



(10) 申请公布号 CN 114728002 A

(43) 申请公布日 2022.07.08

(21) 申请号 202080081138.2

洛伊克·佩舍内

(22) 申请日 2020.11.27

(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

专利代理师 李献忠 张华

(30) 优先权数据

62/941,910 2019.11.29 US

63/023,452 2020.05.12 US

63/076,149 2020.09.09 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/4965 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.05.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/083593 2020.11.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/105331 EN 2021.06.03

(71) 申请人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿施维尔

(72) 发明人 亚力山德罗·马雷斯塔

权利要求书2页 说明书53页 附图27页

(54) 发明名称

治疗肺动脉高血压的方法

(57) 摘要

本公开涉及降低患有肺动脉高血压 (PAH) 的患者的疾病进展风险的方法,该方法包括向有需要的患者施用内皮素受体拮抗剂 (ERA)、5型磷酸二酯酶 (PDE-5) 抑制剂和前列环素受体激动剂 (IP受体激动剂) 的初始三联组合疗法。

1. 一种降低患有肺动脉高血压 (PAH) 的患者的疾病进展风险的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用内皮素受体拮抗剂 (ERA)、5型磷酸二酯酶 (PDE-5) 抑制剂和前列环素受体激动剂 (IP受体激动剂) 的初始三联组合疗法。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述疾病进展风险的降低是相对于接受所述ERA和所述PDE-5抑制剂的初始双联组合疗法的患有PAH的患者群体。

3. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中所述ERA是马西替坦、波生坦、或安贝生坦、或它们药学上可接受的盐; 所述PDE-5抑制剂是他达拉非、西地那非、伐地那非、或乌地那非、或它们药学上可接受的盐; 并且所述IP受体激动剂是赛乐西帕、4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(异丙基)氨基]丁氧基}乙酸 (MRE-269)、或它们药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求3所述的方法, 其中所述ERA是马西替坦, 所述PDE-5抑制剂是他达拉非, 并且所述IP受体激动剂是赛乐西帕。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述患者是PAH未经治疗的。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中在所述初始三联组合疗法开始的六个月内进行所述患者的初始PAH诊断。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述患者在所述初始三联组合疗法开始时具有大于或等于约25mmHg的在休息时的平均肺动脉高血压 (mPAP)、小于或等于约15mmHg的平均肺动脉楔压 (PAWP) 和大于或等于约240dyn·sec/cm<sup>5</sup>的肺血管阻力 (PVR)。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述患者在所述初始三联组合疗法开始时具有大于或等于约50米的6分钟内的步行距离 (6MWD)。

9. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中所述马西替坦以约10mg的量每日一次施用。

10. 根据权利要求4-9中任一项所述的方法, 其中所述他达拉非以约20mg至约40mg的量每日一次施用。

11. 根据权利要求4-10中任一项所述的方法, 其中所述他达拉非以约40mg的量每日一次施用。

12. 根据权利要求4-11中任一项所述的方法, 其中所述赛乐西帕以约200μg至约1600μg的量每日两次施用。

13. 根据权利要求4-12中任一项所述的方法, 其中所述马西替坦、所述他达拉非和所述赛乐西帕中的每一者以一个或多个片剂的形式口服施用。

14. 根据权利要求4-12中任一项所述的方法, 其中所述马西替坦和所述他达拉非以单个片剂的形式口服施用, 并且所述赛乐西帕以一个或多个单独片剂的形式口服施用。

15. 根据权利要求2-14中任一项所述的方法, 其中所述初始三联组合疗法相对于所述初始双联组合疗法使所述疾病进展风险降低约30%至40%。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述疾病进展包括因PAH恶化而住院、PAH临床恶化或死亡。

17. 一种内皮素受体拮抗剂 (ERA)、5型磷酸二酯酶 (PDE-5) 抑制剂和前列环素受体激动剂 (IP受体激动剂) 的初始三联组合疗法, 所述初始三联组合疗法用于降低患有肺动脉高血压 (PAH) 的患者的疾病进展风险。

