

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 008 457**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/496**

(2006.01)

**A61P 9/04**

(2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2018 PCT/US2018/040181**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2019 WO19006235**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2018 E 18745732 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024 EP 3645002**

(54) Título: **Métodos de tratamiento de la insuficiencia cardíaca con activadores del sarcómero cardíaco**

(30) Prioridad:

**30.06.2017 US 201762527983 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**24.03.2025**

(73) Titular/es:

**AMGEN INC. (50.00%)  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, California 91320-1799, US y  
CYTOKINETICS, INC. (50.00%)**

(72) Inventor/es:

**HONARPOUR, NARIMON y  
MALIK, FADY**

(74) Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

### Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

**ES 3 008 457 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Métodos de tratamiento de la insuficiencia cardíaca con activadores del sarcómero cardíaco

### 5 FONDO

**[0001]** La insuficiencia cardíaca (HF) es un síndrome clínico definido por un desequilibrio entre la función cardíaca y las demandas metabólicas del organismo. Es una vía final para muchas enfermedades que afectan al corazón (Hilfiker-Kleiner et al, 2006). La HF afecta a más de 26 millones de personas en todo el mundo, y cada año se diagnostica a más de 3,5 millones. Se ha demostrado que la prevalencia aumenta con la edad (López-Sendón, 2011), lo que sugiere que a medida que la población envejece, la incidencia de la HF puede aumentar. En Estados Unidos, más de 5 millones de personas, o casi el 2,0% de la población, padecen HF (Go et al, 2013). En Europa, se calcula que al menos 15 millones de personas padecen HF (Dickstein et al, 2008). La HF suele clasificarse a su vez en fracción de eyeccción "reducida" o "conservada". La tasa de mortalidad anual de los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyeción reducida (HFrEF) en los países occidentales industrializados suele ser del 10% al 25% anual; sin embargo, dependiendo de la gravedad de la HF, esta tasa puede ser tan baja como del 5% anual en pacientes estables de clase I a II de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) hasta del 75% anual en pacientes con enfermedad de clase III a IV de la NYHA (Mozaffarian et al, 2007; Bhatia et al, 2006; Levy et al, 2006; Solomon et al, 2004). La carga de la HF también puede observarse en los datos de ingresos hospitalarios recurrentes. Los datos de Medicare y los datos sobre pacientes con seguros comerciales indican que entre el 12% y el 27% de los pacientes hospitalizados por HF reingresan en los 30 días siguientes a su hospitalización, y la mortalidad por todas las causas alcanza el 12% en el mismo periodo (Jencks et al, 2009; McIlvennan et al, 2014).

**[0002]** La causa más frecuente de la HF es la enfermedad arterial coronaria (CAD); otras etiologías son la cardiopatía hipertensiva, la valvulopatía y las causas idiopáticas (Ambrosy et al, 2014). En un intento de preservar el gasto cardíaco y la perfusión de los órganos, la HF progresiona por etapas con mecanismos compensatorios caracterizados por un aumento del tono simpático, vasoconstricción periférica y activación de diversas vías neurohormonales. Estas propiedades adaptativas proporcionan alivio a corto plazo, pero pueden ser perjudiciales con una activación prolongada o a largo plazo. Los pacientes experimentan disnea, fatiga y retención de líquidos y acaban desarrollando congestión pulmonar y edema periférico. Los objetivos del tratamiento son mejorar los síntomas, prolongar la supervivencia y reducir los reingresos hospitalarios (Yancy et al, 2013; Ponikowski et al, 2016). Aunque se ha demostrado que varias intervenciones farmacológicas y no farmacológicas reducen la tasa de hospitalizaciones por HF y mejoran la mortalidad, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACEi), los betabloqueantes, los antagonistas de la aldosterona, la revascularización coronaria y la estimulación biventricular (Jessup y Brozena, 2003; Krum y Teerlink, 2011), la mortalidad y la morbilidad siguen siendo elevadas, como ya se ha señalado. Además, estos tratamientos disponibles, que actúan sobre los mecanismos compensatorios (p. ej., retención de sodio, constrictión arterial y venosa, activación neuroendocrina y aumento de la frecuencia cardíaca), a menudo no consiguen controlar los síntomas ni restablecer la calidad de vida.

**[0003]** La reducción de la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (LVEF) es un factor central en la HF, pero no existen terapias médicas seguras para mejorar directamente la función cardíaca a nivel del sarcómero cardíaco en pacientes con HF. Los mecanismos compensatorios citados anteriormente se despliegan en un intento de preservar el gasto cardíaco y la perfusión de los órganos en un escenario de contractilidad miocárdica alterada. Los intentos de mejorar la contractilidad cardíaca mediante la estimulación crónica de la vía de los receptores adrenérgicos (p. ej., dobutamina o ibopamina) o inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., milrinona) en pacientes con HF crónica no han tenido éxito (Tacon et al, 2012). Ambos agentes presentan importantes problemas de seguridad debido a su mecanismo de acción. El aumento del calcio intracelular puede mejorar la contractilidad, pero a expensas de un mayor consumo de oxígeno tisular y de arritmias. La adición de milrinona oral a largo plazo a la SoC (norma terapéutica) en pacientes con HFrEF crónica grave ha mostrado un aumento de la mortalidad y la morbilidad (Packer et al, 1991). La ibopamina oral, un agonista de los receptores dopaminérgicos (DA-1 y DA-2) tampoco demostró beneficios clínicos cuando se añadió a la SoC en pacientes ambulatorios con HFrEF (Hampton et al, 1997).

**[0004]** Así pues, sigue existiendo la necesidad de métodos seguros y eficaces para tratar las etiologías de la HF, incluida la HFrEF.

### 55 RESUMEN

**[0005]** Se proporciona en el presente documento un activador del sarcómero cardíaco (CSA) para su uso en un método de tratamiento de un sujeto con insuficiencia cardíaca (HF), en el que el CSA es omecamtiv mecarbil (OM), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el método comprende: (a) administrar al sujeto una dosis inicial del CSA durante un periodo de tiempo inicial, en el que el periodo de tiempo inicial es de al menos aproximadamente 1 semana, o al menos aproximadamente 2 semanas, y la dosis inicial es de 25 mg, administrada al sujeto dos veces al día; y (b) administrar posteriormente al sujeto dos veces al día: (i) aproximadamente 25 mg del CSA, cuando la concentración plasmática del CSA del sujeto medida o determinada durante o al final del periodo de tiempo inicial es mayor o aproximadamente 300 ng/mL, (ii) aproximadamente 37,5 mg del CSA, cuando la concentración plasmática del sujeto del CSA medida o determinada durante o al final del periodo de tiempo inicial es mayor o aproximadamente 200 ng/mL pero menor de 300 ng/mL, o (iii) aproximadamente 50 mg, cuando la concentración plasmática del sujeto del CSA medida o

determinada durante o al final del periodo de tiempo inicial es menor de 200 ng/mL.

**[0006]** También se proporciona en el presente documento omecamtiv mecarbil (OM) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de un sujeto con insuficiencia cardíaca (HF), que comprende (a) administrar al sujeto una serie de dosis iniciales de omecamtiv mecarbil (OM) dos veces al día mediante administración oral durante un periodo de tiempo inicial de aproximadamente 4 semanas, cada dosis inicial es de aproximadamente 25 mg, y (b) administrar al sujeto una serie subsiguiente de dosis de OM dos veces al día por vía oral durante un segundo periodo de tiempo que sigue al periodo de tiempo inicial, en el que cada dosis subsiguiente es: (i) aproximadamente 25 mg, cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 2 semanas a partir del comienzo del periodo inicial es superior o aproximadamente 300 ng/mL, (ii) aproximadamente 37,5 mg, cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 2 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial es superior o aproximadamente 200 ng/mL pero inferior a 300 ng/mL, o (iii) aproximadamente 50 mg, cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 2 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial es inferior a 200 ng/mL, opcionalmente: donde el método comprende además medir la concentración plasmática del sujeto en aproximadamente 2 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial; y/o donde el segundo periodo de tiempo es aproximadamente 4 semanas después del periodo de tiempo inicial.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0007]**

La Figura 1 es una ilustración del diseño del estudio y del esquema de tratamiento del estudio descrito en el Ejemplo 1.

La Figura 2 es una ilustración del perfil del ensayo clínico descrito en el Ejemplo 3.

La figura 3 es un conjunto de gráficos que representan los cambios medios (SE) por mínimos cuadrados desde el inicio hasta las 20 semanas en los criterios de valoración de la eficacia. La Figura 3A es un gráfico del cambio en el tiempo de eyección sistólica. La Figura 3B es un gráfico del cambio en el volumen sistólico. La Figura 3C es un gráfico del cambio en LVESD. La Figura 3D es un gráfico del cambio en LVEDD. La Figura 3E es un gráfico del cambio en la frecuencia cardíaca. La figura 3F es un gráfico de la variación en NT-proBNP. Los valores p corresponden a la comparación con el grupo placebo. LVESD=diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo; LVEDD=diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo; NT-proBNP=péptido natriurético cerebral N-terminal; PK=farmacocinética.

La Figura 4 es un gráfico que representa el cambio desde el valor basal en la concentración máxima de troponina I cardiaca en relación con la concentración máxima de omecamtiv mecarbil en plasma. Cada punto representa a un paciente (n=429). La línea de regresión lineal para el cambio en la concentración máxima de troponina I, calculada como  $(0,000066 \times \text{concentración máxima de omecamtiv mecarbil}) + 0,023$ , muestra una correlación muy pobre con la concentración plasmática máxima de omecamtiv mecarbil ( $r^2=0,017$ ).

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

**Métodos de Tratamiento**

**[0008]** En el presente documento se proporcionan activadores del sarcómero cardíaco (CSA) para su uso en métodos de tratamiento que comprenden la administración de un activador del sarcómero cardíaco (CSA) a una dosis inicial, p. ej., una dosis inicial, durante un periodo de tiempo inicial, y posteriormente la administración del CSA a una dosis que se determina basándose en la concentración plasmática del sujeto durante o al final del periodo de tiempo inicial. Las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico). En realizaciones ejemplares, los métodos de tratamiento de la presente divulgación proporcionan un enfoque para tratar a un sujeto con un CSA. En realizaciones ejemplares, los métodos de tratamiento de la presente divulgación proporcionan un enfoque para individualizar el tratamiento de un sujeto con un CSA. En realizaciones ejemplares, los métodos de tratamiento de la presente divulgación proporcionan una forma segura y mejorada de tratar a los sujetos con insuficiencia cardíaca, p. ej., HFrEF, maximizando la exposición eficaz en cada sujeto individual, evitando al mismo tiempo la sobreexposición al CSA.

**[0009]** En consecuencia, la presente divulgación proporciona un CSA para su uso en métodos de tratamiento de un sujeto con insuficiencia cardíaca. El método comprende (a) administrar al sujeto una dosis inicial de un activador del sarcómero cardíaco (CSA) durante un periodo de tiempo inicial, y (b) administrar posteriormente al sujeto una dosis del CSA basada en la concentración plasmática del CSA en el sujeto durante o al final del periodo de tiempo inicial. La dosis inicial es la dosis mínima efectiva (MED) del CSA. En aspectos ejemplares, el CSA ha alcanzado el estado estacionario en el sujeto al final del periodo de tiempo inicial o en el momento en que se determina la concentración plasmática del CSA. En aspectos ejemplares, el método comprende administrar posteriormente al sujeto una dosis del CSA basada en la concentración plasmática en estado estacionario del CSA del sujeto. La dosis que se administra posteriormente al sujeto es una de tres opciones: la dosis administrada posteriormente es (i) la misma que la dosis inicial, (ii) mayor que la dosis inicial pero inferior a una dosis máxima, o (iii) una dosis máxima. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es superior a una concentración umbral, la dosis administrada posteriormente es la misma que la dosis inicial. A modo de ejemplo, la concentración umbral es aproximadamente de 1,0 a 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración

objetivo. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior al umbral, la dosis administrada posteriormente es superior a la dosis inicial. A modo de ejemplo, la concentración umbral es entre 1,0 veces y 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo.

- 5      [0010] El método de tratamiento de un sujeto con HF comprende (a) administrar al sujeto una dosis inicial de un CSA durante un periodo de tiempo inicial, y (b) posteriormente administrar al sujeto una dosis del CSA basada en la concentración plasmática del CSA del sujeto durante o al final del periodo de tiempo inicial. En aspectos ejemplares, cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es mayor o igual que el mínimo de un intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente es la misma que la dosis inicial. En aspectos ejemplares, cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior al mínimo del intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente es superior a la dosis inicial. En aspectos ejemplares, cuando la concentración plasmática del sujeto es superior o aproximadamente 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente es la misma que la dosis inicial. En aspectos ejemplares, cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior a 1,5 veces el mínimo del intervalo de concentración objetivo pero superior o cercana al mínimo del intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente es superior a la dosis inicial pero inferior a una dosis máxima. En aspectos ejemplares, cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior al mínimo del intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente es la dosis máxima.
- 10     [0011] Se presentan aquí datos que apoyan un CSA para su uso en métodos de tratamiento que comprenden la administración de un CSA a una dosis inicial, p. ej., una dosis previa, una dosis inicial, durante un periodo de tiempo inicial, y posteriormente la administración del CSA a una dosis que se determina basándose en la concentración plasmática del CSA en el sujeto durante o al final del periodo de tiempo inicial. En realizaciones ejemplares, los métodos de tratamiento de la presente divulgación proporcionan una forma segura de tratar a sujetos con insuficiencia cardíaca, p. ej., HFrEF, y evitar la sobreexposición al CSA.
- 15     [0012] En consecuencia, la presente divulgación proporciona un CSA para su uso en métodos de tratamiento de un sujeto con insuficiencia cardíaca. El método comprende (a) administrar al sujeto una dosis inicial de un CSA durante un periodo de tiempo inicial, y (b) posteriormente administrar al sujeto una dosis del CSA basada en la concentración plasmática del CSA del sujeto al final del periodo de tiempo inicial. La dosis inicial es la dosis mínima efectiva (MED) del CSA. En aspectos ejemplares, el CSA ha alcanzado el estado estacionario en el sujeto al final del periodo de tiempo inicial o en el momento en que se determina la concentración plasmática del CSA. La dosis que se administra posteriormente al sujeto es una de tres opciones: la dosis administrada posteriormente es (i) la misma que la dosis inicial, (ii) mayor que la dosis inicial pero inferior a una dosis máxima, o (iii) una dosis máxima. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es superior a una concentración umbral, que en casos ejemplares es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente es la misma que la dosis inicial. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior al umbral, que en casos ejemplares es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente es mayor que la dosis inicial.
- 20     [0013] En aspectos ejemplares, el método de tratamiento de un sujeto con HF comprende (a) administrar al sujeto una dosis inicial de un CSA durante un periodo de tiempo inicial, y (b) posteriormente administrar al sujeto una dosis del CSA basada en la concentración plasmática del CSA del sujeto durante o al final del periodo de tiempo inicial, en el que la dosis inicial es una MED del CSA y el CSA ha alcanzado el estado estacionario en el sujeto al final del periodo de tiempo inicial o en el momento en que se determina la concentración del CSA. Cuando la concentración plasmática del sujeto es superior o cercana a una concentración umbral, la dosis administrada posteriormente es la misma que la dosis inicial. Cuando la concentración plasmática del sujeto es inferior a la concentración umbral, la dosis administrada posteriormente es superior a la dosis inicial. En aspectos ejemplares, la concentración umbral es aproximadamente 1,0 veces a aproximadamente 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo. En aspectos ejemplares, la concentración umbral es aproximadamente 1,0 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo. La dosis administrada posteriormente es (i) la misma que la dosis inicial, cuando la concentración plasmática del sujeto es superior o cercana a una primera concentración umbral, (ii) superior a la dosis inicial pero inferior a una dosis máxima, cuando la concentración plasmática del sujeto es inferior a la primera concentración umbral pero superior o cercana a una segunda concentración umbral, o (iii) una dosis máxima, cuando la concentración plasmática del sujeto es inferior a la segunda concentración umbral. En aspectos ejemplares, la primera concentración umbral es aproximadamente 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo. En aspectos ejemplares, el segundo umbral de concentración es el mínimo de un rango de concentración objetivo.
- 25     [0014] En aspectos ejemplares, cuando la concentración plasmática del sujeto es superior o aproximadamente 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente es la misma que la dosis inicial. En aspectos ejemplares, cuando la concentración plasmática del sujeto es inferior a 1,5 veces el mínimo del intervalo de concentración objetivo pero superior o cercana al mínimo del intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente es superior a la dosis inicial pero inferior a una dosis máxima. En aspectos ejemplares, cuando la concentración plasmática del sujeto es inferior al mínimo del intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente es la dosis máxima.

**[0015]** Los métodos de tratamiento de la presente divulgación son métodos de tratamiento de la insuficiencia cardíaca (HF). La HF se define como la incapacidad del corazón para suministrar un flujo sanguíneo suficiente para satisfacer las necesidades del organismo. La insuficiencia cardíaca puede clasificarse según el sistema de clases de insuficiencia cardíaca de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA), que se resume en la tabla siguiente.

Clase de la NYHA	Síntomas
I	Sin síntomas y sin limitación en la actividad física ordinaria, por ejemplo, dificultad para respirar al caminar, subir escaleras, etc.
II	Síntomas leves (dificultad leve para respirar y/o angina) y ligera limitación durante la actividad ordinaria.
III	Limitación marcada en la actividad debido a los síntomas, incluso durante una actividad inferior a la normal, por ejemplo, caminar distancias cortas (20-100 m). Cómodo solo en reposo.
IV	Limitaciones graves. Experimenta síntomas incluso en reposo. Principalmente pacientes en cama.

**[0016]** La insuficiencia cardíaca puede ser una insuficiencia cardíaca sistólica, que es la insuficiencia cardíaca causada o caracterizada por una disfunción sistólica. En términos sencillos, la disfunción sistólica es una afección en la que se reduce la función de bombeo o contracción del corazón (es decir, la sístole). El ventrículo izquierdo pierde la capacidad de contraerse con normalidad y, por tanto, el corazón no puede bombear con la fuerza suficiente para impulsar suficiente sangre a la circulación. La disfunción sistólica puede caracterizarse por una fracción de eyección disminuida o reducida, p. ej., una fracción de eyección inferior al 45% aproximadamente, y un aumento de la presión y el volumen diastólicos finales ventriculares. De ahí que, en algunos casos, la insuficiencia cardíaca sistólica se denomine insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF). A modo de ejemplo, la disfunción sistólica se caracteriza por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo igual o inferior al 40%. En algunos aspectos, la fuerza de la contracción ventricular está debilitada y es insuficiente para expulsar suficiente sangre durante cada latido, lo que provoca un menor gasto cardíaco, medido por la cantidad de sangre bombeada por minuto. La insuficiencia cardíaca sistólica puede deberse a una cardiopatía isquémica o, alternativamente, a causas cardíacas no isquémicas.

**[0017]** La HFrEF puede ser una enfermedad crónica y a veces se denomina insuficiencia cardíaca crónica (CHF). En aspectos ejemplares, el sujeto ha tenido insuficiencia cardíaca durante 4 semanas o más mientras recibía la norma terapéutica (SOC) para la HF. Alternativamente, la insuficiencia cardíaca puede ser una afección aguda, es decir, puede ser una insuficiencia cardíaca aguda. En aspectos ejemplares, el sujeto ha tenido insuficiencia cardíaca durante menos de 4 semanas mientras recibía la norma terapéutica (SOC) para la HF.

**[0018]** Los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca incluyen disnea (p. ej., ortopnea, disnea paroxística nocturna), tos, asma cardíaca, sibilancias, mareos, confusión, extremidades frías en reposo, congestión pulmonar, congestión venosa crónica, hinchazón de tobillos, edema periférico o anasarca, nicturia, ascitis, heptomegalia, ictericia, coagulopatía, fatiga, intolerancia al ejercicio, distensión venosa yugular, estertores pulmonares, edema periférico, redistribución vascular pulmonar, edema intersticial, derrames pleurales, retención de líquidos, o una combinación de los mismos. Otros signos y síntomas de la HF incluyen mecanismos compensatorios caracterizados por un aumento del tono simpático, vasoconstricción periférica, activación de diversas vías neurohormonales, retención de sodio, constricción arterial y venosa, activación neuroendocrina y aumento de la frecuencia cardíaca.

