
峰值VO2的变化，%
20
10
0
-10
-20
P<.01
存活
死亡/移植

图9

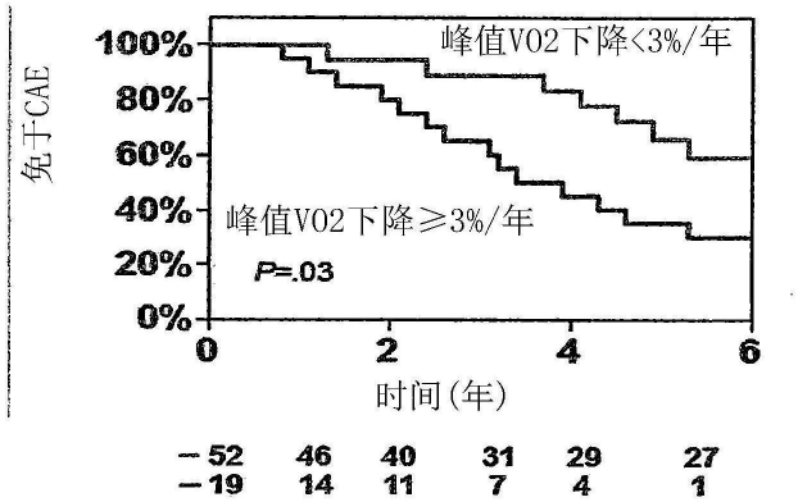

免于CAE
100%
80%
60%
40%
20%
0%
峰值VO2下降<3%/年
峰值VO2下降≥3%/年
P=.03
0
2
4
6
时间(年)
52 46 40 31 29 27
19 14 11 7 4 1

图10

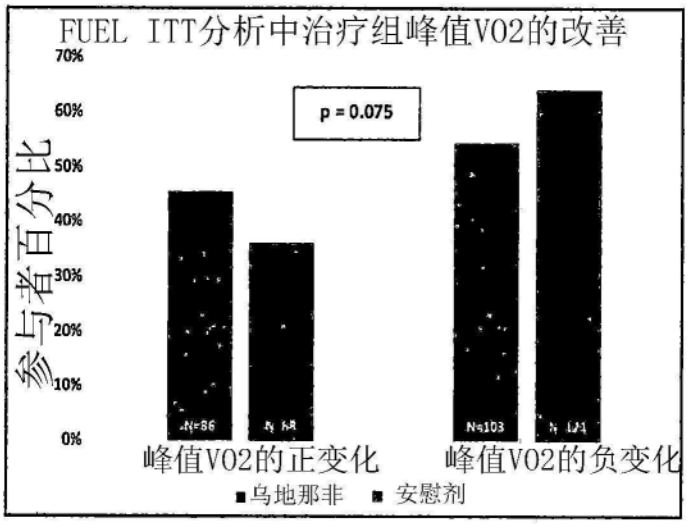

FUEL ITT分析中治疗组峰值VO2的改善
参与者百分比
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
p = 0.075
峰值VO2的正变化
峰值VO2的负变化
乌地那非
安慰剂