18. 根据权利要求17所述的初始三联组合疗法, 其中所述疾病进展风险的降低是相对

于接受所述ERA和所述PDE-5抑制剂的初始三联组合疗法的患有PAH的患者群体。

19. 根据权利要求17或18所述的初始三联组合疗法,其中所述ERA是马西替坦、波生坦、或安贝生坦、或它们药学上可接受的盐;所述PDE-5抑制剂是他达拉非、西地那非、伐地那非、或乌地那非、或它们药学上可接受的盐;并且所述IP受体激动剂是赛乐西帕、4-[ (5,6-二苯基吡嗪-2-基) (异丙基) 氨基] 丁氧基} 乙酸 (MRE-269)、或它们药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求19所述的初始三联组合疗法,其中所述ERA是马西替坦,所述PDE-5抑制剂是他达拉非,并且所述IP受体激动剂是赛乐西帕。

21. 根据权利要求17-20中任一项所述的初始三联组合疗法,其中所述患者是PAH未经治疗的。

22. 根据权利要求17-21中任一项所述的初始三联组合疗法,其中在所述初始三联组合疗法开始的六个月内进行所述患者的初始PAH诊断。

23. 根据权利要求17-22中任一项所述的初始三联组合疗法,其中所述患者在所述初始三联组合疗法开始时具有大于或等于约25mmHg的在休息时的平均肺动脉高血压 (mPAP)、小于或等于约15mmHg的平均肺动脉楔压 (PAWP) 和大于或等于约240dyn · sec/cm<sup>5</sup>的肺血管阻力 (PVR)。

24. 根据权利要求17-23中任一项所述的初始三联组合疗法,其中所述患者在所述初始三联组合疗法开始时具有大于或等于约50米的6分钟内的步行距离 (6MWD)。

25. 根据权利要求20-24中任一项所述的初始三联组合疗法,其中所述马西替坦被配制用于以约10mg的量每日一次施用。

26. 根据权利要求20-25中任一项所述的初始三联组合疗法,其中所述他达拉非被配制用于以约20mg至约40mg的量每日一次施用。

27. 根据权利要求20-26中任一项所述的初始三联组合疗法,其中所述他达拉非被配制用于以约40mg的量每日一次施用。

28. 根据权利要求20-27中任一项所述的初始三联组合疗法,其中所述赛乐西帕被配制用于以约200μg至约1600μg的量每日两次施用。

29. 根据权利要求20-28中任一项所述的初始三联组合疗法,其中所述马西替坦、所述他达拉非和所述赛乐西帕中的每一者被配制用于以一个或多个片剂的形式口服施用。

30. 根据权利要求20-28中任一项所述的初始三联组合疗法,其中所述马西替坦和所述他达拉非被配制用于以单个片剂的形式口服施用,并且所述赛乐西帕被配制用于以一个或多个单独片剂的形式口服施用。

31. 根据权利要求18-30中任一项所述的初始三联组合疗法,其中所述初始三联组合疗法相对于所述初始双联组合疗法使所述疾病进展风险降低约30%至40%。

32. 根据权利要求17-31中任一项所述的方法,其中所述疾病进展包括因PAH恶化而住院、PAH临床恶化或死亡。

## 治疗肺动脉高血压的方法

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年9月9日提交的美国临时专利申请63/076,149、2020年5月12日提交的美国临时专利申请63/023,452和2019年11月29日提交的美国临时专利申请62/941,910的优先权的权益,这些专利申请的公开内容全文以引用方式并入本文。

### 技术领域

[0003] 本公开涉及治疗肺动脉高血压 (PAH) 的方法,包括降低患有PAH的患者的疾病进展风险的方法。该方法包括向有需要的患者施用内皮素受体拮抗剂 (ERA)、5型磷酸二酯酶 (PDE-5) 抑制剂和前列环素受体激动剂 (IP受体激动剂) 的初始三联组合疗法。