**[0019]** A efectos del presente documento, los métodos de tratamiento de un sujeto con insuficiencia cardíaca descritos en el presente documento abarcan métodos de tratamiento de sujetos con cualquiera de los tipos de HF descritos en el presente documento, p. ej., HFrEF, CHF. El término "tratar", así como las palabras relacionadas con él, no implican necesariamente un tratamiento del 100% o completo. Por el contrario, existen diversos grados de tratamiento que un experto en la materia reconoce como potencialmente beneficiosos o terapéuticos. A este respecto, los métodos de

tratamiento de un sujeto con HF de la presente divulgación pueden proporcionar cualquier cantidad o cualquier nivel de tratamiento. Además, el tratamiento proporcionado por el método de la presente divulgación puede incluir el tratamiento de una o más afecciones o síntomas o signos de la FH que se está tratando. Asimismo, el tratamiento proporcionado por los métodos de la presente divulgación puede abarcar la ralentización de la progresión de la HF. Por ejemplo, los métodos 5 pueden tratar la HF mediante el aumento de la fracción de eyección, el aumento de la fuerza de la contracción ventricular, el aumento del gasto cardíaco o del flujo sanguíneo en la circulación, y similares.

#### Sujetos

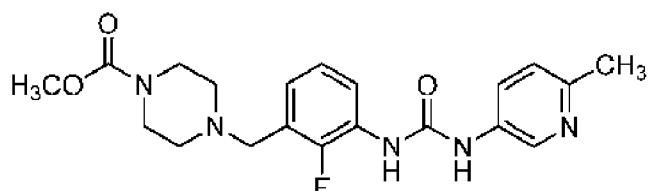
- 10 [0020] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el sujeto es un mamífero, incluidos, entre otros, mamíferos del orden Rodentia, como ratones y hámsters, y mamíferos del orden Logomorpha, como conejos, mamíferos del orden Carnivora, incluidos Felinos (gatos) y Caninos (perros), mamíferos del orden Artiodactyla, incluidos Bovinos (vacas) y Porcinos (cerdos) o del orden Perssodactyla, incluidos Equinos (caballos). En algunos aspectos, los mamíferos son del orden de los Primates, Ceboideos o Simioideos (monos) o del orden de los Antropoideos (humanos y simios). En algunos 15 aspectos, el mamífero es un ser humano.
- [0021] En aspectos ejemplares, el humano es un hombre o una mujer, p. ej., un hombre o una mujer de 18 años o más. En aspectos ejemplares, el sujeto tiene un diagnóstico confirmado de HF, p. ej., insuficiencia cardíaca sistólica, HFrEF, CHF. En aspectos ejemplares, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca crónica o antecedentes de HF crónica. En aspectos 20 ejemplares, el sujeto es uno que requiere tratamiento con HF durante al menos 30 días antes de recibir el tratamiento con un CSA. En aspectos ejemplares, el sujeto es uno que ha sido hospitalizado por HF como motivo principal de hospitalización en el plazo de un año antes de recibir el tratamiento CSA. En aspectos ejemplares, el sujeto tiene una insuficiencia cardíaca de clase II, III o IV de la NYHA. En casos ejemplares, el sujeto tiene una fracción de eyección ventricular izquierda de aproximadamente 35% o menos. En aspectos ejemplares, el sujeto tiene un nivel de péptido natriurético tipo B (BNP) superior o aproximadamente 125 pg/mL o un nivel de NT-proBNP superior o aproximadamente 25 400 pg/mL. En aspectos ejemplares, el sujeto está recibiendo un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina [ARNi] y tiene un nivel de NT-proBNP mayor o aproximadamente 400 pg/mL. En casos ejemplares, el sujeto tiene fibrilación auricular y tiene un nivel de BNP mayor o aproximadamente 375 pg/mL o un nivel de NT-proBNP mayor o aproximadamente 1200 pg/mL. En aspectos ejemplares, el sujeto cumple uno o más o todos los criterios de inclusión 30 descritos aquí en el Ejemplo 2. En aspectos ejemplares, el sujeto cumple uno o más o todos los criterios de exclusión descritos aquí en el Ejemplo 2. En aspectos ejemplares, el sujeto necesita un CSA. En aspectos ejemplares, el sujeto tiene una enfermedad crónica y grave que es sintomática, ha requerido recientemente cuidados agudos (p. ej., una hospitalización reciente o una visita a urgencias) y tiene pruebas de biomarcadores de enfermedad avanzada (p. ej., BNP).
- 35 [0022] En aspectos ejemplares, el humano es un hombre o una mujer menor de 18 años. En aspectos ejemplares, el humano tiene 6 años o más y menos de 18 años.

#### Activadores del Sarcómero Sardíaco

- 40 [0023] Los métodos actualmente divulgados comprenden la administración de un activador del sarcómero cardíaco. El activador del sarcómero cardíaco utilizado según la invención es el omecamtiv mecarbil. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "activador del sarcómero cardíaco" o "CSA" se refiere a un agente que induce la activación de los sarcómeros cardíacos, p. ej., sensibilizando los miofilamentos cardíacos al Ca<sup>2+</sup>, activando la troponina o la tropomiosina, o activando directamente la miosina cardíaca. A modo de ejemplo, el CSA promueve la respuesta del sarcómero al calcio (Ca<sup>2+</sup>). Por ejemplo, los CSA que promueven la capacidad de respuesta del sarcómero al calcio incluyen el levosimendan o el pimobendan. En aspectos ejemplares, el CSA es un fármaco con un efecto añadido sobre los miofilamentos, como, p. ej., SR-33805, un donante de HNO, CXL-1020.
- 50 [0024] En aspectos ejemplares, el CSA reacciona directamente con la miosina y/o estabiliza la conformación de la miosina previa a la carrera de potencia, facilitando la transición al estado ligado a la acción. El CSA es un activador de la miosina cardíaca. En aspectos ejemplares, el CSA se dirige a una o más de las miosinas, actinas, troponinas y tropomiosinas. En aspectos ejemplares, el CSA activa una o más de las miosinas, actinas, troponinas y tropomiosinas.

#### Omeamtiv Mecarbilo (OM)

- 55 [0025] En aspectos ejemplares, los métodos comprenden la administración de omecamtiv mecarbil (OM) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores. La fórmula molecular de la base libre de OM es C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> y la estructura química se muestra a continuación:



**[0026]** Se entiende y describe que la referencia a "omecamtiv mecarbil" u "OM" se refiere y describe cualquier forma de OM, incluida la base libre, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cualquier solvato de cualquiera de los anteriores y mezclas de los mismos en cualquier proporción. En una realización, el OM se administra a un sujeto como base libre. En algunas realizaciones, el OM se administra a un sujeto como una sal de hidrocloruro, como una sal de dihidrocloruro. En algunas realizaciones, el OM se administra a un sujeto en forma de hidrato. En algunas realizaciones, el OM se administra a un sujeto en forma de sal hidratada. En algunas realizaciones, el OM se administra a un sujeto en forma de dihidrocloruro hidratado.

5           **[0027]** OM (también conocida como AMG 423, CK-1827452) es una molécula pequeña novedosa clasificada como activador de la miosina cardíaca que aumenta la contractilidad cardíaca mediante la activación selectiva y directa del dominio enzimático de la cadena pesada de miosina cardíaca, la proteína motora generadora de fuerza del sarcómero cardíaco, sin aumentar el calcio intracelular de los miocitos cardíacos (Teerlink et al, 2011; Malik et al, 2011). El OM aumenta el tiempo de eyeccción sistólica del ventrículo izquierdo (SET) sin modificar la velocidad de contracción (dP/dt) ni aumentar la frecuencia cardíaca. Además, disminuyeron las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, las presiones auriculares izquierdas y la resistencia vascular periférica total, lo que demuestra que la prolongación del SET y el aumento de la función sistólica pueden influir favorablemente en la hemodinámica que provoca los síntomas de HF. Los efectos saludables del OM se lograron sin efectos notables sobre la captación miocárdica de oxígeno, la presión arterial o el flujo sanguíneo coronario (Shen et al, 2010; Malik et al, 2011).

10           **[0028]** El programa clínico completo de omecamtiv mecarbil comprende 10 estudios de fase 1, 4 estudios de fase 2a en sujetos con insuficiencia cardíaca crónica, 1 estudio de fase 2b en sujetos con insuficiencia cardíaca aguda (AHF) y 1 estudio de fase 2 en sujetos con insuficiencia cardíaca crónica estable. En estos estudios, se evaluaron la eficacia, seguridad, tolerabilidad, PK y PD de omecamtiv mecarbil con infusions intravenosas (IV) de hasta 72 horas y dosis orales de hasta 20 semanas.

15           **[0029]** Hasta la fecha, 1097 sujetos han recibido al menos 1 dosis de tratamiento con omecamtiv mecarbil en 16 estudios. Esto incluye 278 voluntarios sanos en estudios de fase 1, 147 sujetos con HF en estudios de fase 2a, 303 sujetos con AHF en el estudio de fase 2b (formulación IV) y 369 sujetos con HF crónica en el estudio de fase 2b (formulación de liberación modificada [MR]).

20           **[0030]** Hay 2 estudios clínicos en curso: Un estudio de fase 2b, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la seguridad, la PK y la eficacia de omecamtiv mecarbil en sujetos japoneses con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyeción reducida (HF<sub>r</sub>EF) y un estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de omecamtiv mecarbil sobre la mortalidad y la morbilidad en sujetos con HF<sub>r</sub>EF.

25           **[0031]** El estudio de fase 2b recientemente finalizado en sujetos con HF crónica (COSMIC-HF) es el conjunto de datos clínicos más completo y relevante para respaldar el estudio de resultados de fase 3. COSMIC-HF se diseñó para evaluar formulaciones MR de omecamtiv mecarbil en sujetos con HF<sub>r</sub>EF crónica y se llevó a cabo en 2 fases: 1) la fase de escalada de dosis se diseñó para elegir una formulación oral MR y una dosis de omecamtiv mecarbil para su posterior evaluación en la fase de expansión subsiguiente; 2) la fase de expansión, durante la cual se evaluaron la PK, la PD, la seguridad y la tolerabilidad de la formulación MR y la dosis seleccionadas en sujetos con HF crónica y disfunción sistólica ventricular izquierda durante un periodo de tratamiento de 20 semanas.

30           **[0032]** Los estudios clínicos sobre OM se describen, p. ej., en Teerlink et al, 2011; y Cleland et al, 2011.

#### Dosages

35           **[0033]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "dosis" se refiere a una cantidad medida de un agente terapéutico que debe tomarse de una vez. A efectos de la presente divulgación, la cantidad o dosis de CSA administrada al sujeto debe ser suficiente para producir, p. ej., una respuesta terapéutica en el sujeto o animal durante un periodo de tiempo razonable. p. ej., la dosis del CSA debe ser suficiente para tratar la HF como se describe en el presente documento en un periodo de aproximadamente 1 a 4 minutos, 1 a 4 horas o 1 a 4 semanas o más, p. ej., 5 a 20 semanas o más, desde el momento de la administración. En ciertas realizaciones, el periodo de tiempo podría ser incluso mayor. La dosis puede determinarse en función de la eficacia del CSA concreta y del estado del animal (p. ej., humano), así como del peso corporal del animal (p. ej., humano) a tratar.

40           **[0034]** Muchos ensayos para determinar una dosis administrada son conocidos en la materia. A efectos del presente documento, podría utilizarse un ensayo que comprenda la comparación del grado en que se trata la HF tras la administración de una dosis dada del CSA a un mamífero entre un conjunto de mamíferos, cada conjunto de los cuales recibe una dosis diferente del CSA, para determinar una dosis inicial que debe administrarse a un mamífero. El grado en que se trata la HF tras la administración de una dosis determinada puede representarse, por ejemplo, por el grado en que aumenta la fracción de eyeción mediante la acción del CSA en un modelo de ratón de HF<sub>r</sub>EF. Los métodos para medir la fracción de eyeción son conocidos en la técnica. Véanse los ejemplos aquí expuestos.

45           **[0035]** La dosis también puede determinarse en función de la existencia, la naturaleza y el alcance de cualquier efecto

secundario adverso que pueda acompañar a la administración de un CSA concreto. Normalmente, el médico que atiende al paciente decidirá la dosis con la que tratará a cada paciente en particular, teniendo en cuenta diversos factores, como la edad, el peso corporal, el estado general de salud, la dieta, el sexo, los agentes terapéuticos que se van a administrar, la vía de administración, los datos clínicos existentes, el etiquetado del producto y la gravedad de la afección tratada.

5

#### *Dosis iniciales y plazos iniciales*

[0036] En los métodos de la presente divulgación, se administra una dosis inicial del CSA al sujeto. La dosis inicial es la dosis mínima efectiva (MED) del CSA. Tal como se utiliza en el presente documento, la "dosis mínima eficaz" o "MED" es la dosis más baja del CSA que proporciona un cambio medible en la función cardíaca, p. ej., según se determina en una población de sujetos, que también es estadísticamente significativamente superior a la respuesta proporcionada por un placebo. En aspectos ejemplares, la MED es el mínimo de la ventana terapéutica del CSA. La ventana terapéutica, también conocida como ventana farmacéutica, de un fármaco es el intervalo de dosis del fármaco que puede tratar eficazmente la enfermedad sin tener efectos tóxicos. En aspectos ejemplares, la dosis inicial es la dosis más baja en la que la evidencia de eficacia es detectable. En aspectos ejemplares, la MED se determina en un ensayo clínico con sujetos humanos y la MED es la dosis más baja en la que la evidencia de eficacia es detectable en más del 50% de los sujetos que participan en el ensayo clínico. En aspectos ejemplares, la MED se determina en un ensayo clínico con sujetos humanos y la MED es la dosis más baja en la que la evidencia de eficacia es detectable en más de aproximadamente el 60%, más de aproximadamente el 70%, más de aproximadamente el 80%, más de aproximadamente el 90% o más de aproximadamente el 95% de los sujetos que participan en el ensayo clínico.

[0037] La dosis inicial del CSA se administra al sujeto durante un periodo de tiempo inicial. La dosis inicial del CSA se administra repetidamente al sujeto durante el periodo de tiempo inicial. La dosis inicial del CSA se administra repetidamente al sujeto durante el periodo de tiempo inicial y cada dosis inicial es la misma cantidad del CSA. En aspectos ejemplares, el CSA ha alcanzado un estado estacionario en el sujeto al final del periodo de tiempo inicial o en un momento anterior que se encuentra durante el periodo de tiempo inicial. Por "estado estacionario" se entiende el caso en el que la ingesta global del fármaco está en equilibrio dinámico con su eliminación. En aspectos ejemplares, el periodo de tiempo inicial es de aproximadamente 1 semana. En aspectos ejemplares, el periodo de tiempo inicial es superior a 1 semana, p. ej., 1,5 semanas, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas o 1 mes. En aspectos ejemplares, el periodo de tiempo inicial es superior a 1 mes, p. ej., aproximadamente 1,5 meses, aproximadamente 2 meses, o aproximadamente 3 meses, o más. El periodo inicial es de al menos 1 semana o al menos 2 semanas. En aspectos ejemplares, el periodo de tiempo inicial es de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 3 semanas o aproximadamente 2 semanas.

[0038] La dosis inicial es de aproximadamente 25 mg. La dosis inicial se toma dos veces al día. En aspectos ejemplares, la dosis inicial se administra al sujeto por vía oral.

[0039] En aspectos ejemplares, el método comprende administrar al sujeto una dosis inicial de 25 mg de OM por vía oral. El método comprende administrar al sujeto una dosis inicial de 25 mg OM dos veces al día. En casos ejemplares, el periodo de tiempo inicial es de al menos unas 2 semanas. En aspectos ejemplares, el método comprende administrar al sujeto aproximadamente 25 mg de OM dos veces al día por vía oral durante al menos unas 2 semanas.

#### *Dosis posteriores*

[0040] En los métodos de la presente divulgación, se administra una dosis del CSA al sujeto con posterioridad al periodo de tiempo inicial, dosis que se basa en la concentración plasmática del CSA del sujeto durante o al final del periodo de tiempo inicial. En aspectos ejemplares, la dosis administrada con posterioridad al periodo de tiempo inicial depende de la concentración plasmática del CSA y de dónde se sitúa en relación con un intervalo de concentración objetivo para el CSA. En el presente documento, el término "intervalo de concentración diana" es sinónimo de "intervalo terapéutico" al que se hace referencia en Korean J Intern Med 24(1): 1-10 (2009) y se refiere al intervalo de concentraciones plasmáticas de un fármaco dentro del cual cabe esperar una respuesta terapéutica.

[0041] La dosis que se administra posteriormente al sujeto es una de tres opciones: la dosis administrada posteriormente es (i) aproximadamente la misma que la dosis inicial, (ii) mayor que la dosis inicial pero menor que una dosis máxima, o (iii) una dosis máxima. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es superior a una concentración umbral, la dosis administrada posteriormente es la misma que la dosis inicial. En casos ejemplares, la concentración umbral es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 (p. ej., aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5) veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo. Cuando la concentración plasmática del sujeto es inferior al umbral, la dosis administrada posteriormente es superior a la dosis inicial.

60

[0042] En aspectos ejemplares, la dosis máxima es el máximo de la ventana terapéutica del CSA. La ventana terapéutica, también conocida como ventana farmacéutica, de un medicamento es el intervalo de dosis del fármaco que puede tratar eficazmente la enfermedad sin tener efectos tóxicos. En aspectos ejemplares, la dosis máxima es la dosis máxima tolerada (MTD). En aspectos ejemplares, la dosis máxima es la MTD determinada en un ensayo clínico con seres humanos y la MTD es la dosis máxima tolerada por más del 50% de los sujetos participantes en el ensayo clínico. En aspectos ejemplares, la dosis máxima es la MTD determinada en un ensayo clínico con seres humanos y la MTD es la dosis máxima

tolerada por más de aproximadamente el 60%, más de aproximadamente el 70%, más de aproximadamente el 80%, más de aproximadamente el 90% o más de aproximadamente el 95% de los sujetos que participan en el ensayo clínico.

5       **[0043]** Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es superior o cercana a una concentración umbral, la dosis administrada posteriormente es la misma que la dosis inicial. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior a la concentración umbral, la dosis administrada posteriormente es superior a la dosis inicial. En aspectos ejemplares, la concentración umbral es aproximadamente 1,0 veces a aproximadamente 1,5 (p. ej., aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5) veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo. En aspectos ejemplares, la concentración umbral es el mínimo de un rango de concentración objetivo. En aspectos ejemplares, cuando la concentración plasmática del sujeto del CSA es mayor que o aproximadamente el mínimo de un intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente es aproximadamente la misma que la dosis inicial, y cuando la concentración plasmática del sujeto del CSA es menor que el mínimo del intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente es mayor que la dosis inicial.

10      **[0044]** La dosis de CSA administrada posteriormente se basa en la concentración plasmática de CSA del sujeto en relación con un primer umbral y un segundo umbral. En aspectos ejemplares, la primera concentración umbral es aproximadamente 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo y la segunda concentración umbral es el mínimo de un intervalo de concentración objetivo. La dosis administrada posteriormente es (i) la misma que la dosis inicial, cuando la concentración plasmática del sujeto del CSA es superior o cercana a una primera concentración umbral, (ii) superior a la dosis inicial pero inferior a una dosis máxima, cuando la concentración plasmática del sujeto del CSA es inferior a la primera concentración umbral pero superior o cercana a una segunda concentración umbral, o (iii) una dosis máxima, cuando la concentración plasmática del sujeto del CSA es inferior a la segunda concentración umbral.

15      **[0045]** En aspectos ejemplares, el mínimo del intervalo de concentración objetivo es 200 ng/mL, de tal manera que, cuando la concentración plasmática del sujeto del CSA es mayor o aproximadamente 300 ng/mL, la dosis administrada posteriormente es la misma que la dosis inicial. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior a 300 ng/mL pero superior o aproximadamente a 200 ng/mL, la dosis administrada posteriormente es superior a la dosis inicial pero inferior a una dosis máxima. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior a 200 ng/mL, la dosis administrada posteriormente es la dosis máxima. La dosis máxima es aproximadamente el doble de la dosis inicial y la dosis superior a la dosis inicial pero inferior a la dosis máxima es 1,5 veces la dosis inicial. La dosis máxima es de aproximadamente 50 mg. La dosis superior a la dosis inicial pero inferior a la dosis máxima es de aproximadamente 37,5 mg.