图11

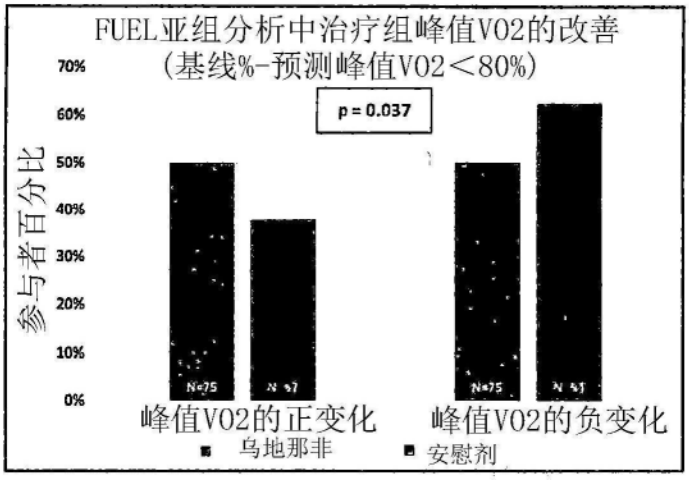

FUEL亚组分析中治疗组峰值VO2的改善
(基线%-预测峰值VO2＜80%)
p = 0.037
参与者百分比
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
N=75
N=75
峰值VO2的正变化
峰值VO2的负变化
乌地那非
安慰剂

图12

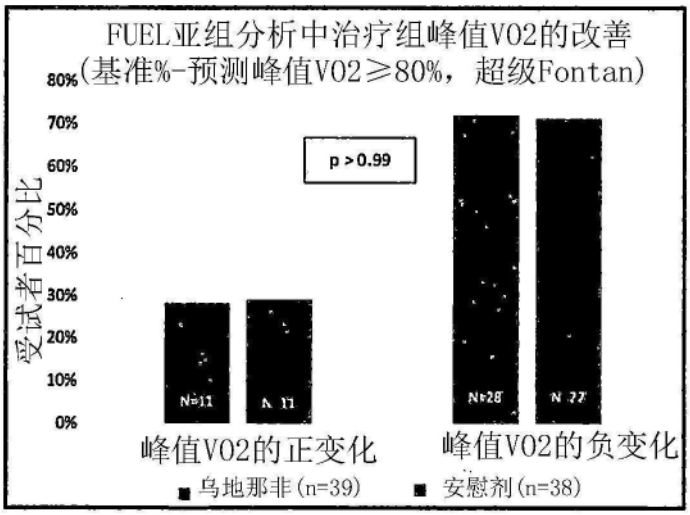

FUEL亚组分析中治疗组峰值VO2的改善
(基准%-预测峰值VO2≥80%，超级Fontan)
p > 0.99
受试者百分比
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
N=11
N=28
峰值VO2的正变化
峰值VO2的负变化
乌地那非(n=39)
安慰剂(n=38)

图13

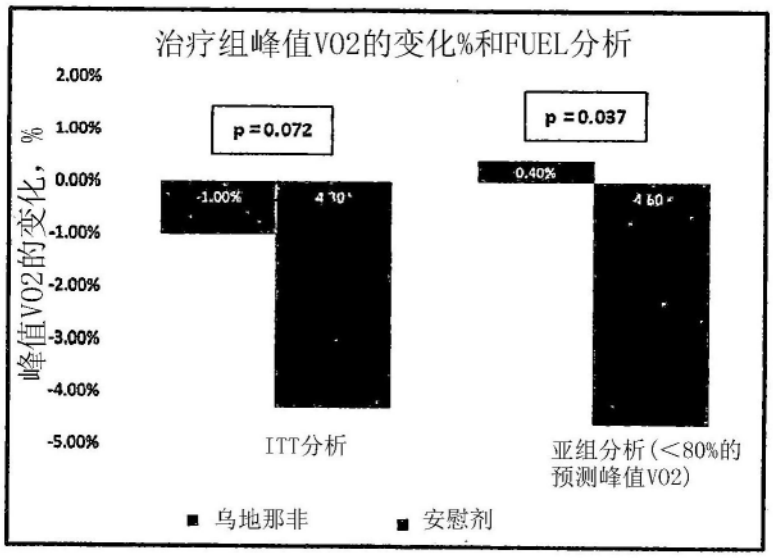

治疗组峰值VO2的变化%和FUEL分析
峰值VO2的变化，%
2.00%
1.00%
0.00%
-1.00%
-2.00%
-3.00%
-4.00%
-5.00%
p = 0.072
p = 0.037
-1.00%
0.40%
ITT分析
亚组分析（<80%的预测峰值VO2）
乌地那非
安慰剂