### 背景技术

[0004] 肺动脉高血压 (PAH) 是一种严重的慢性肺循环障碍,其病因和发病机理各异。其特征在于肺血管阻力 (PVR) 和肺动脉压 (PAP) 的进行性增加,以及心输出量 (CO) 的降低,这最终导致右心衰竭和死亡。PAH的复杂发病机理涉及三个关键途径的功能障碍:前列环素、内皮素和一氧化氮途径。

[0005] PAH在血液动力学上被定义为 $\geq 25\text{mmHg}$ 的静息平均肺动脉压,其中正常肺动脉楔压(或左心室舒张末压) $\leq 15\text{mmHg}$ ,并且 $\text{PVR} > 240\text{dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ (或3个Wood单位)。基于临床呈现、病理学、病理生理学、预后和治疗方法,临床上将它们进一步分类为4个亚组:1) 不存在可证明的原因(特发性),2) 在家族环境中(遗传性),3) 由于使用某些药物和毒素,以及4) 与结缔组织疾病、HIV感染、门静脉高压、先天性心脏病或血吸虫病相关。

[0006] 目前用于治疗PAH的ESC/ERS指南在对初始单一疗法的临床反应不足的患者中推荐初始双联组合疗法或序贯组合疗法。在处于高风险的患者中,推荐包括静脉注射依前列醇的初始组合疗法。最近,来自第6届世界肺性高血压研讨会的会议录提出了在具有低或中等风险的1年死亡率的患者中使用内皮素受体拮抗剂 (ERA) 和5型磷酸二酯酶抑制剂 (PDE-5i) 的初始口服组合疗法,以及在高风险患者中使用包括静脉注射前列环素的初始组合疗法。

### 发明内容

[0007] 在一些实施方案中,本发明涉及降低患有肺动脉高血压 (PAH) 的患者的疾病进展风险的方法。这些方法包括向有需要的患者施用内皮素受体拮抗剂 (ERA)、5型磷酸二酯酶 (PDE-5) 抑制剂和前列环素受体激动剂 (IP受体激动剂) 的初始三联组合疗法。

### 附图说明

[0008] 图1是示出受试者水平的研究期的示意图。

[0009] 图2是示出研究水平的计划持续时间的示意图。

[0010] 图3是从基线到第26周PVR的变化(相对于基线)的散点图(分析集:全分析集)。

[0011] 图4是按亚组计第26周与基线的ANCOVA:PVR比率的森林图(分析集:全分析集)。在该图中,垂直实线表示总体治疗效果。亚组的标记大小基于每组的受试者数量。P值反映了对扩展的主要模型(包括作为协变量的分层因素和基线)进行的按亚组治疗的交互测试,其中增加了亚组变量效应及其与治疗的交互。\*=交互p值;Se1=赛乐西帕;Plc=安慰剂。

[0012] 图5是从基线到第26周6MWD的变化(相对于基线)的散点图。

[0013] 图6是示出从随机化到直至EOMOP+7天的第一疾病进展事件的时间的线图(分析集:全分析集)。在该图中,受试者在EOMOP+7天或研究结束(以较早者为准)时接受审查。当两个治疗组中少于10%的受试者处于风险中时,切割图。p值基于分层的对数秩检验。从具有Wald置信界限的分层Cox回归获得风险比估计。通过基线处的WHO FC和地理区域对分析进行分层。

[0014] 图7是示出在治疗分析中从第一疾病进展事件直至三种研究药物中的任一种的第一治疗中止的时间的线图。在该图中,受试者在EOMOP+7天或在三种研究药物中的任一种的第一治疗中止+7天或EOS(以较早者为准)时接受审查。

[0015] 图8是示出直至EOMOP因PAH而死亡或因PAH恶化而住院的时间的线图,全分析集。

[0016] 图8A是示出直至EOMOP+7天因PAH而死亡或因PAH恶化而住院的时间的线图,全分析集。在该图中,受试者在最少EOMOP+7天或EOS(以较早者为准)时接受审查。当两个治疗组中少于10%的受试者处于风险中时,切割图。p值基于分层的对数秩检验。从具有Wald置信界限的Cox回归获得风险比估计。通过基线处的WHO FC和地理区域对分析进行分层。