20      **[0046]** En aspectos ejemplares, la dosis administrada después del período inicial es (a) aproximadamente 50 mg, cuando la concentración plasmática del CSA durante o al final del período es menor que el mínimo de un intervalo de concentración objetivo, (b) aproximadamente 37,5 mg, cuando la concentración plasmática del CSA durante o al final del período es mayor que o aproximadamente el mínimo de un intervalo de concentración objetivo pero menor que aproximadamente 15 veces el mínimo del intervalo de concentración objetivo, o (c) aproximadamente la misma dosis que la inicial, cuando la concentración plasmática del CSA durante o al final del período de tiempo es, por ejemplo, mayor o aproximadamente ~1,5 veces el mínimo de la concentración objetivo. En aspectos ejemplares, la dosis subsiguiente es de aproximadamente 50 mg, cuando la concentración plasmática del CSA durante o al final del período de tiempo es inferior al mínimo de un intervalo de concentración objetivo. En aspectos ejemplares, cuando la concentración plasmática del CSA durante o al final del período de tiempo es mayor o igual que el mínimo de un intervalo de concentración objetivo pero menor que 1,5 veces el mínimo del intervalo de concentración objetivo, la dosis posterior es de aproximadamente 37,5 mg.

25      **[0047]** En aspectos ejemplares, el rango de concentración objetivo del CSA es de aproximadamente 200 ng/mL a aproximadamente 1200 ng/mL, opcionalmente, de aproximadamente 200 ng/mL a aproximadamente 1000 ng/mL. En aspectos ejemplares, el rango de concentración objetivo es de aproximadamente 200 ng/mL a aproximadamente 1000 ng/mL. La dosis subsiguiente es de aproximadamente 25 mg, cuando la concentración plasmática del CSA es mayor o aproximadamente 300 ng/mL, la dosis subsiguiente es de aproximadamente 50 mg, cuando la concentración plasmática del CSA es menor que aproximadamente 200 ng/mL, y la dosis subsiguiente es de 37,5 mg, cuando la concentración plasmática del CSA es mayor o aproximadamente 200 ng/mL pero menor que 300 ng/mL. En aspectos ejemplares, el OM se administra por vía oral.

30      **[0048]** En realizaciones ejemplares, el método de tratamiento comprende administrar sólo una dosis inicial y/o sólo una dosis subsiguiente. En realizaciones alternativas, el método comprende la administración de más de una dosis inicial y/o más de una dosis posterior. El método comprende administrar repetidamente la dosis inicial durante el período de tiempo inicial y cada dosis inicial es la misma cantidad. El método comprende administrar al sujeto la dosis inicial dos veces al día durante el período de tiempo inicial, opcionalmente, al menos o aproximadamente 2 semanas. El método comprende administrar repetidamente la dosis subsiguiente después del período de tiempo inicial y cada dosis subsiguiente es la misma cantidad, siempre que la dosis subsiguiente se base en la concentración plasmática del CSA del sujeto durante o al final del período de tiempo inicial. En aspectos ejemplares, la dosis del CSA se administra repetidamente al sujeto después del período de tiempo inicial durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas, al menos 7 semanas, al menos 8 semanas, o más tiempo. El

método comprende administrar al sujeto la dosis subsiguiente dos veces al día. La frecuencia con la que se administran las dosis iniciales durante el periodo de tiempo inicial es la misma frecuencia con la que se administran las dosis posteriores tras el periodo de tiempo inicial. En aspectos ejemplares, la dosis subsiguiente se administra dos veces al día durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas, al menos 7 semanas, al menos 8 semanas, o más tiempo. En aspectos ejemplares, la dosis posterior se administra por vía oral.

[0049] En aspectos ejemplares, se administran dosis subsiguientes de OM al sujeto dos veces al día por vía oral, donde cada dosis subsiguiente es de aproximadamente 50 mg, cuando la concentración plasmática de OM es menor que 100 ng/mL, cada dosis subsiguiente es de aproximadamente 37,5 mg, cuando la concentración plasmática de OM es mayor o igual que aproximadamente 200 ng/mL pero menor que 300 ng/mL, y cada dosis subsiguiente es de aproximadamente 25 mg, cuando la concentración plasmática de OM es mayor o aproximadamente 300 ng/mL y menor que 1000 ng/mL.

#### 15 *Formulaciones, Vías de Administración y Régimen*

[0050] En aspectos ejemplares, el CSA está presente en una composición farmacéutica a un nivel de pureza adecuado para su administración a un paciente. En algunas realizaciones, el CSA tiene un nivel de pureza de al menos aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, 20 aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%, y un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica en algunos aspectos comprende el CSA en una concentración de al menos A, donde A es de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, 25 aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg o superior. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el CSA en una concentración de como máximo B, en la que B es de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 50 mg o 25 mg. En algunas realizaciones, las composiciones pueden contener un CSA en un rango de concentración de A a B mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100,0 mg. En aspectos ejemplares, la composición farmacéutica comprende el CSA en una concentración de 25 mg, 37,5 o 50 mg.

30 [0051] Dependiendo de la vía de administración, el CSA particular destinado al uso, así como otros factores, la composición farmacéutica puede comprender ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales, incluyendo, por ejemplo, agentes acidificantes, aditivos, adsorbentes, propulsores de aerosoles, agentes de desplazamiento de aire, agentes alcalinizantes, agentes antiaglomerantes, anticoagulantes, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, 35 antisépticos, bases, aglutinantes, agentes amortiguadores, agentes quelantes, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, desecantes, detergentes, diluyentes, desinfectantes, desintegrantes, agentes dispersantes, agentes potenciadores de la disolución, colorantes, emolientes, agentes emulsionantes, estabilizadores de emulsión, cargas, agentes formadores de película, potenciadores del sabor, agentes aromatizantes, potenciadores de flujo, agentes gelificantes, agentes granulantes, humectantes, lubricantes, mucoadhesivos, bases para ungüentos, pomadas, vehículos oleaginosos, bases orgánicas, bases para pastillas, pigmentos, plastificantes, agentes abrillantadores, conservantes, agentes secuestrantes, penetrantes cutáneos, agentes solubilizantes, disolventes, agentes estabilizantes, bases para suppositorios, CSA de superficie, tensioactivos, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes terapéuticos, agentes espesantes, agentes de tonicidad, agentes de toxicidad, agentes que aumentan la viscosidad, agentes absorbentes de agua, cosolventes miscibles en agua, suavizantes de agua o agentes humectantes.

45 [0052] Por consiguiente, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende uno cualquiera o una combinación de los siguientes componentes: acacia, acesulfamo potásico, citrato de acetilbutilo, citrato de acetiltrietilo, agar, albúmina, alcohol, alcohol deshidratado, alcohol desnaturizado, alcohol diluido, ácido aleurítico, ácido algínico, poliésteres alifáticos, alúmina, hidróxido de aluminio, estearato de aluminio, amilopectina, α-amilosa, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, aspartamo, agua bacteriostática para inyección, bentonita, magma de bentonita, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol benzílico, benzoato de bencilo, bronopol, butilhidroxianisol, 50 butilhidroxitolueno, butilparabeno, butilparabeno sódico, alginato cálcico, ascorbato cálcico, carbonato cálcico, ciclamato cálcico, fosfato cálcico dibásico anhídrico, fosfato cálcico dibásico deshidratado, fosfato cálcico tribásico, propionato cálcico, silicato cálcico, sorbato cálcico, estearato cálcico, sulfato cálcico, hemihidrato de sulfato cálcico, aceite de canola, carbómero, dióxido de carbono, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, □-caroteno, carragenano, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, cera emulsionante catiónica, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa microcristalina silicificada, carboximetilcelulosa sódica, 55 alcohol cetoestearílico, cetrimida, alcohol cetílico, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, colesterol, acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina, clorodifluoroetano (HCFC), clorodifluorometano, clorofluorocarbonos (CFC)clorofenoxietanol, cloroxilenol, sólidos de jarabe de maíz, ácido cítrico anhídrico, ácido cítrico monohidratado, manteca de cacao, colorantes, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, cresol, m-cresol, o-cresol, p-cresol, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido ciclámico, ciclodextrinas, dextratos, dextrina, dextrosa, dextrosa anhidra, diazolidinil urea, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, dietanolamina, ftalato de dietilo, difluoroetano (HFC), dimetil-β-ciclodextrina, compuestos de tipo ciclodextrina como Captisol®, éter dimetílico, ftalato dimetílico, edentato dipotásico, edentato disódico, hidrogenofosfato disódico, docusato cálcico, docusato potásico, docusato sódico, galato de dodecilo, bromuro de dodeciltrimetilamonio, edentato cálcico disódico, ácido edtico, eglumina, alcohol etílico, etilcelulosa,

galato de etilo, laurato de etilo, etil maltol, etil oleato, etilparabeno, etilparabeno potásico, etil vainillina, fructosa, fructosa líquida, fructosa molida, fructosa sin pirógenos, fructosa en polvo, ácido fumárico, gelatina, glucosa, glucosa líquida, mezclas de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, glicerina, behenato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo autoemulsionable, palmitoestearato de glicerilo, glicina, glicoles, glicofurol, goma guar, heptafluoropropano (HFC), bromuro de hexadecilttrimetilamonio, jarabe de alta fructosa, albúmina de suero humano, hidrocarburos (HC), ácido clorhídrico diluido, aceite vegetal hidrogenado, tipo II, hidroxietilcelulosa, 2-hidroxietil-β-ciclodextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina, hidroxipropilmetylcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, imidurea, índigo carmín, intercambiadores iónicos, óxidos de hierro, alcohol isopropílico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, solución salina isotónica, caolín, ácido láctico, lactitol, lactosa, lanolina, alcoholes de lanolina, lanolina anhidra, lecitina, silicato de aluminio y magnesio, carbonato de magnesio, carbonato de magnesio normal, carbonato de magnesio anhidro, carbonato de magnesio hidróxido, hidróxido de magnesio, laurilsulfato de magnesio, óxido de magnesio, silicato de magnesio, estearato de magnesio, trisilicato de magnesio, trisilicato de magnesio anhidro, ácido málico, malta, maltitol, solución de maltitol, maltodextrina, maltol, maltosa, manitol, triglicéridos de cadena media, meglumina, mentol, metilcelulosa, metacrilato de metilo, oleato de metilo, metilparabeno, metilparabeno potásico, metilparabeno sódico, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, aceite mineral, aceite mineral ligero, aceite mineral y alcoholes de lanolina, aceite, aceite de oliva, monoetanolamina, montmorillonita, galato de octilo, ácido oleico, ácido palmítico, parafina, aceite de cacahuete, vaselina, vaselina y alcoholes de lanolina, esmalte farmacéutico, fenol, fenol licuado, fenoxietanol, fenoxipropanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, polacrilina, polacrilina potásica, poloxámero, polidextrosa, polietilenglicol, óxido de polietileno, poliacrilatos, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polimetacrilatos, éteres alquílicos de polioxietileno, derivados polioxietilénicos del aceite de ricino, ésteres polioxietilénicos de ácidos grasos de sorbitol, estearatos polioxietilénicos, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, alginato potásico, benzoato potásico, bicarbonato potásico, bisulfito potásico, cloruro potásico, citrato postásico, citrato potásico anhidro, fosfato ácido potásico, metabisulfito de potasio, fosfato monobásico de potasio, propionato de potasio, sorbato de potasio, povidona, propanol, ácido propiónico, carbonato de propileno, propilenglicol, alginato de propilenglicol, galato de propilo, propilparabeno, propilparabeno potásico, propilparabeno sódico, sulfato de protamina, aceite de colza, solución de Ringers solution, sacarina, sacarina amónica, sacarina cálcica, sacarina sódica, aceite de cártamo, saponita, proteínas de suero, aceite de sésamo, sílice coloidal, dióxido de silicio coloidal, alginato sódico, ascorbato sódico, benzoato sódico, bicarbonato sódico, bisulfito sódico, cloruro sódico, citrato sódico anhidro, citrato sódico deshidratado, cloruro sódico, ciclamato sódico, edentato sódico, dodecil sulfato sódico, lauril sulfato sódico, metabisulfito sódico, fosfato sódico, dibásico, fosfato sódico, monobásico, fosfato sódico, tribásico, propionato sódico anhidro, propionato sódico, sorbato sódico, almidón glicolato sódico, estearil fumarato sódico, sulfito sódico, ácido sórbico, ésteres de sorbitán (ésteres grasos de sorbitán), sorbitol, solución de sorbitol al 70%, aceite de soja, cera de esperma de ballena, almidón, almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz esterilizable, ácido esteárico, ácido esteárico purificado, alcohol estearílico, sacarosa, azúcares, azúcar comprimible, azúcar de confitería, esferas de azúcar, glicolato de sodio, fécula de sodio, azúcar invertido, Sugartab, FCF Sunset Yellow, parafina sintética, talco, ácido tartárico, tartrazina, tetrafluoroetano (HFC), aceite de theobroma, timerosal, dióxido de titanio, alfa-tocoferol, acetato de tocoferilo, succinato ácido de alfa-tocoferilo, beta-tocoferol, delta-tocoferol, gamma-tocoferol, tragacanto, triacetina, citrato de tributilo, trietanolamina, citrato de trietilo, trimetil-β-ciclodextrina, bromuro de trimetiltetradecilamonio, tampón tris, edetato trisódico, vainillina, aceite vegetal hidrogenado tipo I, agua, agua blanda, agua dura, agua libre de dióxido de carbono, agua apirógena, agua para inyección, agua estéril para inhalación, agua estéril para inyección, agua estéril para irrigación, ceras, cera emulsionante aniónica, cera de carnauba, cera emulsionante catiónica, cera de éster cetílico, cera microcristalina, cera emulsionante no iónica, cera para supositorios, cera blanca, cera amarilla, petrolato blanco, grasa de lana, goma xantana, xilitol, zelina, propionato de zinc, sales de zinc, estearato de zinc, o cualquier excipiente incluido en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, A. H. Kibbe (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido, 2000). Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga diversos portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier agente convencional sea incompatible con las composiciones farmacéuticas, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas. También pueden incorporarse a las composiciones principios activos suplementarios.

**[0053]** En algunas realizaciones, el componente o componentes anteriores pueden estar presentes en la composición farmacéutica en cualquier concentración, tal como, por ejemplo, al menos A, donde A es 0,0001% p/v.0.0001 % p/v, 0,001% p/v, 0,01% p/v, 0,1% p/v, 1% p/v, 5% p/v, 10% p/v, 20% p/v, 30% p/v, 40% p/v, 50% p/v, 60% p/v, 70% p/v, 80% p/v, o 90% p/v. En algunas realizaciones, los componentes anteriores pueden estar presentes en la composición farmacéutica en cualquier concentración, como, por ejemplo, como máximo B, donde B es 90% p/v, 80% p/v, 70% p/v, 60% p/v, 50% p/v, 40% p/v, 30% p/v, 20% p/v, 10% p/v, 5% p/v, 2% p/v, 1% p/v, 0,1% p/v, 0,001% p/v o 0,0001%. En otras realizaciones, el componente o componentes anteriores pueden estar presentes en la composición farmacéutica en cualquier intervalo de concentración, como, por ejemplo, de aproximadamente A a aproximadamente B. En algunas realizaciones, A es 0,0001% y B es 90%.

**[0054]** Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para alcanzar un pH fisiológicamente compatible. En algunas realizaciones, el pH de la composición farmacéutica puede ser al menos 5, al menos 5,5, al menos 6, al menos 6,5, al menos 7, al menos 7,5, al menos 8, al menos 8,5, al menos 9, al menos 9,5, al menos 10, o al menos 10,5 hasta e incluyendo pH 11, dependiendo de la formulación y la vía de administración. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender agentes tamponadores para lograr un pH fisiológicamente compatible. Los agentes

- 5 tamponadores pueden incluir cualquier compuesto capaz de tamponar al pH deseado como, por ejemplo, tampones de fosfato (p. ej., PBS), trietanolamina, Tris, bicina, TAPS, tricina, HEPES, TES, MOPS, PIPES, cacodilato, MES y otros. En ciertas realizaciones, la fuerza del tampón es de al menos 0,5 mM, al menos 1 mM, al menos 5 mM, al menos 10 mM, al menos 20 mM, al menos 30 mM, al menos 40 mM, al menos 50 mM, al menos 60 mM, al menos 70 mM, al menos 80 mM, al menos 90 mM, al menos 100 mM, al menos 120 mM, al menos 150 mM, o al menos 200 mM. En algunas realizaciones, la fuerza del tampón no es superior a 300 mM (p. ej., como máximo 200 mM, como máximo 100 mM, como máximo 90 mM, como máximo 80 mM, como máximo 70 mM, como máximo 60 mM, como máximo 50 mM, como máximo 40 mM, como máximo 30 mM, como máximo 20 mM, como máximo 10 mM, como máximo 5 mM, como máximo 1 mM).
- 10 [0055] El CSA o una composición farmacéutica que comprenda el mismo, puede administrarse al sujeto a través de cualquier vía de administración adecuada. La siguiente discusión sobre las vías de administración se proporciona simplemente para ilustrar realizaciones ejemplares y no debe interpretarse como una limitación del alcance de ninguna manera.
- 15 [0056] Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, como una cantidad eficaz del CSA de la presente divulgación disuelta en diluyentes, como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, bolsitas, comprimidos, pastillas y troqueles, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido adecuado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, como agua y alcohol, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholos polielínicos, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. Las cápsulas pueden ser de gelatina dura o blanda y contener, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico y almidón de maíz. Las formas de comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponadores, agentes desintegradores, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y otros excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas pueden comprender el agente activo de la presente divulgación en un sabor, por lo general sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden el CSA de la presente divulgación en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, geles, y similares que contienen, además de, tales excipientes como se conocen en el arte.
- 20 [0057] Los CSA de la presente divulgación, solos o en combinación con otros componentes adecuados, pueden administrarse por vía pulmonar y pueden elaborarse en formulaciones de aerosol para administrarse por inhalación. Estas formulaciones en aerosol pueden colocarse en propulsores presurizados aceptables, como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, como en un nebulizador o un atomizador. Dichas formulaciones de pulverización también pueden utilizarse para pulverizar mucosas. En algunas realizaciones, el CSA se formula en una mezcla de polvos o en micropartículas o nanopartículas. Las formulaciones pulmonares adecuadas son conocidas en la técnica. Véase, p. ej., Qian et al., Int J Pharm 366: 218-220 (2009); Adjei y Garren, Pharmaceutical Research, 7(6): 565-569 (1990); Kawashima et al., J Controlled Release 62(1-2): 279-287 (1999); Liu et al., Pharm Res 10(2): 228-232 (1993); Publicación de Solicitud Internacional de Patente Nº. WO 2007/133747 y WO 2007/141411.
- 25 [0058] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, espesantes, estabilizantes y conservantes. El término "parenteral" significa no a través del canal alimentario, sino por alguna otra vía, como subcutánea, intramuscular, intraespinal o intravenosa. El CSA de la presente divulgación puede administrarse con un diluyente fisiológicamente aceptable en un soporte farmacéutico, como un líquido estéril o mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, como etanol o alcohol hexadecil, un glicol, como propilenenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, glicerol, cetales como 2,2- dimetil-L53-dioxolano-4-metanol, éteres, poli(etilenglicol) 400, aceites, ácidos grasos, ésteres o glicéridos de ácidos grasos, o glicéridos de ácidos grasos acetilados con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, como un jabón o un detergente, agente de suspensión, como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.
- 30 [0059] Los aceites que pueden utilizarse en formulaciones parenterales incluyen aceites de petróleo, animales, vegetales o sintéticos. Algunos ejemplos específicos de aceites son los de cacahuete, soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, vaselina y minerales. Los ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen el ácido oleico, el ácido esteárico y el ácido isosteárico. El oleato de etilo y el miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.
- 35 [0060] Los jabones adecuados para uso en formulaciones parenterales incluyen sales de metales alcalinos grasos, amonio y trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio y haluros de alquil piridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter, y sulfatos de monoglicéridos, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no

iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de polioxietileno-polipropileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, alquil- $\beta$ -aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquil-imidazolina, y (e) mezclas de los mismos.

5 [0061] Las formulaciones parenterales en algunas realizaciones contienen de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso del CSA de la presente divulgación en solución. Pueden utilizarse conservantes y tampones. Para minimizar o eliminar la irritación en el punto de inyección, dichas composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos con un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dichas formulaciones oscilará normalmente entre el 5% y el 15% en peso. Entre los tensioactivos adecuados se encuentran los ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polietenglicol, como el monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. En algunos aspectos, las formulaciones parenterales se presentan en envases sellados de dosis unitaria o multidosis, como ampollas y viales, y pueden almacenarse en estado liofilizado (liofilizado) requiriendo únicamente la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. En algunos aspectos, las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

10 20 [0062] Las formulaciones inyectables se ajustan a la presente divulgación. Los requisitos para que los soportes farmacéuticos de las composiciones inyectables sean eficaces son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, p. ej., Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker y Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982), y ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4<sup>a</sup> ed., páginas 622-630 (1986)).