图14

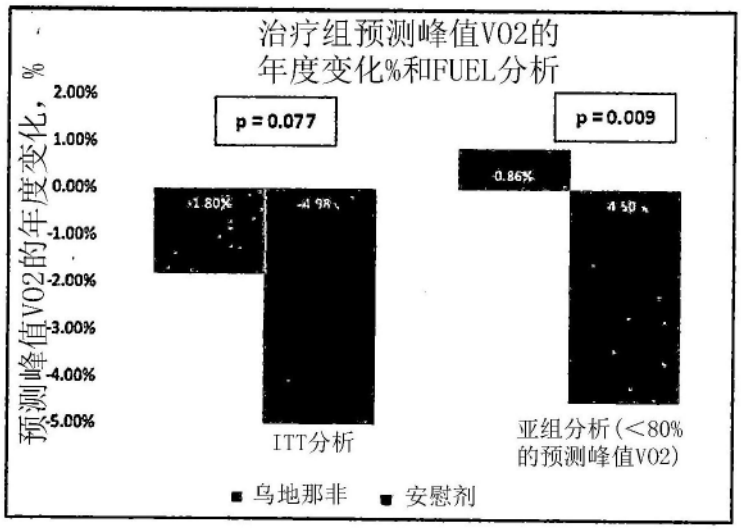

治疗组预测峰值VO2的年度变化%和FUEL分析
预测峰值VO2的年度变化，%
2.00%
1.00%
0.00%
-1.00%
-2.00%
-3.00%
-4.00%
-5.00%
p = 0.077
p = 0.009
-0.86%
ITT分析
亚组分析（<80%的预测峰值VO2）
乌地那非
安慰剂

图15

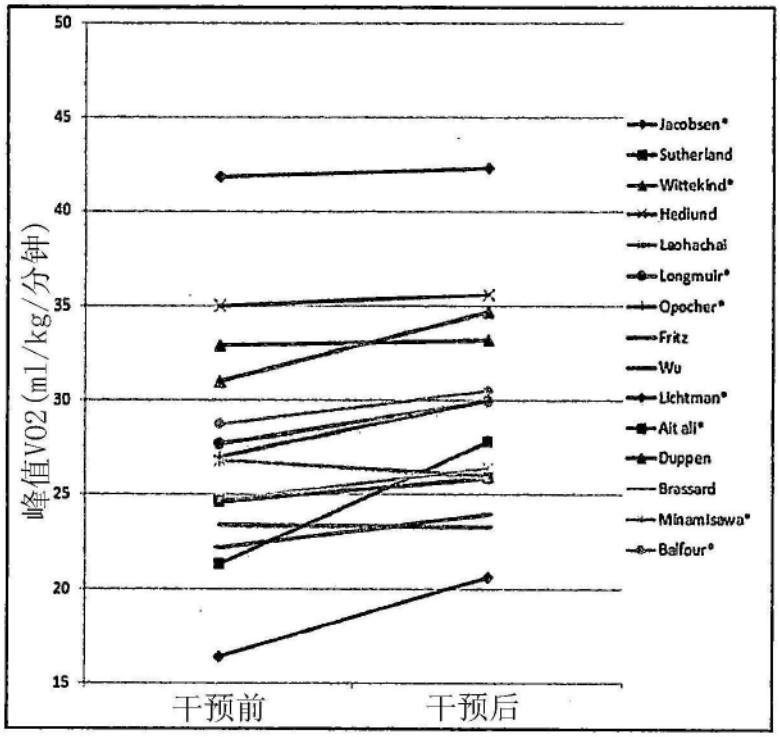

峰值VO2(ml/kg/分钟)
50
45
40
35
30
25
20
15
干预前
干预后
Jacobsen*
Sutherland
Wittekind*
Hedlund
Laohachai
Longmuir*
Opocher*
Fritz
Wu
Lichtman*
Ait ali*
Duppen
Brassard
Minamisawa*
Balfour*