[0017] 图9是示出直至EOMOP死亡或首次住院(所有原因)的时间的线图,全分析集。

[0018] 图9A是示出直至EOMOP+7天死亡或首次住院(所有原因)的时间的线图,全分析集。在该图中,受试者在最少EOMOP+7天或EOS(以较早者为准)时接受审查。当两个治疗组中少于10%的受试者处于风险中时,切割图。p值基于分层的对数秩检验。从具有Wald置信界限的Cox回归获得风险比估计。通过基线处的WHO FC和地理区域对分析进行分层。

[0019] 图10是用于全分析集的从随机化到直至EOMOP+7天的死亡(所有原因)的时间的线图。

[0020] 图11是对于 $PVR < 888 \text{ dyn} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$ 的患者直至EOMOP+7天按基线处的中值PVR计到疾病进展的时间的线图。

[0021] 图12是对于 $PVR \geq 888 \text{ dyn} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$ 的患者直至EOMOP+7天按基线处的中值PVR计到疾病进展的时间的线图。

[0022] 图13是对于 $mPAP < 52 \text{ mmHg}$ 的患者直至EOMOP+7天按基线处的mPAP计到疾病进展的时间的线图。

[0023] 图14是对于 $mPAP \geq 52 \text{ mmHg}$ 的患者直至EOMOP+7天按基线处的mPAP计到疾病进展的时间的线图。

[0024] 图15是对于 $mRAP < 8 \text{ mmHg}$ 的患者直至EOMOP+7天按基线处的中值mRAP计到疾病进展的时间的线图。

[0025] 图16是对于 $mRAP \geq 8 \text{ mmHg}$ 的患者直至EOMOP+7天按中值mRAP计到疾病进展的时间的线图。

[0026] 图17是对于 $CI \geq 2.1 \text{ L} / \text{min} / \text{m}^2$ 的患者直至EOMOP+7天按基线处的CI计到疾病进展的时间的线图。

[0027] 图18是对于 $CI < 2.1L/min/m^2$ 的患者直至EOMOP+7天按基线处的CI计到疾病进展的时间的线图。

[0028] 图19是对于 $NT-proBNP < 1360ng/L$ 的患者直至EOMOP+7天按基线处的中值NT-proBNP计到疾病进展的时间的线图。

[0029] 图20是对于 $NT-proBNP \geq 1360ng/L$ 的患者直至EOMOP+7天按基线处的中值NT-proBNP计到疾病进展的时间的线图。

[0030] 图21是示出直至EOS的患者处置的研究设计的示意图。\*四名患者未启动赛乐西帕并且被分配到初始双联疗法组用于安全性分析；\*\*一名患者未接受任何治疗并从安全性分析集中排除；†120名患者接受安慰剂。

[0031] 图22是示出直至EOS到疾病进展的时间的线图。在该图中，th. = 疗法。受试者在EOS时接受审查。当两个治疗组中少于10%的受试者处于风险中时，切割图。p值基于分层的对数秩检验。从用基线处的WHO FC和地理区域分层的Cox回归获得风险比估计。三联疗法 (N = 123)，双联疗法 (N = 124)。

[0032] 图23是示出直至EOMOP的死亡时间的线图。在该图中，th. = 疗法。受试者在EOMOP或研究结束(以较早者为准)时接受审查。当两个治疗组中少于10%的受试者处于风险中时，切割图。p值基于分层的对数秩检验。从具有Wald置信界限的分层Cox回归获得风险比估计。通过基线处的WHO FC和地理区域对分析进行分层。三联疗法 (N = 123)，双联疗法 (N = 124)。

[0033] 图24是示出直至EOS的死亡时间的线图。在该图中，th. = 疗法。受试者在EOS时接受审查。当两个治疗组中少于10%的受试者处于风险中时，切割图。p值基于分层的对数秩检验。从具有Wald置信界限的分层Cox回归获得风险比估计。通过基线处的WHO FC和地理区域对分析进行分层。三联疗法 (N = 123)，双联疗法 (N = 124)。