15 25 [0063] Un experto en la materia apreciará que, además de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, los CSA de la divulgación pueden formularse como complejos de inclusión, como complejos de inclusión de ciclodextrina, o liposomas.

30 35 [0064] En algunas realizaciones, los CSA descritos en el presente documento pueden modificarse en forma de depósito, de manera que la forma en que el CSA de la presente divulgación se libera en el cuerpo al que se administra se controla con respecto al tiempo y la ubicación dentro del cuerpo (véase, por ejemplo, Patente de EE. UU. N.º 4,450,150). Las formas de depósito de los CSA de la presente divulgación pueden ser, por ejemplo, una composición implantable que comprenda los CSA y un material poroso o no poroso, como un polímero, en el que los CSA estén encapsulados o difundidos por todo el material y/o la degradación del material no poroso. A continuación, el depósito se implanta en el lugar deseado dentro del cuerpo del sujeto y el CSA se libera del implante a una velocidad predeterminada. La composición farmacéutica que comprende el CSA en ciertos aspectos se modifica para tener cualquier tipo de perfil de liberación *in vivo*. En algunos aspectos, la composición farmacéutica es una formulación de liberación inmediata, liberación controlada, liberación sostenida, liberación prolongada, liberación retardada o liberación bifásica. Los métodos de formulación de péptidos para liberación controlada son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Qian et al., J Pharm 374: 46-52 (2009) y Solicitudes Internacionales de Patente N.º WO 2008/130158, WO2004/033036; WO2000/032218; y WO 1999/040942. En aspectos ejemplares, la composición farmacéutica es una formulación de liberación modificada y no una formulación de liberación inmediata. En aspectos ejemplares, la formulación de liberación modificada tiene una C<sub>max</sub> o concentración plasmática máxima observada de aproximadamente 175 a aproximadamente 210 ng/mL para una dosis de 25 mg y una C<sub>max</sub> de aproximadamente 475 ng/mL a aproximadamente 510 ng/mL para una dosis de 50 mg, una T<sub>max</sub> o tiempo hasta la C<sub>max</sub> de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas para una dosis de 25 mg, y una T<sub>max</sub> de aproximadamente 2 horas a 3 horas para una dosis de 50 mg.

40 45 [0065] En aspectos ejemplares, el CSA se administra al sujeto según un régimen de tratamiento. El CSA se administra al sujeto dos veces al día. En aspectos ejemplares, el CSA se administra al sujeto dos veces al día por vía oral.

#### Concentración Plasmática

50 55 [0066] Una dosis del CSA basada en la concentración plasmática del sujeto del CSA se administra posteriormente al sujeto durante o después del periodo de tiempo inicial. La dosis que se administra posteriormente tras el periodo de tiempo inicial se basa en la concentración plasmática del sujeto medida o determinada durante el periodo de tiempo inicial. En aspectos ejemplares, el periodo de tiempo inicial es de unas 2 semanas, unas 3 semanas, unas 4 semanas, unas 5 semanas, unas 6 semanas o más. Por ejemplo, si el periodo de tiempo inicial es de unas 4 semanas, entonces la concentración plasmática del sujeto se mide en un punto de tiempo dentro de ese periodo de 4 semanas. En casos ejemplares, la concentración plasmática del sujeto se mide aproximadamente 1 semana, 2 semanas o 3 semanas después de la primera administración de la dosis inicial. En realizaciones ejemplares de los métodos de la presente divulgación, el método comprende determinar la concentración plasmática del CSA al final del periodo de tiempo inicial, p. ej., a las 4 semanas si el periodo de tiempo inicial es de 4 semanas.

60 65 [0067] En realizaciones ejemplares de los métodos de la presente divulgación, el método comprende un paso de determinación o medición de la concentración plasmática del CSA en el sujeto. En aspectos ejemplares, la etapa de determinación o medición tiene lugar aproximadamente 1 semana, 2 semanas o 3 semanas después de la primera administración de la dosis inicial o al final del periodo de tiempo inicial, p. ej., aproximadamente 4 semanas.

- [0068]** En realizaciones ejemplares, la concentración plasmática de CSA del sujeto se mide más de una vez, p. ej., dos veces, tres veces, cuatro veces, o más, cada 2 semanas, cada 3 semanas, cada 4 semanas, cada 5 semanas, cada 6 semanas, cada 7 semanas, cada 8 semanas. En casos ejemplares, el método comprende un paso de determinación de una primera concentración plasmática del CSA tras el periodo de tiempo inicial y la determinación de una segunda concentración plasmática tras administrar al sujeto al menos una dosis posterior del CSA tras el periodo de tiempo inicial.
- [0069]** En aspectos ejemplares, la concentración plasmática del CSA en el sujeto se mide durante el período inicial y unas 4 semanas después. En aspectos ejemplares, la concentración plasmática del CSA en el sujeto se mide aproximadamente 2 semanas después de la primera administración de la dosis inicial y de nuevo aproximadamente 6 semanas después de la primera administración de la dosis inicial.
- [0070]** A efectos del presente documento, la concentración plasmática de CSA puede determinarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Los métodos adecuados para determinar la concentración plasmática de un fármaco conocidos en la técnica incluyen, p. ej., cromatografía de gases (GC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía líquida de alta resolución-espectroscopia de masas (HPLC-MS), cromatografía líquida-espectroscopia de masas (LCMS), inmunoensayos (p. ej., inmunoensayos de competencia, inmunoensayos inmunométricos, inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA), inmunoensayo enzimático (EMIT) y ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)), o una combinación de los mismos. Véase, p. ej., Wang et al., Nan Fan Yi Ke Da Xue Xue Bao 28(11): 1993-1995 (2008); Dasgupta y Datta, Handbook of Drug Monitoring Methods, Capítulo 3: Analytical Techniques for Measuring Concentrations of Therapeutic Drugs in Biological Fluids, Páginas 67-86 (2008); Kang and Lee, Korean J Intern Med 24(1): 1-10 (2009); Glazko, Antiepileptic Drugs, 3.<sup>a</sup> ed., Nueva York: Raven Press, 1989, págs. 159-176; y Steijns et al., Ther Drug Monit 24: 432-435 (2002). En aspectos ejemplares, el método comprende la determinación de la concentración plasmática mediante LC-MS/MS o un ensayo cuantitativo con microesferas. En aspectos ejemplares, el método comprende la determinación de la concentración plasmática mediante un inmunoensayo de inhibición competitiva en el que el fármaco libre en la muestra plasmática compite por los sitios de unión del anticuerpo con las moléculas de fármaco recubiertas en micropartículas uniformes. En aspectos ejemplares, la concentración plasmática del CSA se determina utilizando el Ensayo de Monitorización Farmacoterapéutica (TDM) QMS<sup>TM</sup>, el Ensayo de Monitorización Farmacoterapéutica (TDM) CEDIA<sup>TM</sup> o el Ensayo TDM DRI<sup>TM</sup> (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA).
- [0071]** En aspectos ejemplares, la concentración plasmática del CSA se determina midiendo el CSA en el plasma del sujeto. En aspectos alternativos, la concentración plasmática del CSA se determina mediante la medición de un metabolito del CSA en el plasma del sujeto. En aspectos ejemplares, la concentración plasmática de CSA es una concentración mínima de CSA en plasma. En aspectos ejemplares, la concentración plasmática del CSA se determina al principio del día y/o antes de administrar una primera dosis al sujeto.
- Realizaciones Ejemplares**
- [0072]** En aspectos ejemplares, el método comprende administrar repetidamente al sujeto una dosis inicial de OM dos veces al día durante al menos o aproximadamente 2 semanas, donde cada dosis inicial se administra por vía oral. En aspectos ejemplares, el intervalo de concentración terapéutica es de aproximadamente 200 ng/mL a aproximadamente 1000 ng/mL, el método comprende administrar repetidamente dosis subsiguientes al sujeto dos veces al día por vía oral, donde la dosis subsiguiente es (i) aproximadamente 25 mg, cuando la concentración plasmática del CSA es mayor o aproximadamente 300 ng/mL pero menor que aproximadamente 1000 ng/mL, (ii) aproximadamente 37,5 mg, cuando la concentración plasmática del CSA es mayor o aproximadamente 200 ng/mL pero menor que aproximadamente 300 ng/mL, o (iii) aproximadamente 50 mg, cuando la concentración plasmática del CSA es menor que aproximadamente 300 ng/mL, o (iii) aproximadamente 50 mg, cuando la concentración plasmática de CSA es inferior a 200 ng/mL.
- [0073]** En aspectos ejemplares, el método comprende administrar al sujeto una dosis inicial de OM dos veces al día durante el período inicial de aproximadamente 4 semanas, administrada por vía oral. En aspectos ejemplares, el método comprende un segundo periodo de tiempo que sigue al periodo de tiempo inicial, y, durante el segundo periodo de tiempo, se administra al sujeto una segunda serie de dosis basada en la concentración plasmática del CSA del sujeto medida durante el periodo de tiempo inicial, p. ej., en aproximadamente 2 semanas desde el momento en que se administra la primera dosis inicial. En casos ejemplares, el método comprende un tercer periodo de tiempo que sigue al segundo periodo de tiempo, y, durante el segundo periodo de tiempo, se administra al sujeto una tercera serie de dosis basada en la concentración plasmática del CSA medida durante el segundo periodo de tiempo, p. ej., aproximadamente 6 semanas después de la administración de la primera dosis inicial. En aspectos ejemplares, cada dosis de la segunda y tercera series se administra dos veces al día por vía oral. En aspectos ejemplares, el rango de concentración terapéutica es de aproximadamente 200 ng/mL a aproximadamente 1000 ng/mL y se siguen los siguientes esquemas para la segunda y tercera series de dosis:

	Concentración en plasma del sujeto del CSA	Momento en el que se mide la concentración en plasma del sujeto***	Cantidad de cada dosis de la segunda serie
5 10 15 20 25 30 35 40 45	Segunda serie de dosis	≥ 1000 ng/mL	2 semanas 0 mg
		≥ 300 a < 1000 ng/mL	2 semanas 25 mg
		≥ 200 a < 300 ng/mL	2 semanas 37.5 mg
		< 200 ng/mL	2 semanas 50 mg
	Tercera serie de dosis	< 750 ng/mL	6 semanas Misma dosis administrada durante la segunda serie
		≥ 750 a < 1000 ng/mL	6 semanas 25 mg, si la dosis durante la segunda serie = 25 mg o 37.5 mg
		≥ 1000 ng/mL	37.5 mg, si la dosis durante la segunda serie = 50 mg
		6 semanas	25 mg si la dosis durante la segunda serie es 37.5 mg o 50 mg
		6 semanas	0 mg si la dosis durante la segunda serie es 25 mg

\*\*\* Tiempo después de la 1<sup>a</sup> administración de dosis inicial

- 50 [0074] En aspectos ejemplares, el segundo período de tiempo es de aproximadamente 4 semanas y el tercer período de tiempo es de al menos aproximadamente 4 semanas. En aspectos ejemplares, si la concentración plasmática del CSA en el sujeto es superior o aproximadamente 1000 ng/mL, cesan las administraciones del CSA. En aspectos ejemplares, la concentración plasmática del CSA se mide o determina cada 4, 6, 12, 24 o 48 semanas.
- 55 [0075] En realizaciones ejemplares, el método de tratamiento de un sujeto con insuficiencia cardíaca (HF), comprende (a) administrar al sujeto una serie de dosis iniciales de omecamtiv mecarbil (OM) dos veces al día por administración oral durante un período inicial de aproximadamente 4 semanas, y (b) administrar al sujeto una serie de dosis posteriores de OM dos veces al día por administración oral durante un segundo período que sigue al período inicial, en el que cada dosis posterior es (i) de aproximadamente 25 mg, cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 2 semanas desde el inicio del período inicial es mayor o aproximadamente 300 ng/mL, (ii) de aproximadamente 37.5 mg, cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 2 semanas desde el comienzo del período inicial es superior o aproximadamente 200 ng/mL pero inferior a 300 ng/mL, o (iii) aproximadamente 50 mg, cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 2 semanas desde el comienzo del período inicial es inferior a 200 ng/mL. En aspectos ejemplares, el método comprende además medir la concentración plasmática del sujeto en aproximadamente 2 semanas desde el comienzo del período de tiempo inicial. En casos ejemplares, el segundo período de tiempo es de aproximadamente 4 semanas después del período de tiempo inicial. En algunos aspectos, el

método comprende además administrar al sujeto una serie subsiguiente de dosis de OM dos veces al día por vía oral durante un tercer periodo de tiempo que sigue al segundo periodo de tiempo, en el que cada dosis subsiguiente administrada durante el tercer periodo de tiempo se basa en la concentración plasmática del sujeto medida a unas 6 semanas del comienzo del periodo de tiempo inicial. En aspectos ejemplares, (A) cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 6 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial es inferior a 750 ng/mL, cada dosis del tercer periodo de tiempo es aproximadamente la misma que la dosis subsiguiente del segundo periodo de tiempo; (B) cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 6 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial es superior o aproximadamente 750 ng/mL e inferior a 1000 ng/mL y la dosis subsiguiente administrada durante el segundo periodo de tiempo es de 25 mg o 37,5 mg, cada dosis del tercer periodo de tiempo es de aproximadamente 25 mg; (C) cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 6 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial es superior o aproximadamente 750 ng/mL e inferior a 1000 ng/mL y la dosis posterior administrada durante el segundo periodo de tiempo es de aproximadamente 50 mg, cada dosis del tercer periodo de tiempo es de aproximadamente 37,5 mg; (D) cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 6 semanas desde el comienzo del periodo inicial es superior o aproximadamente 1000 ng/mL y la dosis posterior administrada durante el segundo periodo es de aproximadamente 25 mg, cada dosis del tercer periodo es de aproximadamente 0 mg; y (E) cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 6 semanas desde el comienzo del periodo inicial es superior o aproximadamente 1000 ng/mL y la dosis posterior administrada durante el segundo periodo es de aproximadamente 37,5 mg o aproximadamente 50 mg, cada dosis del tercer periodo es de aproximadamente 37,5 mg o aproximadamente 50 mg, cada dosis del tercer periodo es de aproximadamente 25 mg. En casos ejemplares, el tercer periodo de tiempo es de al menos o aproximadamente 4 semanas después del segundo periodo de tiempo. En aspectos ejemplares, el método comprende además medir la concentración plasmática del sujeto a las 6 semanas aproximadamente del comienzo del periodo de tiempo inicial.

#### *Métodos relacionados*

[0076] La presente divulgación proporciona métodos (no reivindicados) de prevención de un acontecimiento adverso grave durante el tratamiento con un activador del sarcómero cardíaco (CSA) en un sujeto. El método puede comprender (a) administrar al sujeto una dosis inicial de un CSA durante un periodo de tiempo inicial y (b) posteriormente administrar al sujeto una dosis del CSA basada en la concentración plasmática del CSA del sujeto al final del periodo de tiempo inicial. La dosis inicial puede ser la dosis mínima efectiva (MED) del CSA. El CSA puede haber alcanzado el estado estacionario en el sujeto al final del periodo de tiempo inicial o en el momento en que se determina la concentración plasmática del CSA. La dosis que se administra posteriormente al sujeto puede ser una de dos opciones: la dosis administrada posteriormente es la misma que la dosis inicial o es mayor que la dosis inicial. Alternativa o adicionalmente, la dosis que se administra posteriormente al sujeto puede ser una de tres opciones: la dosis administrada posteriormente es (i) la misma que la dosis inicial, (ii) mayor que la dosis inicial pero menor que una dosis máxima, o (iii) una dosis máxima. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es superior a una concentración umbral, la dosis administrada posteriormente puede ser la misma que la dosis inicial. La concentración umbral puede ser aproximadamente de 1,0 a 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior al umbral, la dosis administrada posteriormente puede ser superior a la dosis inicial. La concentración umbral puede ser entre 1,0 veces y 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo.

[0077] El método de prevención de un acontecimiento adverso grave durante el tratamiento con un activador del sarcómero cardíaco (CSA) en un sujeto, puede comprender (a) administrar al sujeto una dosis inicial de un CSA durante un periodo de tiempo inicial, y (b) administrar posteriormente al sujeto una dosis del CSA basada en la concentración plasmática del CSA en el sujeto durante o al final del periodo de tiempo inicial. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es superior o igual al mínimo de un intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente puede ser la misma que la dosis inicial. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior al mínimo del intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente puede ser superior a la dosis inicial. Cuando la concentración plasmática del sujeto es superior o aproximadamente 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente puede ser la misma que la dosis inicial. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior a 1,5 veces el mínimo del intervalo de concentración objetivo pero superior o cercana al mínimo del intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente puede ser superior a la dosis inicial pero inferior a una dosis máxima. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior al mínimo del intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente puede ser la dosis máxima.

[0078] Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "prevenir" y las palabras derivadas del mismo engloban la reducción del acontecimiento o el retraso del inicio de la afección médica (p. ej., un acontecimiento adverso grave) que se está previniendo. El método puede retrasar el inicio del acontecimiento adverso grave 1 día, 2 días, 4 días, 6 días, 8 días, 10 días, 15 días, 30 días, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 4 años o más. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "prevenir" y las palabras derivadas del mismo engloban la reducción del riesgo del acontecimiento adverso grave. El método puede reducir el riesgo del acontecimiento adverso grave 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces o más.

[0079] La presente divulgación proporciona métodos (no reivindicados) para reducir el riesgo de un acontecimiento adverso grave durante el tratamiento con un activador del sarcómero cardíaco (CSA) en un sujeto. Los métodos pueden comprender (a) administrar al sujeto una dosis inicial de un CSA durante un periodo de tiempo inicial y (b) posteriormente

5 administrar al sujeto una dosis del CSA basada en la concentración plasmática del CSA del sujeto al final del periodo de tiempo inicial. La dosis inicial puede ser la dosis mínima efectiva (MED) del CSA. El CSA puede haber alcanzado el estado estacionario en el sujeto al final del periodo de tiempo inicial o en el momento en que se determina la concentración plasmática del CSA. La dosis que se administra posteriormente al sujeto puede ser una de dos opciones: la dosis administrada posteriormente es la misma que la dosis inicial o es mayor que la dosis inicial. Alternativa o adicionalmente, la dosis que se administra posteriormente al sujeto puede ser una de tres opciones: la dosis administrada posteriormente es (i) la misma que la dosis inicial, (ii) mayor que la dosis inicial pero menor que una dosis máxima, o (iii) una dosis máxima. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es superior a una concentración umbral, la dosis administrada posteriormente puede ser la misma que la dosis inicial. La concentración umbral puede ser aproximadamente de 1,0 a 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior al umbral, la dosis administrada posteriormente puede ser superior a la dosis inicial. La concentración umbral puede ser entre 1,0 veces y 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo.

10

15 [0080] El método para reducir el riesgo de un acontecimiento adverso grave durante el tratamiento con un activador del sarcómero cardíaco (CSA) en un sujeto, puede comprender (a) administrar al sujeto una dosis inicial de un CSA durante un periodo de tiempo inicial, y (b) administrar posteriormente al sujeto una dosis del CSA basada en la concentración plasmática del CSA en el sujeto durante o al final del periodo de tiempo inicial. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es superior o igual al mínimo de un intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente puede ser la misma que la dosis inicial. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior al mínimo del intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente puede ser superior a la dosis inicial. Cuando la concentración plasmática del sujeto es superior o aproximadamente 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente puede ser la misma que la dosis inicial. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior a 1,5 veces el mínimo del intervalo de concentración objetivo pero superior o cercana al mínimo del intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente puede ser superior a la dosis inicial pero inferior a una dosis máxima. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior al mínimo del intervalo de concentración objetivo, la dosis administrada posteriormente puede ser la dosis máxima.

20

25

30 [0081] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "reducir" derivado del mismo puede no ser una reducción del 100% o completa. Más bien, existen diversos grados de reducción que un experto en la materia reconoce como potencialmente beneficiosos o terapéuticos. En este sentido, el riesgo de un acontecimiento adverso grave puede reducirse a cualquier cantidad o nivel. La reducción del riesgo proporcionada por los métodos de la presente divulgación puede ser de al menos o aproximadamente un 10% de reducción (p. ej., al menos o aproximadamente un 20% de reducción, al menos o aproximadamente un 30% de reducción, al menos o aproximadamente un 40% de reducción, al menos o aproximadamente un 50% de reducción, al menos o aproximadamente un 60% de reducción, al menos o aproximadamente un 70% de reducción, al menos o aproximadamente un 80% de reducción, al menos o aproximadamente un 90% de reducción, al menos o aproximadamente un 95% de reducción, al menos o aproximadamente un 98% de reducción).