图16

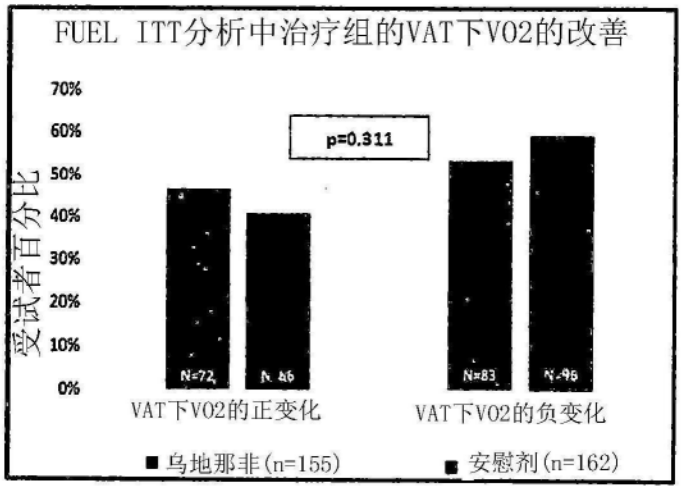

FUEL ITT分析中治疗组的VAT下VO2的改善
受试者百分比
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
p=0.311
N=72
N=83
VAT下VO2的正变化
VAT下VO2的负变化
乌地那非(n=155)
安慰剂(n=162)

图17

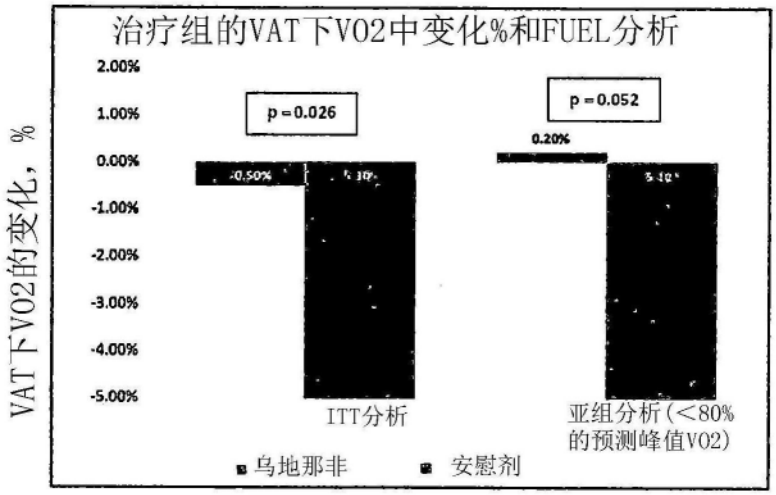

治疗组的VAT下VO2中变化%和FUEL分析
VAT下VO2的变化，%
2.00%
1.00%
0.00%
-1.00%
-2.00%
-3.00%
-4.00%
-5.00%
p=0.026
p=0.052
0.20%
ITT分析
亚组分析(<80%的预测峰值VO2)
乌地那非
安慰剂