[0034] 图25是示出直至EOMOP+7天的疾病进展事件(所有、第一和后续事件)的柱形图。

[0035] 图26是示出直至EOS的疾病进展事件(所有、第一和后续事件)的柱形图。

### 具体实施方式

[0036] 在本公开中，除非上下文另行明确指出，否则单数形式“一个”、“一种”、“该”和“所述”包括复数含义，并且对具体数值的引用至少包括该具体值。因此，例如，对“材料”的引用是指此类材料中的至少一种，以及本领域的技术人员已知的该材料的等同物等。

[0037] 当使用描述符“约”或“基本上”将值表示为近似值时，应当理解，该具体值构成了另一个实施方案。一般来讲，术语“约”或“基本上”的使用表示近似值，这些近似值可根据所公开的主题试图获得的期望特性而变化，并且将在使用该近似值的特定上下文中基于其功能进行解释。本领域的技术人员将能够按常规解释这些近似值。在一些情况下，用于特定值的有效数字的数目可以是确定词语“约”或“基本上”的范围的一种非限制性方法。在其他情况下，可以使用一系列值中使用的梯度来为每个值确定可用于术语“约”或“基本上”的预期范围。在存在的情况下，所有范围均包括端值在内并且是可组合的。即，对范围内规定的值的引用包括该范围内的每一个值。

[0038] 当提供一个列表时，除非另行指出，否则应当理解，该列表中的每个单独元素和该列表的每种组合都被理解为单独的实施方案。例如，作为“A、B或C”呈现的实施方案的列表

将被理解为包括实施方案“A”、“B”、“C”、“A或B”、“A或C”、“B或C”或者“A、B或C”。

[0039] 应当理解,为了清楚起见,本发明的某些特征在单独实施方案的上下文中进行阐述,但也可以组合形式提供在单个实施方案中。也就是说,除非明显不相容或被排除在外,否则每个单独实施方案被认为可与任何其他实施方案组合,并且这种组合被视为另一个实施方案。相反地,为简明起见,本发明的各种特征在单个实施方案的上下文中进行阐述,也可单独地或以任何子组合形式提供。还应当注意,权利要求书可制定为排除任何任选的元素。同样地,这一声明旨在当结合权利要求元素的表述“单独地”、“唯一地”等使用此类专用术语时或使用“负”限制时充当先行基础。最终,尽管实施方案可描述为一系列步骤的一部分或更普遍结构的一部分,但每个所述步骤本身也可被视为独立的实施方案。

[0040] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“治疗(treating、treatment)”等应包括为对抗疾病、病症或障碍而对患者进行的管理和护理。术语“治疗(treating和treatment)”还包括施用如本文所述的化合物或药物组合物,以(a)减轻疾病、病症或障碍的一种或多种症状或并发症; (b) 预防疾病、病症或障碍的一种或多种症状或并发症发病; 和/或(c) 消除疾病、病症或障碍的一种或多种症状或并发症。

[0041] 术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用,是指已成为治疗、观察或实验对象的人。优选地,患者已经历和/或表现出待治疗和/或预防的疾病或障碍的至少一种症状。

[0042] 如本文所用,术语“量”意指在人体中引起研究者、医生或其他临床医师正在寻求的生物或药物反应(包括缓解所治疗的疾病或障碍的一种或多种症状)的活性化合物或药剂的量。

[0043] 如本文所用,术语“疾病进展”由本领域技术人员所理解的多种因素分类。在一些实施方案中,如果发生死亡,则疾病已经进展。在其他实施方案中,如果患者因PAH恶化而住院,则疾病已经进展。在另外的实施方案中,如果患者的PAH恶化并且有必要启动减少PAH恶化的药剂诸如前列环素、前列环素类似物或前列环素受体激动剂的施用,则疾病已经进展。在其他实施方案中,如果患者具有临床恶化,则认为疾病进展。

[0044] 如本文所用,术语“临床恶化”是指基线后6MWD相对于基线处或之后获得的最高6MWD降低 $>15\%$ , 伴有WHO FC III或IV(两种情况均在相隔1-21天的两次连续基线后评估中得到确认)。