35

40 [0082] La presente divulgación proporciona además un método (no reivindicado) de identificación de un sujeto en riesgo de sufrir un acontecimiento adverso grave durante el tratamiento con un activador del sarcómero cardíaco (CSA). El método puede comprender (a) administrar al sujeto una dosis inicial de un CSA durante un periodo de tiempo inicial y (b) determinar la concentración plasmática del CSA en el sujeto durante o al final del periodo de tiempo inicial. La dosis inicial puede ser la dosis mínima efectiva (MED) del CSA. El periodo inicial puede ser de al menos 2 semanas. El CSA puede haber alcanzado el estado estacionario en el sujeto al final del periodo de tiempo inicial o en el momento en que se determina la concentración plasmática del CSA. El método puede comprender la determinación de la concentración plasmática en estado estacionario del CSA en el sujeto. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es superior a una concentración umbral, el sujeto puede ser identificado como sujeto en riesgo de sufrir un acontecimiento adverso grave durante el tratamiento con un CSA. Dichos sujetos pueden recibir dosis subsiguientes del CSA, pero cada dosis subsiguiente es igual a la dosis inicial. La concentración umbral puede ser aproximadamente de 1,0 a 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo. El rango de concentración objetivo puede ser de aproximadamente 200 ng/mL a aproximadamente 1200 ng/mL o de aproximadamente 200 ng/mL a aproximadamente 1000 ng/mL.

45

50

55 [0083] Con respecto a los métodos de la presente divulgación, el acontecimiento adverso grave es el infarto de miocardio o la isquemia miocárdica. El acontecimiento grave puede ser un infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. El acontecimiento adverso grave puede ser uno o más de los siguientes: sensación de calor, palpitaciones, opresión en el pecho o la garganta, mareos, taquicardia, depresión del segmento ST del ECG y marcadores cardíacos positivos.

60 [0084] Se proporcionan además métodos (no reivindicados) para determinar un régimen de tratamiento para un sujeto. El método puede comprender (a) administrar al sujeto la dosis mínima eficaz (MED) del CSA durante un periodo de tiempo inicial, en el que el CSA ha alcanzado un estado estacionario en el sujeto durante o al final del periodo de tiempo inicial, y (b) determinar la concentración plasmática del CSA en el sujeto al final del periodo de tiempo inicial. El régimen de tratamiento que sigue al período inicial puede comprender una dosis del CSA que sea igual a la dosis inicial o mayor que la dosis inicial. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es superior a una concentración umbral, que en casos ejemplares es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo, el régimen de tratamiento que sigue al periodo de tiempo inicial puede comprender una dosis del CSA que es la misma que la dosis inicial. Cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es inferior al umbral, que en casos

65

ejemplares es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 veces el mínimo de un intervalo de concentración objetivo, el régimen de tratamiento que sigue al periodo de tiempo inicial puede comprender una dosis del CSA superior a la dosis inicial. Alternativa o adicionalmente, el régimen de tratamiento que sigue al período inicial puede comprender una dosis que es una de tres opciones: la dosis administrada posteriormente es (i) la misma que la dosis inicial, (ii) mayor que la dosis inicial pero menor que una dosis máxima, o (iii) una dosis máxima. El régimen de tratamiento que sigue al periodo inicial puede comprender una dosis del CSA que sea (i) esencialmente la misma que la dosis inicial, cuando la concentración plasmática del CSA sea superior o aproximadamente 1,5 veces el mínimo de la concentración diana.5 veces el mínimo de la concentración diana, (ii) mayor que la dosis inicial pero inferior a una dosis máxima, cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto es mayor o aproximadamente el mínimo del intervalo de concentración diana pero inferior a aproximadamente 1,5 veces el mínimo del intervalo de concentración diana, o (iii) una dosis máxima, cuando la concentración plasmática del CSA es inferior al mínimo del intervalo de concentración diana.

**[0085]** Tales métodos para determinar un régimen de tratamiento permiten optimizar la eficacia del tratamiento con un CSA.

**[0086]** Los siguientes ejemplos se dan simplemente para ilustrar la presente divulgación y no para limitar en modo alguno su alcance.

## EJEMPLOS

### EJEMPLO 1

**[0087]** Este ejemplo describe un estudio de resultados CV aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico, para OM oral en sujetos con HFrEF, incluidos sujetos con hospitalización por IC en curso o antecedentes de la misma.

**[0088]** Aproximadamente 8000 sujetos elegibles son aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir OM o placebo. La aleatorización está estratificada por entorno de aleatorización (actualmente hospitalizado por HF o recientemente y no actualmente hospitalizado por HF) y región (5 estratos: EE.UU. y Canadá; América Latina; Europa Occidental, Sudáfrica y Australasia; Europa Oriental, incluida Rusia; Asia). Aproximadamente el 25% o más de la inscripción total prevista incluirá sujetos hospitalizados en el momento de la aleatorización. La inscripción de sujetos con fibrilación auricular se limitará al 20% de cada entorno de inscripción.

**[0089]** El OM se presenta en forma de comprimidos. Los comprimidos se presentan en blísters de 14 unidades.

**[0090]** Los sujetos administran OM por vía oral BID por la mañana y por la noche, en ayunas o en ayunas. El OM se ingiere entera (no masticada, triturada ni partida) y se toma con agua. Cada administración por la mañana y por la noche se toma aproximadamente a la misma hora del día. Si no se toma OM o no se ha tomado en un plazo aproximado de 12 ± 3 horas desde la dosis anterior más reciente, la dosis debe omitirse y la siguiente dosis debe tomarse a la hora habitual.

**[0091]** Los sujetos aleatorizados a OM inician la administración a 25 mg BID. En la visita de estudio de la semana 2, se recoge una muestra de sangre previa a la dosis para todos los sujetos. Los resultados son ciegos para los investigadores. Para los sujetos aleatorizados a OM, la PK previa a la dosis recogida en la Semana 2 guía el ajuste de la dosis. Se proporciona un nuevo suministro de OM a un sujeto cuando se evalúa la PK con el fin de ajustar la dosis, independientemente del grupo de tratamiento aleatorizado y del resultado de la evaluación PK, con el fin de mantener el ciego.

**[0092]** Los sujetos aleatorizados a placebo reciben placebo durante todo el estudio y son sometidos a todos los procedimientos del protocolo para mantener la ceguera de la asignación del grupo de tratamiento y la dosis de OM. Los sujetos continúan tomando OM hasta la mañana de la visita de fin de estudio (EOS)

**[0093]** Se ha observado una relación directa entre las concentraciones plasmáticas de OM y los aumentos del tiempo de eyeción sistólica, el volumen sistólico y la función ventricular izquierda (Cleland et al, 2011; Teerlink et al, 2011). Una exposición excesiva a OM puede provocar signos y síntomas de isquemia o infarto de miocardio (p. ej., aumento de la frecuencia cardiaca, mareos, disnea, hipotensión, molestias o dolor torácico, depresión/elevación del segmento ST en el ECG y/o elevaciones de la troponina I o T). Actualmente no existe ningún antídoto contra el OM. En caso de sobredosis, el personal sanitario debe estar especialmente atento a los signos y síntomas de isquemia miocárdica. Se deben utilizar terapias médicas estándar para tratar los signos o síntomas adversos que no se resuelven rápidamente con la interrupción del OM.

**[0094]** A todos los sujetos se les evaluará la PK previa a la dosis en la Semana 2 para guiar el ajuste de la dosis en los sujetos aleatorizados a OM. En la semana 6, se evalúa otra PK previa a la dosis para reflejar los resultados PK del ajuste anterior. La farmacocinética se evalúa en la semana 24 y en la semana 48, y cada 48 semanas a lo largo del estudio. El cuadro 1 ofrece un resumen de las normas de ajuste de la dosis.

TABLA 1

Visita de estudio	Concentración en plasma en la Semana 2 (ng/ml)	Dosis actual BID	Nueva dosis BID
Semana 4	< 200	25 mg	50 mg
	≥ 200 - < 300		37.5 mg
	≥ 300 - < 1000		Sin cambios
	≥ 1000		placebo
Visita de estudio	Concentración en plasma en la Semana 6 (ng/ml)	Dosis actual BID	Nueva dosis BID
Semana 8	< 750	Cualquiera	Sin cambios
	≥ 750 - < 1000	25 mg	Sin cambios
		37.5 mg	25 mg
		50 mg	37.5 mg
	≥ 1000	25 mg	Placebo
		37.5 mg	25 mg
		50 mg	
Visita de estudio	Concentración en plasma en la Semana 6 (ng/ml)	Dosis actual	Nueva dosis
Semana 24	≥ 1000	Cualquiera	Interrupción del IP
Semana 48			
Q 48 semanas			
No programado			

BID = dos veces al día; IP = producto en investigación; Q 48 = cada 48

[0095] Se proporciona un nuevo suministro del producto en investigación a todos los sujetos en las visitas de estudio de la Semana 4 y la Semana 8, independientemente del grupo de tratamiento aleatorizado y del resultado de la evaluación PK, a fin de mantener el ciego. Si el valor PK de la Semana 2 no está disponible a tiempo para el ajuste de dosis, los sujetos aleatorizados a OM continuarán con la asignación de dosis de 25 mg BID hasta la evaluación PK de la Semana 6. Si el valor PK de la semana 6 no está disponible a tiempo para el ajuste de dosis, los sujetos aleatorizados a OM son asignados al régimen de dosis más baja (25 mg BID).

[0096] En la Semana 12, Semana 48 y cada 48 semanas, se evalúa la PK y no forman parte del enfoque de ajuste de dosis basado en PK. Se solicita a los sujetos con una concentración plasmática ≥ 1000 ng/mL en las evaluaciones posteriores a la visita de la Semana 8 que suspendan la administración de OM, independientemente de los signos o síntomas. Se programa una visita adicional y se desenmascara la asignación de tratamiento del sujeto.

[0097] Los sujetos aleatorizados a placebo reciben placebo durante todo el estudio, pero se someten a procedimientos idénticos de PK y reabastecimiento.

**[0098]** Si el OM no puede tomarse o no se ha tomado en aproximadamente  $12 \pm 3$  horas desde la dosis anterior más reciente, la dosis debe omitirse y la siguiente dosis debe tomarse a la hora habitual.

5       **[0099]** Si un sujeto experimenta signos o síntomas clínicos consistentes con isquemia miocárdica aguda o infarto, el sujeto debe recibir atención médica inmediata según la SoC habitual de la institución, y se debe suspender la administración de OM. Los marcadores isquémicos cardíacos seriados y los ECG deben analizarse localmente. Los resultados de la evaluación de laboratorio local de troponinas (I o T), CK-MB y BNP o NT-proBNP deben registrarse en el CRF. Debe recogerse una muestra de PK del laboratorio central, Troponina I, CK-MB y NT-proBNP en todos los sujetos que experimenten tales acontecimientos lo más cerca posible del acontecimiento, y debe registrarse la hora de la última administración de OM. Los resultados de la evaluación PK, cuando están presentes, permanecen rutinariamente ciegos para el patrocinador y los investigadores.

10      **[0100]** La reanudación de OM después de un episodio isquémico cardíaco puede considerarse tras el tratamiento adecuado del caso y la evaluación de la causa probable del episodio y la posible relación del episodio con OM. La decisión de reiniciar al sujeto tras un evento isquémico cardíaco debe ser discutida y consensuada. Los sujetos que experimenten eventos isquémicos cardíacos agudos sospechosos de estar relacionados con el OM no deben ser reintroducidos. Al reiniciar, los sujetos inician OM 25 mg BID o placebo BID, según la asignación inicial del grupo. Se realizará una nueva evaluación PK previa a la dosis transcurridas 2 semanas desde el reinicio del OM, y el ajuste de la dosis tendrá lugar en la siguiente visita de dispensación del OM. El ajuste sigue los mismos procedimientos que para la visita de estudio Semana 4, limitando la dosis máxima a la asignada antes del evento.

15      **[0101]** El criterio de valoración primario del estudio es el tiempo compuesto hasta la muerte CV o el primer evento de HF, lo que ocurra primero. Un evento de HF se define como una visita urgente no programada a una clínica/oficina/ED, o un ingreso hospitalario, con un diagnóstico primario de HF, en el que el paciente muestra síntomas nuevos o de empeoramiento de la HF en el momento de la presentación, tiene evidencia objetiva de HF nueva o de empeoramiento, y recibe el inicio o la intensificación del tratamiento específicamente para la HF (Hicks et al, 2015). Los cambios en el tratamiento con diuréticos orales no se consideran inicio o intensificación del tratamiento.

20      **[0102]** Los criterios de valoración secundarios del estudio incluyen (i) tiempo hasta la muerte CV, (ii) cambio en la Puntuación Total de Síntomas del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ TSS) desde el inicio hasta la Semana 24, (iii) tiempo hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca, y (iv) tiempo hasta la muerte por todas las causas.

25      **[0103]** Los criterios de valoración adicionales incluyen criterios de valoración de seguridad y criterios de valoración exploratorios.

## EJEMPLO 2

30      **[0104]** Este ejemplo demuestra los Criterios de Inclusión y Exclusión del estudio descrito en el Ejemplo 1.

35      **[0105]** Los criterios de inclusión son los siguientes:

1. El sujeto ha dado su consentimiento informado
- 45     2. Hombre o mujer,  $\geq 18$  a  $\leq 85$  años de edad a la firma del consentimiento informado
3. Antecedentes de HF crónica (definida como la necesidad de tratamiento para la HF durante un mínimo de 30 días antes de la aleatorización)
- 50     4. FEVI  $\leq 35\%$ , según la historia clínica más reciente del sujeto, no en el contexto de una descompensación aguda.
- 55     5. Clase II a IV de la NYHA en la evaluación de cribado más reciente
- 60     6. Tratados con terapias SoC para la HF de acuerdo con las directrices regionales de práctica clínica, según el criterio del investigador sobre el estado clínico del sujeto. Las terapias SoC orales para la HF crónica (p. ej., betabloqueantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona) deben estar presentes, si no están contraindicadas. Los sujetos reclutados durante la hospitalización por HF o poco después del alta hospitalaria por HF pueden estar reiniciando o titulando terapias SoC orales para HF crónica en el mismo momento de la aleatorización con el objetivo de lograr una terapia optimizada en el estudio.
- 65     7. Hospitalización actual por HF o hospitalización previa por HF, o ingreso urgente por HF en un servicio de urgencias (ED) en el plazo de 1 año antes del cribado.
8. Nivel de péptido natriurético tipo B (BNP)  $\geq 125$  pg/mL o un nivel de NT-proBNP  $\geq 400$  pg/mL en la evaluación de cribado más reciente (los sujetos que reciben inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina [ARNi] deben

utilizar la evaluación de NT-proBNP; para los sujetos con fibrilación auricular, los niveles de corte son: BNP  $\geq$  375 pg/mL o NT-proBNP  $\geq$  1200 pg/mL).

**[0106] Los criterios de exclusión son los siguientes:**

- 5        9. Recibir actualmente tratamiento en otro estudio de dispositivos o fármacos en investigación, o < 30 días desde la finalización del tratamiento en otro(s) estudio(s) de dispositivos o fármacos en investigación. Quedan excluidos otros procedimientos de investigación durante la participación en este estudio.
- 10      10. Tumor maligno en los 5 años anteriores a la aleatorización, con las siguientes excepciones: carcinoma localizado de células basales o escamosas de la piel, neoplasia intraepitelial cervical, carcinoma de próstata en estadio 1, carcinoma ductal de mama in situ.
- 15      11. El sujeto presenta sensibilidad conocida a cualquiera de los productos o componentes que se le van a administrar durante la dosificación.
- 20      12. Es probable que el sujeto no esté disponible para completar todas las visitas o procedimientos del estudio requeridos por el protocolo, y/o para cumplir con todos los procedimientos del estudio requeridos según el leal saber y entender del sujeto y del investigador.
- 25      13. Incapacidad para tragar el comprimido de medicación del estudio (p. ej., trastornos de la deglución, sondas de alimentación).
- 30      14. Recibir soporte hemodinámico mecánico (p. ej., contrapulsación con balón de contrapulsación intraaórtico) o ventilación mecánica (incluida la ventilación mecánica no invasiva, es decir, dispositivos de presión positiva binivel en las vías respiratorias [BiPAP] o de presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP])  $\leq$  7 días antes de la aleatorización.
- 35      15. Recibir inotrópicos IV (p. ej., dobutamina, milrinona, levosimendán) o vasopresores IV (p. ej., epinefrina, norepinefrina, dopamina o vasopresina)  $\leq$  3 días antes de la aleatorización.
- 40      16. Recibir diuréticos IV o vasodilatadores IV, o terapia de oxígeno suplementario  $\leq$  12 horas antes de la aleatorización.
- 45      17. Síndrome coronario agudo (infarto de miocardio con elevación del segmento ST, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, angina inestable), accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, cirugía cardiaca mayor, intervención coronaria percutánea o valvuloplastia en los 3 meses anteriores a la aleatorización.
- 50      18. Desfibrilador cardioversor implantable o inicio de terapia de resincronización cardiaca (TRC) (con/sin desfibrilador cardioversor implantable) en los 30 días previos a la aleatorización.
- 55      19. Cardiopatía valvular grave no corregida, o miocardiopatía hipertrófica obstrutiva, miocarditis activa, pericarditis constrictiva o cardiopatía congénita clínicamente significativa.
- 60      20. Arritmia ventricular grave no tratada (por ejemplo, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular).
- 65      21. Terapia antiarrítmica crónica, con excepción de la amiodarona. Nota: a efectos de este criterio de exclusión, la digoxina, los antagonistas del calcio y los betabloqueantes no se consideran tratamientos antiarrítmicos crónicos.
- 65      22. Bradicardia sintomática o bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado sin marcapasos.
- 65      23. Infusiones intravenosas ambulatorias programadas de forma rutinaria para la HF (p. ej., inótropos, vasodilatadores [p. ej., nesiritida], diuréticos) o ultrafiltración programada de forma rutinaria.
- 65      24. Tensión arterial sistólica  $>$  140 mmHg o  $<$  85 mmHg, o tensión arterial diastólica  $>$  90 mmHg, o frecuencia cardíaca  $>$  110 latidos por minuto, o  $<$  50 latidos por minuto en el cribado.
- 65      25. Tasa de filtración glomerular estimada (eGFR)  $<$  20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o en diálisis en el momento del cribado.
- 65      26. Deterioro hepático definido por una bilirrubina total (TBL)  $\geq$  2 veces el límite superior de la normalidad (ULN), o alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)  $\geq$  3 veces el ULN en el momento del cribado.
- 65      27. OM recibido anteriormente

28. Enfermedad grave concomitante no CV que se espera que reduzca la esperanza de vida a < 2 años.
29. Receptor de cualquier trasplante de órgano principal (p. ej., pulmón, hígado, corazón, médula ósea, renal).
- 5           30. Mujer en edad fértil que no esté dispuesta a informar a su pareja de su participación en este estudio clínico y a utilizar 2 métodos anticonceptivos eficaces aceptables o a practicar una verdadera abstinencia sexual (la fiabilidad de la abstinencia sexual debe ser evaluada por el investigador y ser el estilo de vida preferido y habitual del sujeto) durante el tratamiento con IP (OM o placebo) y durante 5 días adicionales después de la última dosis de IP. Si la mujer o su única pareja masculina se han sometido a un método anticonceptivo quirúrgico (ligadura/occlusión de trompas bilaterales o vasectomía con evaluación médica del éxito quirúrgico), no se requieren métodos anticonceptivos adicionales. Sujeto masculino con pareja femenina en edad fértil y que no esté dispuesto a informar a su pareja de su participación en este estudio clínico.
- 10           15           a) Se considera que una mujer está en edad fértil a menos que se le haya practicado una histerectomía, una ooforectomía bilateral o una salpingectomía bilateral, o que sea posmenopáusica. La menopausia se define como ≥ 12 meses de amenorrea espontánea y continua en una mujer ≥ 55 años; o ausencia de menstruación espontánea durante al menos 2 años en una mujer < 55 años; o edad < 55 años y menstruación espontánea en el último año, pero actualmente amenorrea (p. ej., espontánea o secundaria a histerectomía) y con niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) > 40 UI/L, o niveles de estradiol posmenopáusicos (< 5 ng/dL), o según la definición de "rango posmenopáusico" para el laboratorio implicado.
- 20           b) Dos métodos anticonceptivos eficaces aceptables incluyen las 2 opciones siguientes:
- 25           30           uso de métodos anticonceptivos combinados hormonales y de barrera (dispositivo intrauterino y método de barrera con espermicida, dispositivo intrauterino y método anticonceptivo hormonal, método anticonceptivo hormonal y método de barrera con espermicida), 2 métodos de barrera (cada miembro de la pareja debe utilizar 1 método de barrera excepto el preservativo femenino) con al menos 1 de los métodos de barrera que incluya espermicida (el preservativo masculino y el femenino no pueden utilizarse juntos debido al riesgo de desgarro).
- 35           c) Los métodos anticonceptivos hormonales pueden ser orales, intravaginales, transdérmicos, inyectables o implantables. Los métodos anticonceptivos de barrera incluyen el diafragma con espermicida, el capuchón cervical con espermicida, el preservativo masculino o femenino con espermicida y la esponja anticonceptiva con espermicida. Si el espermicida no está disponible comercialmente en el país/área local, se acepta un método de barrera sin espermicida.
- 40           Nota: Si durante el tratamiento se administran medicamentos adicionales que puedan alterar los requisitos anticonceptivos (estos medicamentos adicionales pueden requerir un aumento en el número de métodos anticonceptivos y/o en la duración del uso de anticonceptivos después de la última dosis de las terapias requeridas por el protocolo), el investigador deberá discutir estos cambios con el sujeto del estudio.
- 45           31. La mujer está embarazada o en período de lactancia o planea quedarse embarazada o planea dar el pecho durante el tratamiento con IP (OM o placebo) o en los 5 días siguientes al final del tratamiento con IP.
- 50           32. Previsión de alta hospitalaria a un centro de cuidados a largo plazo (p. ej., un centro de enfermería especializada) o a un hospicio.
- 55           EJEMPLO 3 (sólo como referencia)
- 60           [0107] Este ejemplo demuestra un ensayo de fase 2, farmacocinético, aleatorizado y controlado con placebo denominado estudio oral crónico de la activación de la miosina para aumentar la contractilidad en la insuficiencia cardíaca (COSMIC-HF), que se publicó en Teerlink et al., The Lancet 388: 2895-2903 (2016).
- [0108] La contractilidad alterada es una característica de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyeccción reducida. En este ensayo clínico se evaluaron la farmacocinética y los efectos sobre la función y la estructura cardíacas del activador de la miosina cardíaca, omecamtiv mecarbil.
- [0109] Este ensayo de fase 2, farmacocinético, aleatorizado y controlado con placebo se diseñó para investigar si el ajuste de dosis guiado farmacocinéticamente de omecamtiv mecarbil oral administrado durante 20 semanas produciría

concentraciones plasmáticas del fármaco bien toleradas asociadas con una mejora de la función sistólica ventricular y un remodelado ventricular favorable.