图18

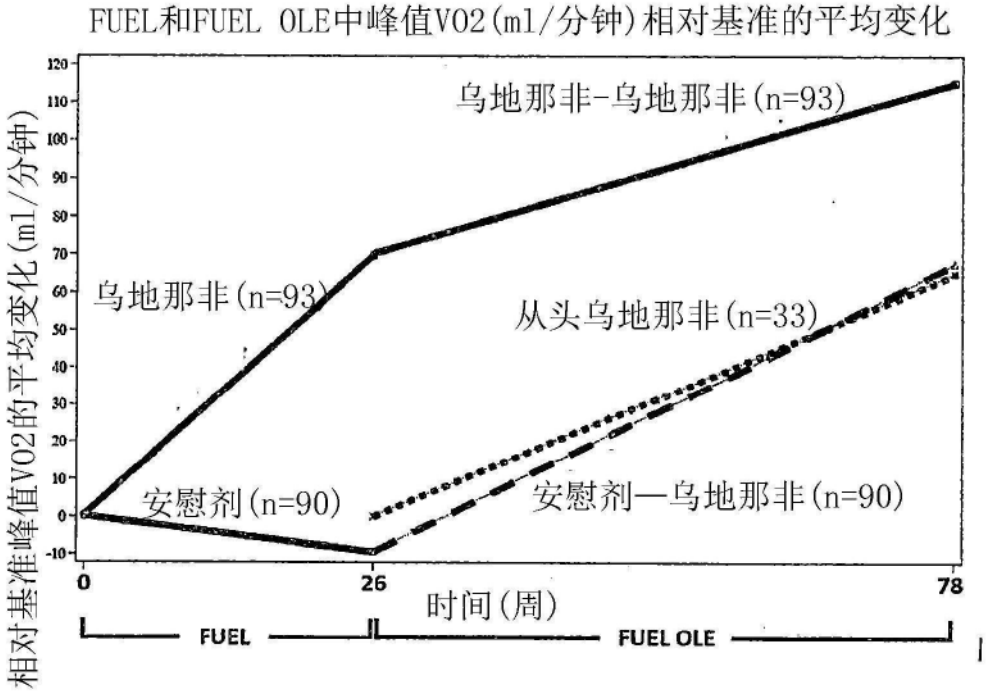

FUEL和FUEL OLE中峰值VO2(ml/分钟)相对基准的平均变化
相对基准峰值VO2的平均变化(ml/分钟)
乌地那非-乌地那非(n=93)
乌地那非(n=93)
从头乌地那非(n=33)
安慰剂(n=90)
安慰剂—乌地那非(n=90)
0
26
78
时间(周)
FUEL
FUEL OLE