#### MÉTODOS:

5

**[0110]** En este estudio aleatorizado, doble ciego, realizado en 87 centros de 13 países, se reclutó a pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable y sintomática y una fracción de eyección ventricular izquierda del 40% o inferior. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente por igual, mediante un sistema interactivo de respuesta web, a recibir 25 mg de omecamtiv mecarbil oral dos veces al día (grupo de dosis fija), 25 mg dos veces al día titulados a 50 mg dos veces al día guiados por la farmacocinética (grupo de titulación farmacocinética), o placebo durante 20 semanas. Se evaluaron la concentración máxima de omecamtiv mecarbil en plasma ( criterio de valoración primario) y los cambios en la función cardiaca y los diámetros ventriculares. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, con el número NCT01786512.

#### Diseño del estudio

15

**[0111]** El COSMIC-HF fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo y doble ciego, realizado en 87 centros de 13 países. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

20

#### Pacientes

25

**[0112]** Los pacientes elegibles tenían entre 18 y 85 años y presentaban insuficiencia cardiaca crónica (clase II o III de la Asociación del Corazón de Nueva York) tratada con un tratamiento farmacológico estable y óptimo durante al menos 4 semanas, concentraciones de pro péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) en plasma de al menos 200 pg/mL ( $\geq 1200$  pg/mL si el paciente presentaba fibrilación auricular, aunque la proporción de pacientes con fibrilación auricular se limitó a aproximadamente 20% de la población del estudio), fracción de eyección ventricular izquierda del 40% o inferior, y un ecocardiograma con una calidad de imagen aceptable (determinada de forma centralizada por el laboratorio central de ecocardiografía, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, EE.UU.). Los pacientes fueron excluidos si se les había diagnosticado un infarto agudo de miocardio, angina inestable o angina persistente en reposo en los 30 días anteriores a la aleatorización o si recibían tratamiento antiarrítmico crónico (excepto amiodarona) o padecían una enfermedad renal crónica grave (tasa de filtración glomerular estimada  $<30$  ml/min por  $1,73\text{ m}^2$  en el momento del cribado).

30

#### Aleatorización y enmascaramiento

35

**[0113]** La aleatorización se basó en un programa generado por ordenador preparado antes del inicio del estudio y estratificado por presencia o ausencia de fibrilación o aleteo auricular. Los pacientes fueron asignados en una proporción de 1:1:1, obteniéndose la siguiente asignación mediante un sistema interactivo de respuesta web, a recibir 25 mg de omecamtiv mecarbil oral dos veces al día (grupo de dosis fija), 25 mg de omecamtiv mecarbil oral dos veces al día titulados hasta 50 mg dos veces al día (grupo de titulación farmacocinética), o placebo oral. Todas las pastillas y envases eran idénticos. Los envases incluían números de caja que el sistema de distribución conciliaba para garantizar que los pacientes recibían la dosis correcta.

40

#### Procedimientos

45

**[0114]** Antes de la aleatorización, los pacientes entraron en un periodo de cribado de hasta 30 días para una evaluación con electrocardiograma de 12 derivaciones y ecocardiograma y pruebas de laboratorio de química, hematología, concentración de NT-proBNP y concentración de cistatina C. Se aleatorizó a los que cumplían los requisitos al final del cribado.

50

**[0115]** Todos los pacientes recibieron el tratamiento del estudio o placebo durante 20 semanas y se les realizó un seguimiento en la semana 24 después de la aleatorización. Los pacientes del grupo de tratamiento farmacocinético recibieron 25 mg de omecamtiv mecarbil dos veces al día durante 2 semanas para alcanzar el estado estacionario. Si la concentración plasmática mínima de omecamtiv mecarbil antes de la dosis de la mañana (concentración predosis) a las 2 semanas era inferior a 200 ng/mL, se aumentaba la dosis a 50 mg dos veces al día en la semana 8. Si la concentración previa a la dosis era de 200 ng/mL o superior, los pacientes continuaban tomando 25 mg dos veces al día hasta el final del estudio. Para acceder a la farmacocinética en esta población de forma más rigurosa de lo que permite el mero muestreo a través, se realizó un muestreo farmacocinético intensivo al final de las semanas 2 y 12, durante un periodo de 8 h cada día.

60

**[0116]** Los pacientes acudieron a las clínicas del estudio en las semanas 2 y 8, tras lo cual las visitas fueron cada 4 semanas hasta la semana 24. Se realizaron ecocardiogramas transtorácicos al inicio del estudio, en la semana 12 y en la semana 20, que se analizaron de forma centralizada. Se obtuvieron muestras de sangre en visitas específicas para su análisis en el laboratorio central. Las concentraciones de troponina I cardíaca en plasma se midieron al inicio del estudio y en las semanas 2, 8, 12, 16, 20 y 24 con el ensayo Siemens ADVIA Centaur Ultra Troponin I (Siemens, Tarrytown, NY, EE.UU.).<sup>9,10</sup> La posible isquemia cardíaca o infarto fue adjudicada por el comité de acontecimientos clínicos del estudio si los investigadores informaban de acontecimientos sugestivos de isquemia miocárdica o si la concentración de troponina

I de un paciente era superior al límite de referencia superior del percentil 99 de 0,04 ng/mL cuando la concentración previa había sido indetectable o si el valor había aumentado en más de 0,03 ng/mL en comparación con el valor detectado previamente.

## 5 Resultados

**[0117]** El criterio de valoración primario fue la concentración máxima de omecamtiv mecarbil en las visitas de la semana 2 y 12 y la concentración previa a la dosis en las visitas de la semana 2, 8, 12, 16 y 20. Los criterios de valoración secundarios fueron los cambios con respecto al valor basal en el tiempo de eyeccción sistólica, el volumen sistólico, los diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, la frecuencia cardiaca y la concentración de NT-proBNP en plasma en la semana 20. Otros criterios de valoración ecocardiográficos exploratorios preespecificados fueron el acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo, los volúmenes telesistólico y telediastólico y la fracción de eyeción. El comité de acontecimientos clínicos determinó si los ingresos hospitalarios y los fallecimientos, así como todos los episodios de isquemia o infarto de miocardio notificados por los investigadores o basados en un aumento de la concentración de troponina I cardíaca en plasma, cumplían los criterios de los criterios de valoración del estudio.

### Análisis estadístico

**[0118]** Se asumió que las desviaciones estándar (SD) para las concentraciones máximas y mínimas de omecamtiv mecarbil en plasma estaban en el rango de 40-140 ng/mL.<sup>6-8,11-13</sup> Sobre esta base, se calculó que 142 pacientes en el grupo de tratamiento farmacocinético proporcionarían una CI del 95% de dos caras con una anchura media de 6·6-23·0 ng/mL, asumiendo que el 5% de los pacientes no tendrían concentraciones evaluables de omecamtiv mecarbil, lo que se consideró suficiente para estimaciones poblacionales precisas de estas concentraciones. Trabajos previos en una población similar de pacientes habían demostrado que concentraciones plasmáticas de omecamtiv mecarbil tan bajas como 100-200 ng/mL tenían cierto efecto sobre la función cardíaca, pero que el efecto sobre el volumen sistólico parecía estancarse con concentraciones superiores a 400 ng/mL, y que concentraciones plasmáticas superiores a 1200 ng/mL no se toleraban clínicamente.<sup>7</sup> Así pues, se intentó alcanzar una concentración máxima superior a 200 ng/mL y evitar exposiciones a concentraciones superiores a 1000 ng/mL. Además, con 150 pacientes en cada grupo y una significación establecida en  $\alpha=0\text{-}05$  (bilateral), se estimó que la potencia estadística para detectar un efecto del tratamiento sobre los criterios de valoración ecocardiográficos de tiempo de eyeccción sistólica, volumen sistólico y diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo sería superior al 90%. Las diferencias entre grupos en los cambios de las variables ecocardiográficas, la frecuencia cardíaca y las concentraciones de NT-proBNP con respecto al valor basal se estimaron con un modelo de medidas repetidas ajustado por separado para cada variable y que incluía los factores de estratificación de presencia o ausencia de fibrilación o aleteo auricular en el momento de la aleatorización, el valor basal, el grupo de tratamiento, la visita y la interacción entre grupo de tratamiento y visita. Se utilizó una matriz de covarianza no estructurada para tener en cuenta la correlación entre visitas dentro de los pacientes. A menos que se indique lo contrario, se presentan las diferencias de medias por mínimos cuadrados con CIs del 95% de la media en relación con el placebo. Dado que el estudio fue generador de hipótesis, todos los valores p son nominales sin ajuste de multiplicidad. Este estudio está registrado en [ClinicalTrials.gov](#), con el número NCT01786512.

### HALLAZGOS:

**[0119]** Del 17 de marzo de 2014 al 5 de marzo de 2015, se inscribieron 150 pacientes en el grupo de dosis fija de omecamtiv mecarbil y 149 en los grupos de tratamiento farmacocinético y placebo. La concentración máxima media de omecamtiv mecarbil a las 12 semanas fue de 200 (DE 71) ng/mL en el grupo de dosis fija y de 318 (129) ng/mL en el grupo de tratamiento farmacocinético. Para el grupo de tratamiento farmacocinético frente al grupo placebo a las 20 semanas, las diferencias de medias mínimas cuadráticas fueron las siguientes: tiempo de eyeccción sistólica 25 ms (95% CI 18-32,  $p<0\text{-}0001$ ), volumen sistólico 3·6 mL (0·5-6·7,  $p=0\text{-}0217$ ), diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo -1·8 mm (-2·9 to -0·6,  $p=0\text{-}0027$ ), diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo -1·3 mm, (-2·3 to 0·3,  $p=0\text{-}0128$ ), frecuencia cardíaca -3·0 latidos por min (-5·1 to -0·8,  $p=0\text{-}0070$ ), y concentración de péptido natriurético tipo pro B N-terminal en plasma -970 pg/mL (-1672 a -268,  $p=0\text{-}0069$ ). La frecuencia de acontecimientos clínicos adversos no difirió entre los grupos.

**[0120]** De los 758 pacientes seleccionados entre el 17 de marzo de 2014 y el 5 de marzo de 2015, se inscribieron 448, de los cuales 149 se asignaron aleatoriamente al grupo placebo, 150 al grupo de dosis fija y 149 al grupo de tratamiento farmacocinético (figura 2). Los grupos estaban equilibrados en la mayoría de las características basales, y la mayoría de los pacientes recibían el tratamiento farmacológico recomendado para la insuficiencia cardíaca crónica (tabla 2). 285 (64%) tenían desfibriladores cardioversores implantables, marcapasos de resincronización cardíaca o ambos.

TABLA 2  
Características iniciales

		Grupo de placebo (n = 149)	Grupo de omecamtiv mecarbilo de dosis fija (n = 150)	Grupo de omecamtiv mecarbilo de valoración farmacocinética (n = 149)
Edad (años)	64 (10)	63 (10)	63 (12)	
Sexo				
Hombres	119 (80%)	127 (85%)	125 (84%)	
Mujeres	30 (20%)	23 (15%)	24 (16%)	
Origen étnico blanco (%)	136 (91%)	142 (95%)	140 (94%)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29·7 (5·7)	28·5 (5·6)	29·5 (6·1)	
Presión sanguínea sistólica (mm Hg)	119 (14)	121 (16)	119 (16)	
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	69 (10)	67 (11)	70 (12)	
Características de la insuficiencia cardíaca				
Enfermedad cardíaca isquémica	89 (60%)	97 (65%)	101 (68%)	
Tiempo desde el diagnóstico de insuficiencia cardíaca (años)	8·0 (7·1)	7·7 (7·9)	7·7 (6·5)	
Ingresado al hospital por insuficiencia cardíaca en los anteriores 12 meses	38 (26%)	51 (34%)	38 (26%)	

Clase de la NYHA				
5	II	105 (70%)	102 (68%)	107 (72%)
10	III	44 (30%)	48 (32%)	42 (28%)
15	Comorbilidades			
20	Angina	32 (21%)	41 (27%)	50 (34%)
25	Histórial			
30	Infarto de miocardio	82 (55%)	83 (55%)	82 (55%)
35	Angina inestable	20 (13%)	28 (19%)	27 (18%)
40	Angiografía coronaria con estenosis clínicamente relevante	70 (47%)	73 (49%)	78 (52%)
45	Intervención percutánea	62 (42%)	61 (41%)	63 (42%)
50	CABG*	28 (19%)	47 (31%)	40 (27%)
55	Fibrilación auricular o aleteo persistente	33 (22%)	28 (19%)	24 (16%)
60	Diabetes mellitus	61 (41%)	70 (47%)	55 (37%)
65	Hipertensión	101 (68%)	94 (63%)	109 (73%)
	Dislipidemia	111 (74%)	95 (63%)	99 (66%)
	Ataque isquémico transitorio	9 (6%)	10 (7%)	5 (3%)
	ictus	14 (9%)	15 (10%)	14 (9%)
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	23 (15%)	21 (14%)	15 (10%)
	Variables de laboratorio†			
	Troponina I cardíaca	0·025	0·022	0·022 (0·016–0·042)
	media (IQR) (ng/ml)	(0·016–0·041)	(0·016–0·039)	
	NT-proBNP media (IQR) (pg/ml)	1719 (699– 3242%)	1538 (634– 3427%)	1719 (881–3060%)

60

65

	Velocidad de filtración glomerular estimada (ml/min por 1·73 m <sup>2</sup> )	65 (19)	63 (19)	65 (19)
5		Grupo de placebo (n = 149)	Grupo de omecamtiv mecarbilo de dosis fija (n = 150)	Grupo de omecamtiv mecarbilo de valoración farmacocinética (n = 149)
10				
15				
20	Terapias para insuficiencia cardíaca†			
25	Inhibidor de ACE, ARB, o ambos	140 (94%)	142 (95%)	137 (92%)
30	Inhibidores de ACE	106 (71%)	104 (69%)	97 (65%)
35	ARB	36 (24%)	42 (28%)	40 (27%)
40	β bloqueantes	146 (98%)	146 (97%)	144 (97%)
45	Antagonistas del receptor de mineralocorticoïdes	88 (59%)	87 (58%)	94 (63%)
50	Diuréticos distintos de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoïdes	125 (84%)	128 (85%)	134 (90%)
55	Glucósidos digitálicos	31 (21%)	24 (16%)	32 (22%)
60	ICD solo	52 (35%)	58 (39%)	60 (40%)
65	Terapia de aleatorización cardíaca sin ICD	6 (4%)	2 (1%)	1 (1%)
	Terapia de aleatorización cardíaca con ICD	30 (20%)	39 (26%)	37 (25%)
	Variables ecocardiográficas†			
	Tiempo de eyeción sistólica (ms)	299 (37)	305 (39)	298 (33)
	Volumen sistólico (ml)	52·2 (14·9)	54·1 (15·4)	52·4 (14·9)

5	LVESD (mm)	53·1 (9·6)	52·4 (8·6)	53·9 (9·1)
10	LVEDD (mm)	61·9 (9·6)	61·2 (8·3)	62·8 (9·0)
15	Acortamiento fraccional (%)	18·9 (5·5)	18·7 (5·5)	18·4 (5·3)
20	LVESV (ml)	155·9 (89·0)	144·2 (61·3)	157·1 (77·7)
25	LVEDV (ml)	215·7 (99·2)	199·9 (69·1)	215·9 (88·8)
30	Fracción de eyeccción (%)	29·3 (7·4)	29·3 (7·5)	29·0 (7·3)

Los datos son la media (DE) o el número (%) a menos que se indique de otro modo.

NYHA = Asociación del Corazón de Nueva York. CABG = injerto de derivación de arteria coronaria. NT-proBNP = péptido natriurético de tipo pro B N-terminal. ACE = enzima convertidora de angiotensina. ARB = bloqueadores de los receptores de angiotensina II. ICD = desfibrilador cardioversor implantable. LVESD = diámetro final sistólico del ventrículo izquierdo. LVEDD = diámetro final diastólico del ventrículo izquierdo. LVESV = volumen final sistólico del ventrículo izquierdo. LVEDV = volumen final diastólico del ventrículo izquierdo. \*Diferencia entre grupos  $p < 0.05$ . †Excluye a tres pacientes que fueron asignados al azar pero que no recibieron el tratamiento de estudio ni placebo.

[0121] En la semana 8, la dosis de omecamtiv mecarbil se valoró hasta 50 mg dos veces al día en 78 (53%) de 146 pacientes del grupo de tratamiento farmacocinético. En la semana 12, la concentración media de omecamtiv mecarbil fue de 165 (DE 68) ng/mL en el grupo de dosis fija y de 263 (116) ng/mL en el grupo de tratamiento farmacocinético, y las concentraciones máximas medias fueron de 200 (71) ng/mL y 318 (129) ng/mL, respectivamente (tabla 3). En la semana 12, 63 (46%) de 137 pacientes con mediciones disponibles en el grupo de dosis fija y 110 (87%) de 127 en el grupo de ajuste farmacocinético tenían concentraciones máximas del fármaco en plasma superiores o iguales a 200 ng/mL. Las concentraciones máximas fueron inferiores a 1.000 ng/mL en todos los pacientes, y sólo un paciente del grupo de tratamiento farmacocinético tuvo una concentración máxima superior a 750 ng/mL. La concentración máxima observada de omecamtiv mecarbil en plasma en cualquier momento del estudio fue de 453 ng/mL en el grupo de dosis fija y de 831 ng/mL en el grupo de tratamiento farmacocinético.

45

50

55

60

TABLA 3.

## Concentraciones del fármaco de estudio en plasma

	Grupo de OM de dosis fija	Grupo de OM de valoración farmacocinética	
<u>Concentración de la dosis previa (ng/ml)</u>			
5	Semana 2	174 (62.2) 35.7%	179 (68.8) 38.4%
10	Semana 8	156 (69.1) 44.2%	161 (74.4) 46.1%
15	Semana 12	165 (67.9) 41.3%	263 (116) 44.1%
20	Semana 16	155 (69.0) 44.6%	240 (120) 50.0%
25	Semana 20	149 (71.2) 47.8%	239 (118) 49.5%
<u>Concentración máxima (ng/ml)</u>			
	Semana 2	212 (70.4) 33.2%	212 (81.0) 38.2%
	Semana 12	200 (71.1) 35.6%	318 (129) 40.5%

OM = omecamtiv mecarbilo; Los datos son la media (DE) y el coeficiente de variación. \*

incluye cinco pacientes que interrumpieron el estudio antes del día 50 y que no fueron tratados después de la semana 8.

[0122] Todos los criterios secundarios de valoración de la eficacia preespecificados en el grupo de tratamiento farmacocinético difirieron significativamente de los del grupo placebo en la semana 20 (figura 3). Se observaron aumentos corregidos con placebo en la semana 20 en ambos grupos de omecamtiv mecarbil para la eyección sistólica (11 ms, IC 95% 5-18, p=0-0007 en el grupo de dosis fija y 25 ms, 18-32, p<0-0001 en el grupo de tratamiento farmacocinético) y el volumen sistólico (5 ml, 2-8, p=0,0036 y 4 ml, 1-7, p=0-0217, respectivamente). Los diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo y la frecuencia cardíaca se redujeron en el grupo de omecamtiv mecarbil de tratamiento farmacocinético en comparación con el grupo placebo en la semana 20, pero no en el grupo de dosis fija. Las concentraciones de NT-proBNP en plasma a las 20 semanas, sin embargo, se redujeron en ambos grupos de omecamtiv mecarbil (-822 pg/mL, CI 95% -1516 a -127, p=0.0205 en el grupo de dosis fija y -970 pg/mL, -1672 a -268, p=0-0069 en el grupo de tratamiento farmacocinético), que persistieron 4 semanas después de interrumpir la administración de omecamtiv mecarbil (-1327 pg/mL, -2056 a -597, p=0-0004 y -1306 pg/mL, -2046 a -566, p=0,0006, respectivamente). Además, en el grupo de tratamiento farmacocinético se observaron reducciones de los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo y aumentos del acortamiento fraccional en la semana 20 en comparación con el placebo.

[0123] Porcentajes similares de pacientes de los tres grupos completaron los ciclos del fármaco del estudio y del placebo (tabla 3). Las frecuencias de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y muertes fueron similares en todos los grupos aleatorizados. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes incluidos tenían concentraciones de troponina I cardíaca en plasma superiores al límite superior de referencia del percentil 99 (0,04 ng/mL) al inicio del estudio, con proporciones similares en todos los grupos. En la semana 20, en comparación con placebo, las concentraciones de troponina I cardíaca aumentaron en los pacientes que recibieron omecamtiv mecarbil a dosis fijas y tituladas. La mediana de los cambios con respecto al valor basal fue de 0,001 ng/mL en el grupo de dosis fija de omecamtiv mecarbil y de 0,006 ng/mL con el grupo de tratamiento farmacocinético, mientras que no se observaron cambios en el grupo de placebo (tabla 4). Los cambios máximos respecto al valor basal en cualquier momento durante las 20 semanas de tratamiento alcanzaron significación en los grupos de omecamtiv mecarbil en comparación con placebo (p=0-0029 en el grupo de dosis fija y p<0-0001 en el grupo de tratamiento farmacocinético). De estos aumentos, el 92% fueron inferiores a 0-1 ng/mL, y el 97% fueron inferiores a 0-2 ng/mL en los pacientes asignados a omecamtiv mecarbil, en comparación con el 95% y el 97%, respectivamente, en los pacientes asignados a placebo. Las concentraciones plasmáticas de troponina I cardíaca volvieron a los niveles basales a las 4 semanas de suspender el omecamtiv mecarbil. La concentración máxima de omecamtiv mecarbil fue poco predictiva del cambio máximo desde el valor basal en la concentración de troponina I cardíaca (figura 4). Se presentaron 278 acontecimientos adversos potenciales desencadenados por aumentos de las concentraciones de troponina I cardíaca al comité de acontecimientos clínicos para su adjudicación. De ellos, ninguno se consideró un episodio de isquemia miocárdica o un infarto de miocardio.

TABLA 4.

Variables de seguridad y eventos adversos

	<b>Placebo (n = 149)</b>	<b>Grupo de OM de dosis fija (n = 150)</b>	<b>Grupo de OM de valoración farmacocinética (n = 146)</b>
<u>Tolerabilidad</u>			
Tratamiento completado	133 (89%)	134 (89%)	127 (85%)
Tratamiento interrumpido	16 (11%)	16 (11%)	19 (13%)
<u>Concentraciones de troponina I cardíaca (ng/ml)</u>			
Cambio a la Semana 20	0 (-0.007 a 0.004)	0.001 (0 a 0.012)	0.006 (0 a 0.024)
Cambio máximo desde el valor inicial	0.01 (0 a 0.020)	0.016 (0.003 a 0.034)	0.020 (0.005 a 0.038)
Cambio a la Semana 24	0 (-0.006 a 0.008)	0 (-0.002 a 0.009)	0 (-0.003 a 0.010)
<u>Eventos clínicos adjudicados</u>			
Ingreso hospitalario	24 (16%)	24 (16%)	26 (18%)
Insuficiencia cardíaca	11 (7%)	9 (6%)	10 (7%)
Infarto de miocardio	1 (1%)	0	1 (1%)
Angina inestable	0	1 (1%)	0
Dolor torácico†	1 (1%)	2 (1%)	2 (1%)
Otras categorías	15 (10%)	14 (9%)	15 (10%)
Infarto de miocardio total**	2 (1%)	0	1 (1%)
Muerte	4 (3%)	1 (1%)	3 (2%)
Muerte cardiovascular	2 (1%)	1 (1%)	2 (1%)

<u>Eventos adversos</u>				
5	Cualquiera	91 (61%)	92 (61%)	95 (65%)
Más frecuentes§				
10	Disnea	8 (5%)	11 (7%)	13 (9%)
15	Fatiga	4 (3%)	14 (9%)	9 (6%)
20	Mareo	6 (4%)	8 (5%)	10 (7%)
25	Insuficiencia cardíaca	13 (9%)	5 (3%)	8 (5%)
30	Nasofaringitis	5 (3%)	8 (5%)	5 (3%)
35	Conducir a la interrupción del estudio	12 (8%)	8 (5%)	12 (8%)
40	Eventos adversos graves	30 (20%)	36 (24%)	32 (22%)
45	Cardíacos	19 (13%)	18 (12%)	17 (12%)
50	Insuficiencia cardíaca	4 (3%)	3 (2%)	5 (3%)
55	Insuficiencia cardíaca aguda	1 (1%)	3 (2%)	3 (2%)
60	Insuficiencia cardíaca congestiva	3 (2%)	3 (2%)	3 (2%)
65	Angina de pecho	0	3 (2%)	1 (1%)
	Taquicardia ventricular	1 (1%)	2 (1%)	1 (1%)

Los datos son número (%) o media (IQR). \*Incluye tres pacientes que fueron asignados al azar pero que no recibieron el fármaco del estudio. †Excluye infarto de miocardio y angina inestable. #Ninguno de 278 posibles eventos de isquemia cardíaca o infarto asociados con un aumento de las concentraciones de troponina I cardíaca y adjudicados por el comité de eventos clínicos se consideró infarto de miocardio. §Se determina que está relacionado con el tratamiento y aparece en ≥5% de los pacientes.

[0124] En COSMIC-HF, las concentraciones plasmáticas objetivo del fármaco pudieron alcanzarse con la administración oral de omecamtiv mecarbil en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida, aunque casi el doble de pacientes en el grupo de tratamiento farmacocinético que en el grupo de dosis fija alcanzaron las concentraciones objetivo. Los pacientes del grupo de tratamiento farmacocinético presentaron un aumento de la duración del tiempo de eyección sistólica ventricular y del volumen sistólico y una reducción de los diámetros y volúmenes ventriculares izquierdos, de las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP y de la frecuencia cardiaca en comparación con el placebo. Estos efectos sobre la función cardiaca fueron similares a los observados en estudios preclínicos<sup>4,5</sup> y clínicos<sup>6-8</sup> anteriores con omecamtiv mecarbil intravenoso de corta duración. No se observaron aumentos de episodios clínicos de taquicardia, hipotensión, arritmia auricular o ventricular, isquemia cardiaca o infarto de miocardio con el fármaco oral. La incidencia de acontecimientos adversos clínicos en este estudio fue similar con placebo y omecamtiv mecarbil, aunque la evaluación de la seguridad se vio limitada por el pequeño tamaño de la muestra, y los pacientes que recibieron

omecamtiv mecarbil presentaron pequeños aumentos de las concentraciones plasmáticas de troponina I cardiaca, pero éstas volvieron a los valores basales tras la interrupción del tratamiento. Nuestros hallazgos apoyan la hipótesis de que el aumento directo y selectivo de la función sistólica puede reducir el estrés en la pared miocárdica (como sugiere la disminución de las concentraciones de NT-proBNP en plasma) y posiblemente la activación simpática (como sugiere la disminución de la frecuencia cardíaca), y podría promover un remodelado ventricular favorable en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida.

**[0125]** El omecamtiv mecarbil es un activador selectivo de la miosina cardiaca que se une al dominio motor de la miosina y aumenta su probabilidad de engancharse productivamente al filamento de actina para producir fuerza durante la sístole.<sup>4</sup> Este mecanismo de acción mejora directamente la contractilidad cardiaca modulando específicamente la función del sarcómero. En estudios preclínicos, el omecamtiv mecarbil no aumentó el transitorio de calcio en los miocitos cardíacos, y no tiene ninguna actividad conocida, aparte de su acción sobre la miosina cardíaca, que pudiera explicar sus efectos sobre la función cardiovascular. En animales<sup>4,5</sup> y seres humanos,<sup>6-8</sup> la firma farmacodinámica del omecamtiv mecarbil es un aumento del tiempo de eyección sistólica. Este hallazgo es un reflejo del mecanismo de acción del fármaco, es decir, el aumento del número de cabezas de miosina que interactúan con los filamentos de actina facilita una mayor duración de la sístole, incluso cuando las concentraciones de calcio citoplasmático desciden en el miocito.

**[0126]** Los tiempos de eyección sistólica en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica se acortan entre 10 y 70 ms en comparación con los de los controles sanos.<sup>14</sup> Se desconoce el mecanismo exacto que subyace a esta disminución del tiempo de eyección sistólica, aunque el efecto es proporcional a la disminución del volumen sistólico. En un análisis de 2.077 pacientes del estudio ARIC<sup>15</sup> la disminución del tiempo de eyección sistólica se relacionó directamente con la disminución del acortamiento fraccional y predijo el riesgo futuro de insuficiencia cardíaca. En consonancia con los estudios de administración intravenosa en voluntarios sanos y pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y crónica,<sup>6-8</sup> la administración oral crónica de omecamtiv mecarbil en este estudio se asoció con tiempos de eyección sistólica prolongados, con aumentos medios de 11-25 ms, lo que aproximó los tiempos de eyección sistólica a los normales.

**[0127]** En un modelo contemporáneo de la patogénesis de la insuficiencia cardíaca, la disminución de la función sistólica conduce a múltiples adaptaciones fisiopatológicas, incluyendo la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y del sistema simpático y el remodelado ventricular adverso, que dan lugar a un empeoramiento de la función cardíaca y de los síntomas. Esta hipótesis ha sido respaldada por ensayos en los que el bloqueo del RAAS y del sistema simpático (p. ej., con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, antagonistas de los receptores mineralo corticoides y bloqueantes beta) o el aumento de los péptidos vasodilatadores (p. ej., con inhibidores de la neprilisina) han ralentizado o evitado la progresión de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, hasta ahora no se ha dispuesto de ningún tratamiento farmacológico para probar la hipótesis de que el aumento directo y selectivo de la función cardíaca también puede retrasar la progresión de la insuficiencia cardíaca. Aunque nuestro estudio no se diseñó para probar específicamente esta hipótesis, la administración de omecamtiv mecarbil durante 20 semanas se asoció a una reducción de los diámetros y volúmenes telediastólicos del ventrículo izquierdo. No se volvieron a evaluar los diámetros ventriculares tras suspender el omecamtiv mecarbil, pero persistieron los descensos de las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP, lo que sugiere que los efectos sobre las dimensiones cardiacas no reflejan meramente un efecto directo a corto plazo sobre la función sistólica. La disminución de la frecuencia cardíaca asociada al omecamtiv mecarbil en este estudio y en estudios preclínicos<sup>4,5</sup> y clínicos anteriores<sup>6-8</sup> también es coherente con la reducción de la activación simpática. En conjunto, por tanto, estos resultados de COSMIC-HF parecen respaldar la hipótesis de que la mejora directa de la función sistólica puede invertir los cambios estructurales desadaptativos asociados a la progresión de la insuficiencia cardíaca.

**[0128]** En varios estudios previos, las terapias que han mejorado el remodelado ventricular también han tenido efectos beneficiosos en los resultados clínicos. En un metaanálisis de la relación entre los cambios en los volúmenes ventriculares relacionados con fármacos o dispositivos y la mortalidad,<sup>16</sup> los tratamientos que disminuyeron los volúmenes telediastólico o telesistólico en una media de 11 ml se asociaron con una probabilidad del 65-75% de efectos favorables sobre la mortalidad. En el ensayo MADIT-CRT,<sup>17</sup> una disminución del 5% del volumen ventricular se asoció a reducciones del 14-20% en el objetivo combinado de muerte o ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca. Las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos también han sido fuertes predictores de resultados clínicos adversos, incluida la muerte cardiovascular,<sup>18,19</sup> y en algunos estudios han sido predictores más fuertes de resultados clínicos que la fracción de eyección ventricular izquierda o el volumen.<sup>20</sup> Se observaron cambios similares tras el tratamiento con omecamtiv mecarbil, y creemos que estos hallazgos justifican una mayor investigación de los efectos de este fármaco sobre los resultados cardiovasculares.

**[0129]** COSMIC-HF comparó la capacidad de dos estrategias de dosificación para producir concentraciones plasmáticas bien toleradas. Con la titulación farmacocinética, la concentración plasmática objetivo de más de 200 ng/mL se alcanzó en 110 (87%) de 127 pacientes, en comparación con 63 (46%) de 137 pacientes que recibieron omecamtiv mecarbil a dosis fija. Cabe destacar que ningún paciente de ninguno de los dos grupos presentó concentraciones plasmáticas superiores a 1.000 ng/mL. Sin embargo, en los receptores de omecamtiv mecarbil se observó un pequeño aumento, potencialmente preocupante, de las concentraciones de troponina I cardiaca en plasma, que se resolvió tras la interrupción del tratamiento. Estos aumentos no se correlacionaron con las concentraciones plasmáticas máximas de omecamtiv mecarbil, como se demostró en un estudio previo de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.<sup>8</sup> La magnitud de la liberación de troponina es similar a la de los atletas de resistencia sanos<sup>21</sup> y está dentro de los límites de la variación

diurna de los pacientes sin insuficiencia cardiaca.<sup>22</sup> No se consideró que ninguno de los aumentos de la concentración de troponina I cardiaca indicara isquemia miocárdica y todos se produjeron en el contexto de la mejora de la función sistólica, la disminución de los volúmenes ventriculares y el descenso de las concentraciones de NT-proBNP en plasma. Se desconoce si las concentraciones elevadas de troponina I están relacionadas con el daño miocárdico o con otros mecanismos (p. ej., tráfico exosómico<sup>23</sup>), y los efectos del omecamtiv mecarbil sobre los acontecimientos clínicos deberán abordarse en un ensayo de resultados a gran escala.

**[0130]** COSMIC-HF fue un estudio farmacocinético de fase 2 sin comprobación formal de hipótesis y, en consecuencia, los hallazgos ecocardiográficos deben considerarse generadores de hipótesis. El estudio fue prospectivo para evaluar los criterios secundarios de eficacia de tiempo de eyección sistólica, volumen sistólico y diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo. Todos los resultados del grupo de omecamtiv mecarbil de administración farmacocinética para todos los criterios secundarios de valoración de la eficacia preespecificados fueron significativamente diferentes de los del grupo placebo, pero no se realizaron ajustes para comparaciones múltiples. Con estas salvedades, nuestros hallazgos apoyan la hipótesis de que la mejora directa y específica de la función sistólica cardiaca con un activador de la miosina cardiaca produce un remodelado ventricular favorable. Los efectos sobre la morbilidad y la mortalidad a largo plazo siguen sin probarse, y los riesgos y beneficios del omecamtiv mecarbil sólo podrán evaluarse en un gran ensayo de resultados.

**[0131]** Este ejemplo demostró que la dosificación de omecamtiv mecarbil guiada por la farmacocinética alcanzó concentraciones plasmáticas asociadas con una mejora de la función cardíaca y una disminución del diámetro ventricular.

## REFERENCIAS

**[0132]** Las siguientes referencias se citan a lo largo de la presente divulgación:

- Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123-1133.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med.* 2006;355(3):260-269.
- Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Statistics in Medicine.* 2009;28:586-604.
- Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo controlled, crossover, dose-ranging.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008 Oct;29(19):2388-442.
- Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, Cowley AJ, Ardia A, Block P, Cortina A, Cserhalmi L, Follath F, Jensen G, Kayanakis J, Lie KI, Mancia G, Skene AM. Randomized study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet.* 1997 Apr; 5(349): 971-7.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127:e6-e245.
- Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Apr;12(4):220-9.
- Haybittle JL. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *Br J Radiol.* 1971;44(526):793-797.
- Hicks KA, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. *J Am Coll Cardiol.* 2015;28:66:403-69.
- Hilfiker-Klein D, Landmesser U, Drexler H. Molecular mechanisms in heart failure. Focus on cardiac hypertrophy, inflammation, angiogenesis, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9) (Suppl A:A56-66).
- Jencks SF, Williams MV, Coleman EAN. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-

- service program. *Engl J Med.* 2009.
- Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med.* 2003;348:2007-18.
- 5 Kannankeril PJ, Pahl E, Wax DF. Usefulness of troponin I as a marker of myocardial injury after pediatric cardiac catheterization. *Am J Cardiol.* 2002.
- Krum H, Teerlink JR. Medical therapy for chronic heart failure. *Lancet.* 2011;378(9792):713-21.
- 10 Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113(11):1424-33.
- López-Sendón J. The heart failure epidemic. *Medicographia.* 2011;33(4):363-369.
- 15 Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science.* 2011;331:1439-1443.
- McIlvennan CK, Allen LA. Outcomes in acute heart failure: 30-day readmission versus death. *Curr Heart Fail Rep.* 2014 Dec;11(4):445-52.
- 20 Mozaffarian D, Anker S, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle heart failure model. *Circulation.* 2007;116:392-398.
- Omecamtiv mecarbil Investigator's Brochure. Thousand Oaks, CA. Amgen Inc.
- 25 Packer M, Carver JR, Rodeheffer RR, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* 1991 Nov 21;325 (21): 1468-75.
- Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer.* 1976; 34(6):585-612.
- 30 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016 Aug; 18(8):891-975.
- 35 Shen YT, Malik FI, Zhao X, et al. Improvement of cardiac function by a cardiac Myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2010;3:522-527.
- Shih JH. Sample size calculation for complex clinical trials with survival endpoints. *Control Clin Trials.* 1995 Dec;16(6):395-407.
- 40 Solomon SD, Wang D, Finn P, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients the candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation.* 2004;110:2180-2183.
- Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2012 Mar;38(3):359-67.
- 45 Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first in-man study. *Lancet.* 2011;378:667-675.
- 50 Yancy C, Jessup M, Bozkurt B et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation.* 20 May 2016. Epub ahead of print. PMID 27208050. doi: 10.1161/CIR.000000000000435.
- 55 Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report on the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128:e240-e327
- 60 [0133] Las siguientes referencias se citan a lo largo del Ejemplo 3.
- 65 1 Braunwald E, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *N Engl J Med* 1967; 277: 1012-22.