图19

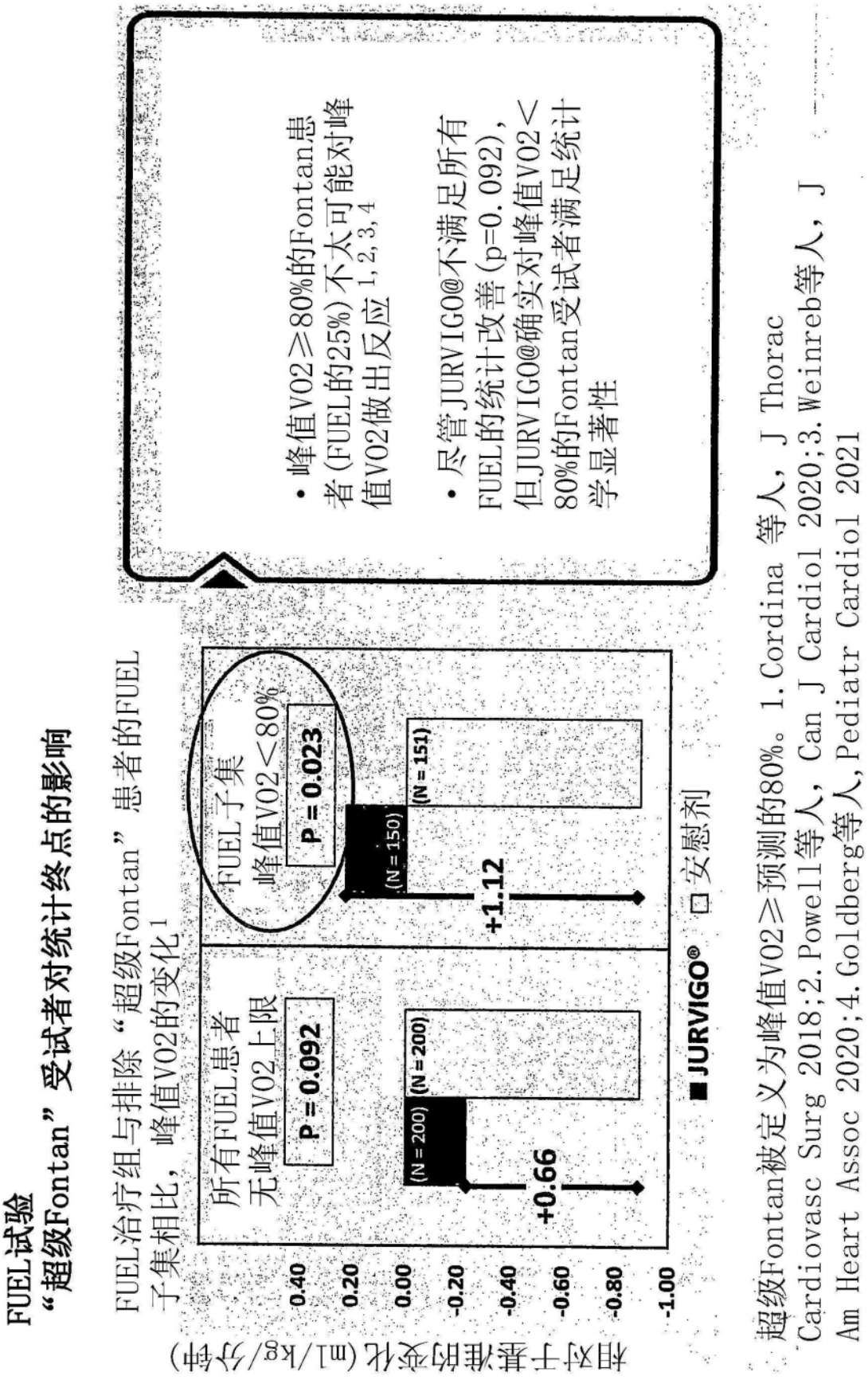

FUEL试验
“超级Fontan”受试者对统计终点的影响
FUEL治疗组与排除“超级Fontan”患者的FUEL子集相比，峰值VO2的变化[1]
相对于基准的变化 (ml/kg/分钟)
0.40
0.20
0.00
-0.20
-0.40
-0.60
-0.80
-1.00
所有FUEL患者
无峰值VO2上限
P = 0.092
(N = 200)
(N = 200)
+0.66
FUEL子集
峰值VO2＜80%
P = 0.023
(N = 150)
(N = 151)
+1.12
JURVIGO®
安慰剂
• 峰值VO2≥80%的Fontan患者(FUEL的25%)不太可能对峰值VO2做出反应[1,2,3,4]
• 尽管JURVIGO@不满足所有FUEL的统计改善(p=0.092)，但JURVIGO@确实对峰值VO2＜80%的Fontan受试者满足统计学显著性
超级Fontan被定义为峰值VO2≥预测的80%。1.Cordina 等人，J Thorac Cardiovasc Surg 2018;2.Powell等人，Can J Cardiol 2020;3.Weinreb等人，J Am Heart Assoc 2020;4.Goldberg等人,Pediatr Cardiol 2021