- 2 Packer M. The search for the ideal positive inotropic agent. *N Engl J Med* 1993; 329: 201-02.
- 3 Hasenfuss G, Teerlink JR. Cardiac inotropes: current agents and future directions. *Eur Heart J* 2011; 32: 1838-45.
- 5 4 Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011; 331: 1439-43.
- 10 5 Shen YT, Malik FI, Zhao X, et al. Improvement of cardiac function by a cardiac myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 522-27.
- 15 6 Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011; 378: 667-75.
- 7 Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging.
- 15 8 Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, et al. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure: the ATOMIC AHF study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1444-55.
- 20 9 Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009; 55: 1303-06.
- 10 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1581-98.
- 25 11 Palaparthi R, Banfield C, Alvarez P, et al. Relative bioavailability, food effect, and safety of the single-dose pharmacokinetics of omecamtiv mecarbil following administration of different modified-release formulations in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54:217-27.
- 30 12 Vu T, Ma P, Xiao JJ, Wang YM, Malik FI, Chow AT. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of omecamtiv mecarbil, a cardiac myosin activator, in healthy volunteers and patients with stable heart failure. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 1236-47.
- 13 Greenberg BH, Chou W, Saikali KG, et al. Safety and tolerability of omecamtiv mecarbil during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and angina. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 22-29.
- 35 14 Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD. Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* 1968; 37: 149-59.
- 15 Biering-Sorensen T, Roca GQ, et al. Systolic ejection time is an independent predictor of incident heart failure in a community based cohort free of heart failure. *J Card Fail* 2015; 21: S84.
- 40 16 Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 392-406.
- 45 17 Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010; 122: 985-92.
- 50 18 Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J, et al. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1850-59.
- 55 19 Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 440-46.
- 20 Cleland J, Freemantle N, Ghio S, et al. Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 438-45.
- 60 21 Shave R, Baggish A, George K, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 169-76.
- 22 Klinkenberg LJ, van Dijk JW, Tan FE, van Loon LJ, van Dieijken-Visser MP, Meex SJ. Circulating cardiac troponin T exhibits a diurnal rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1788-95.
- 65 23 Waldenstrom A, Ronquist G. Role of exosomes in myocardial remodeling. *Circ Res* 2014; 114: 315-24.

5 [0134] El uso de los términos "un/una" y "el/la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la divulgación (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) debe interpretarse que abarca tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, con el significado de "que incluya, pero no se limite a") a menos que se indique lo contrario.

10 [0135] La recitación de intervalos de valores en el presente documento sólo pretende servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo y cada punto final, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado y punto final se incorpora a la especificación como si se recitara individualmente en el presente documento.

15 [0136] Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o del lenguaje ejemplar (p. ej., "como") que se proporciona en el presente documento, tiene por objeto simplemente iluminar mejor la divulgación y no supone una limitación del alcance de la misma, a menos que se reivindique lo contrario. Ningún lenguaje de la especificación debe ser interpretado como indicando ningún elemento no reclamado como esencial para la práctica de la divulgación.

20 [0137] En el presente documento se describen realizaciones preferidas de la presente divulgación, incluido el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la divulgación. Las variaciones de esas realizaciones preferidas pueden llegar a ser evidentes a ésos de la habilidad ordinaria en la materia sobre la lectura de la descripción precedente. Los inventores esperan que los artesanos expertos empleen tales variaciones según convenga, y los inventores pretenden que la divulgación se practique de forma distinta a la descrita específicamente en el presente documento. En consecuencia, la presente divulgación incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto de las reivindicaciones que se adjuntan, según lo permita la legislación aplicable. Además, la divulgación abarca cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas sus posibles variaciones, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un activador del sarcómero cardíaco (CSA) para su uso en un método de tratamiento de un sujeto con insuficiencia cardíaca (HF),
- 5 en el que el CSA es omecamtiv mecarbil (OM), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el método comprende:
- 10 (a) administrar al sujeto una dosis inicial del CSA durante un periodo de tiempo inicial, en el que el periodo de tiempo inicial es de al menos aproximadamente 1 semana, o al menos aproximadamente 2 semanas, y la dosis inicial es de 25 mg, administrada al sujeto dos veces al día; y
- 15 (b) administrar posteriormente al sujeto dos veces al día
- 20 (i) aproximadamente 25 mg del CSA, cuando la concentración plasmática del sujeto del CSA medida o determinada durante o al final del periodo de tiempo inicial es mayor o aproximadamente 300 ng/mL,
- (ii) aproximadamente 37,5 mg del CSA, cuando la concentración plasmática del sujeto del CSA medida o determinada durante o al final del periodo de tiempo inicial es mayor o aproximadamente 200 ng/mL pero menor de 300 ng/mL, o
- 25 (iii) aproximadamente 50 mg, cuando la concentración plasmática del CSA en el sujeto, medida o determinada durante o al final del periodo de tiempo inicial, es inferior a 200 ng/mL.
2. El CSA para uso según la reivindicación 1, en el que el período de tiempo inicial es de al menos aproximadamente 2 semanas.
3. El CSA para uso según la reivindicación 1, donde el período de tiempo inicial es de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 3 semanas, o aproximadamente 2 semanas.
4. El CSA para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el período inicial es de aproximadamente 2 semanas.
5. El CSA para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
- 35 en el que el sujeto padece insuficiencia cardiaca crónica; y/o en el que el sujeto padece una insuficiencia cardíaca de clase II o III de la New York Heart Association.
6. El CSA para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
- 40 en el que el sujeto tiene una fracción de eyección ventricular izquierda de aproximadamente 40% o inferior; y/o en el que el sujeto tiene una concentración plasmática de NT-proBNP de al menos aproximadamente 200 pg/mL.
7. El CSA para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración plasmática del CSA en el sujeto se mide aproximadamente 1 semana, 2 semanas o 3 semanas 45 después de la primera administración de la dosis inicial.
8. El CSA para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración plasmática del CSA en el sujeto se mide aproximadamente 2 semanas después de la primera administración de la dosis inicial.
- 50 9. El CSA para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que
- (a) la dosis inicial de OM se administra oralmente al sujeto; y/o
- (b) la dosis que se administra posteriormente al sujeto se administra por vía oral al sujeto.
- 55 10. El CSA para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el OM es omecamtiv mecarbil dihidrocloruro hidrato.
11. El CSA para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el método comprende determinar la concentración plasmática del CSA tras el periodo de tiempo inicial.
- 60 12. El CSA para uso según la reivindicación 11, en el que el método comprende determinar una primera concentración plasmática del CSA después del periodo de tiempo inicial y determinar una segunda concentración plasmática del CSA después de que el sujeto haya tomado al menos una dosis posterior del CSA.

13. Omecamtiv mecarbil (OM) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de un sujeto con insuficiencia cardiaca (HF), que comprende

5 (a) administrar al sujeto una serie de dosis iniciales de omecamtiv mecarbil (OM) dos veces al día por vía oral durante un periodo inicial de unas 4 semanas, cada dosis inicial de aproximadamente 25 mg, y

(b) administrar al sujeto una serie subsiguiente de dosis de OM dos veces al día por vía oral durante un segundo periodo de tiempo que sigue al periodo de tiempo inicial,  
en el que cada dosis posterior es

10 (i) aproximadamente 25 mg, cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 2 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial es mayor o aproximadamente 300 ng/mL,

(ii) aproximadamente 37,5 mg, cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 2 semanas desde el comienzo del periodo inicial sea superior o aproximadamente 200 ng/mL pero inferior a 300 ng/mL, o

15 (iii) aproximadamente 50 mg, cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 2 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial es inferior a 200 ng/mL, opcionalmente:

20 en el que el método comprende además la medición de la concentración plasmática del sujeto en aproximadamente 2 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial; y/o  
en el que el segundo periodo de tiempo es de aproximadamente 4 semanas tras el periodo de tiempo inicial.

25 14. OM para uso según la reivindicación 13,

en el que el método comprende además administrar al sujeto una serie posterior de dosis de OM dos veces al día por vía oral durante un tercer periodo de tiempo que sigue al segundo periodo de tiempo,  
en el que cada dosis posterior administrada durante el tercer periodo de tiempo se basa en la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 6 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial, opcionalmente en el

30 que:

35 a. cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 6 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial es inferior a 750 ng/mL, cada dosis del tercer periodo de tiempo es aproximadamente la misma que la dosis subsiguiente del segundo periodo de tiempo;

b. cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 6 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial es superior o aproximadamente 750 ng/mL e inferior a 1000 ng/mL y la dosis posterior administrada durante el segundo periodo de tiempo es de 25 mg o 37,5 mg, cada dosis del tercer periodo de tiempo es de aproximadamente 25 mg;

40 c. cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 6 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial es superior o aproximadamente 750 ng/mL e inferior a 1000 ng/mL y la dosis posterior administrada durante el segundo periodo es de aproximadamente 50 mg, cada dosis del tercer periodo es de aproximadamente 37,5 mg;

d. cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 6 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial es mayor o aproximadamente 1000 ng/mL y la dosis subsiguiente administrada durante el

45 segundo periodo es de aproximadamente 25 mg, cada dosis del tercer periodo es de aproximadamente 0 mg; y  
e. cuando la concentración plasmática del sujeto medida en aproximadamente 6 semanas desde el comienzo del periodo de tiempo inicial es superior o aproximadamente 1000 ng/mL y la dosis subsiguiente administrada durante el segundo periodo es de aproximadamente 37,5 mg o aproximadamente 50 mg, cada dosis del tercer periodo es de aproximadamente 25 mg; y/o

50 en el que el método comprende además medir la concentración plasmática del sujeto aproximadamente 6 semanas después del comienzo del periodo inicial; y/o  
en el que el tercer periodo de tiempo es de al menos o aproximadamente 4 semanas después del segundo periodo de tiempo.

55

60

65

Figura 1

## Diseño del estudio y Esquema de tratamiento

2 años de inclusión, apox. 4 años de seguimiento/periodo de estudio total

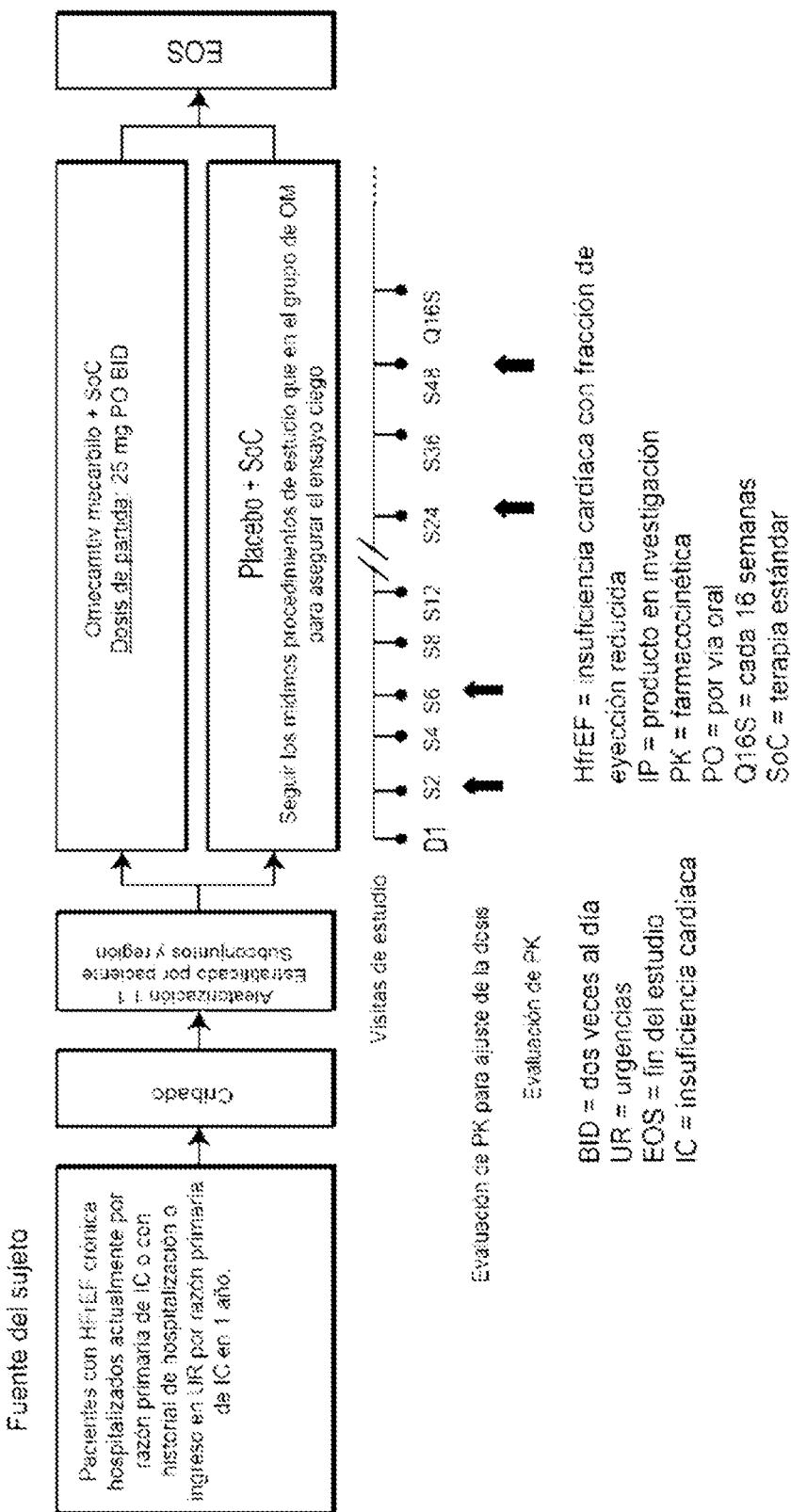
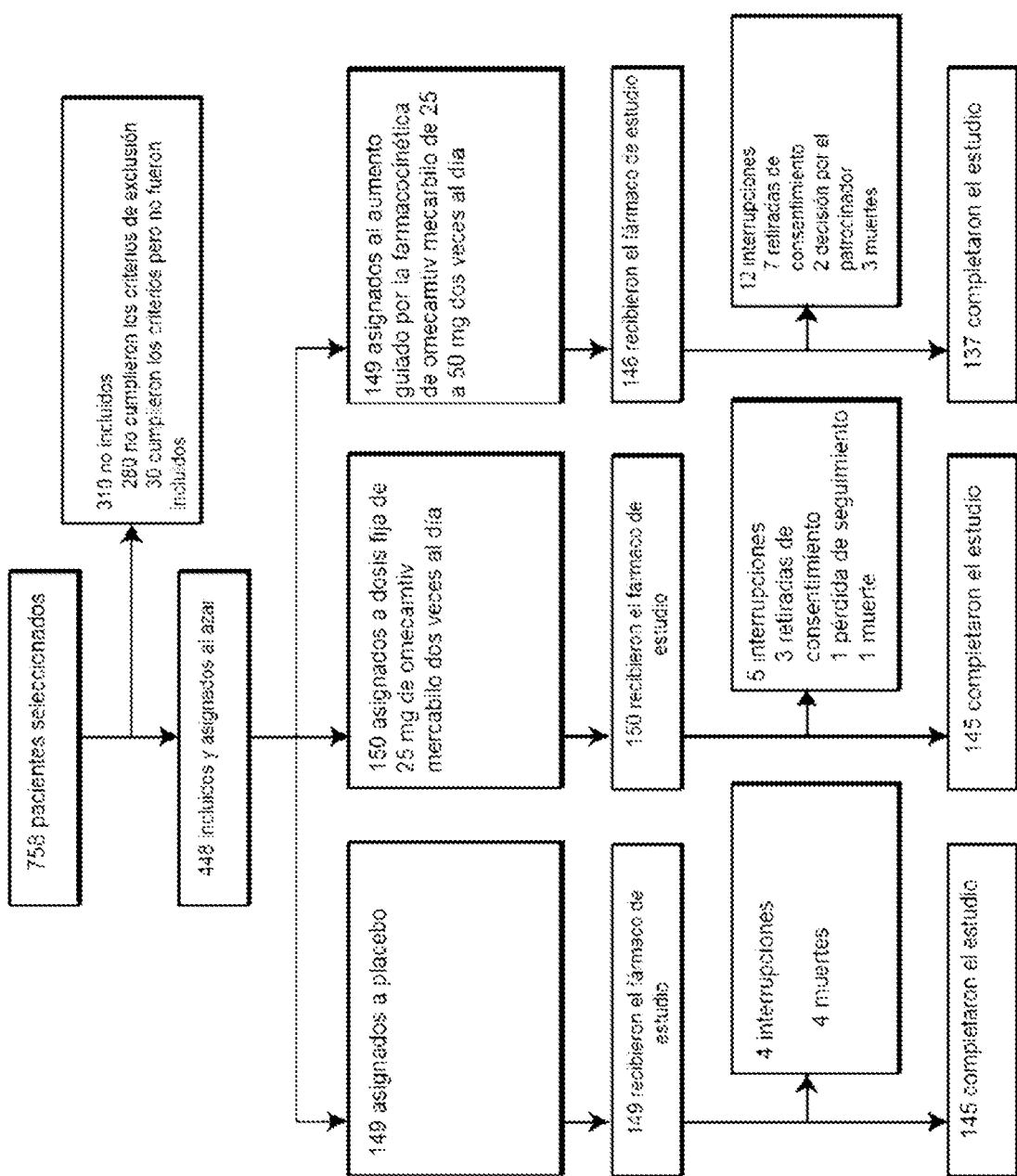
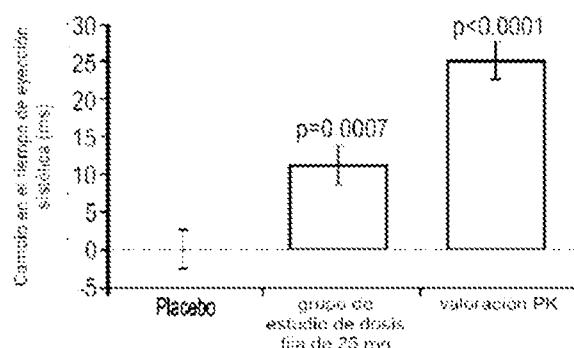
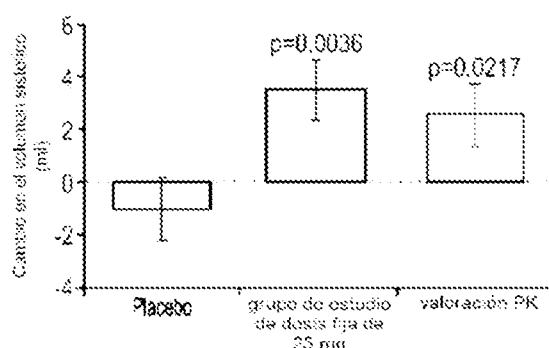
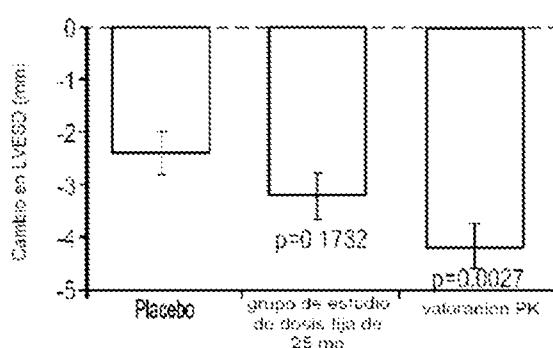
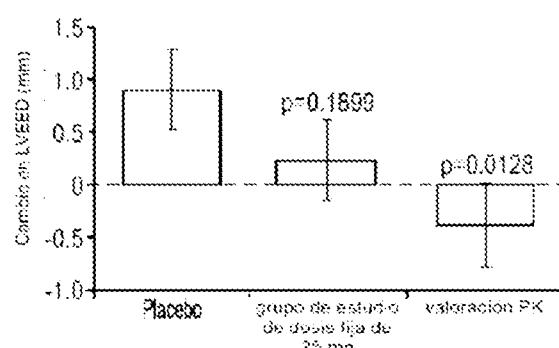
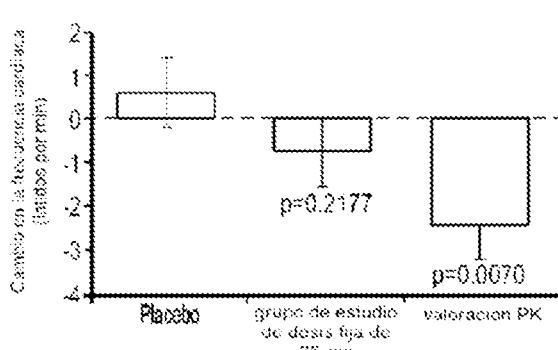
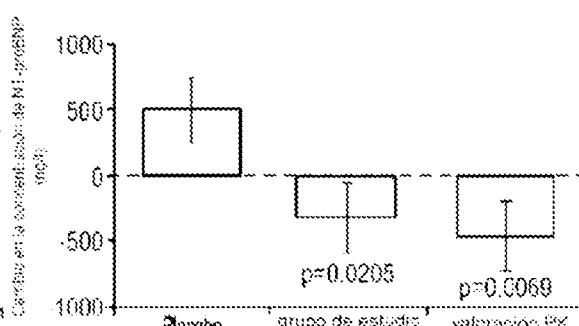


Figura 2



**Figura 3A****Figura 3B****Figura 3C****Figura 3D****Figura 3E****Figura 3F**

**Figura 4**