图20

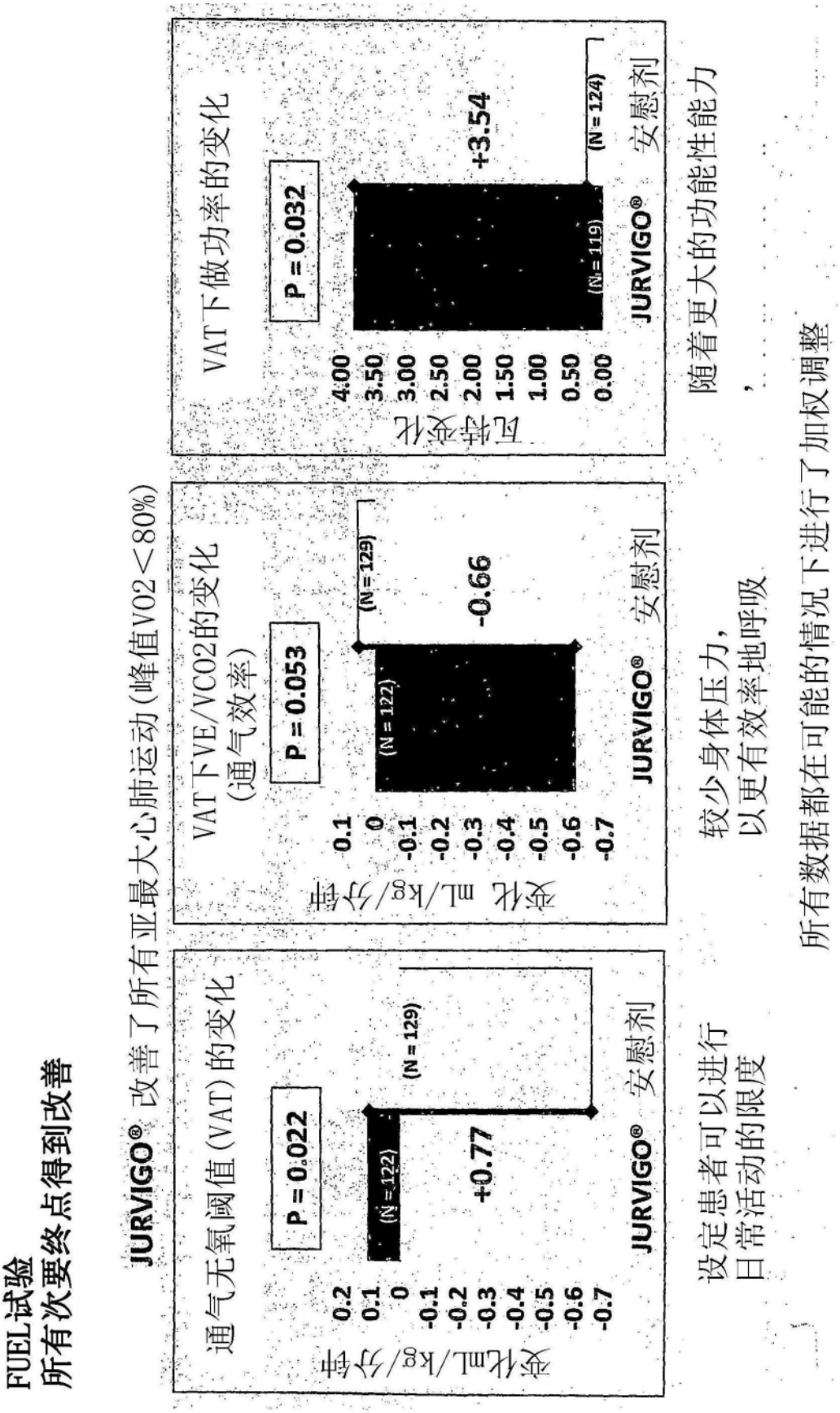

FUEL试验
所有次要终点得到改善
JURVIGO® 改善了所有亚最大心肺运动(峰值VO2＜80%)
通气无氧阈值(VAT)的变化
P = 0.022
(N = 122)
(N = 129)
+0.77
变化mL/kg/分钟
JURVIGO® 安慰剂
VAT下VE/VCO2的变化
(通气效率)
P = 0.053
(N = 122)
(N = 129)
-0.66
变化 mL/kg/分钟
JURVIGO® 安慰剂
VAT下做功率的变化
P = 0.032
(N = 119)
(N = 124)
+3.54
瓦特变化
JURVIGO® 安慰剂
设定患者可以进行
日常活动的限度
较少身体压力，
以更有效率地呼吸
随着更大的功能性能力
所有数据都在可能的情况下进行了加权调整

图21