[0045] 初始三联组合疗法

[0046] 本文所述的方法涉及降低患有肺动脉高血压(PAH)的患者的疾病进展风险。该方法包括向有需要的患者施用内皮素受体拮抗剂(ERA)、5型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制剂和前列环素受体激动剂(IP受体激动剂)的初始三联组合疗法。

[0047] 如本文所述,初始三联组合疗法降低患者的疾病进展风险,包括例如住院风险。在某些实施方案中,相对于患有PAH的患者群体,诸如与接受ERA和PDE-5抑制剂的初始双联组合疗法(即不存在IP受体激动剂)的患者处于基本上相同的疾病进展水平的群体,风险降低。在实施例1中公开了这种相对分析。在一些实施方案中,相对于接受初始双联组合疗法的患者群体,该方法使疾病进展风险降低至少约20%。在其他实施方案中,相对于初始双联组合疗法,该方法使疾病进展风险降低约20%至约50%、并且更优选地约30%至约40%。在另外的实施方案中,相对于初始双联组合疗法,该方法使疾病进展风险降低约25%至约45%、约30%至约45%、约35%至约50%、或约40%至约50%。在其他实施方案中,相对于初

始双联组合疗法,该方法使疾病进展风险降低至少约30%,包括约30%。在其他实施方案中,相对于初始双联组合疗法,该方法使疾病进展风险降低至少约40%,包括约40%。在其他实施方案中,相对于初始双联组合疗法,该方法使疾病进展风险降低至少约50%,包括约50%。

[0048] 如本文所用,术语“三联组合疗法”是指本文公开的使用ERA、PDE-5抑制剂和IP受体激动剂中的所有三种的治疗方案。ERA、PDE-5抑制剂和IP受体激动剂中的所有三种可在治疗方法中同时或在不同时间(例如依次)施用。类似地,术语“双联组合疗法”是指在不存在IP受体激动剂的情况下使用ERA和PDE-5抑制剂的本领域的治疗方案和方法。

[0049] 当提及“三联组合疗法”时,术语“初始”意指ERA、PDE-5和IP受体激动剂的前期组合治疗。“初始”三联组合疗法(或“初始”双联组合疗法)包括组分在彼此的短时间段内启动,并且此后由医师或其他医疗保健提供者按照处方施用各组分。例如,在初始三联组合疗法中,ERA、PDE-5抑制剂和IP受体激动剂中的每一者可在同一天启动。在其他实施方案中,用每种组分的治疗可在彼此的短时间段内启动,例如在彼此的1周内、2周内、3周内或4周内。例如,可基于医师或其他医疗保健提供者的指导来改变每种组分的开始的顺序和定时(对于初始三联或初始双联组合疗法)。在一些实施方案中,在组合疗法开始时的第1天施用IP受体激动剂、ERA或PDE-5抑制剂中的一种或两种,并且在第1天后约一周至约3周内施用IP受体激动剂、ERA或PDE-5抑制剂中的一种或两种。例如,如在本文的实施例部分中,ERA和PDE-5抑制剂在第1天开始,IP受体激动剂在第 $15 \pm 3$ 天开始。

[0050] 当提及“三联组合疗法”时,术语“初始”与其中基于患者对先前治疗诸如单一疗法或双联组合疗法的临床反应添加组分中的一种或两种的顺序疗法相反。例如,ERA、PDE-5和IP受体激动剂的初始三联组合疗法包括包含所有三种组分的前期治疗方案,这与其中在患者被评估为对ERA和PDE-5抑制剂的初始双联组合疗法具有不充分的临床反应后用IP受体激动剂补充ERA和PDE-5抑制剂的初始双联组合疗法的顺序三联组合疗法相反。初始三联组合疗法也可独立于患者对组分中的一者诸如ERA或PDE-5抑制剂的单一疗法的临床反应而施用。同样,初始双联组合疗法包括组分中的两者通常是ERA和PDE-5抑制剂的前期治疗,这与其中基于患者对用其他组分中的一者的先前最初单一疗法的临床反应而添加组分中的一者的顺序疗法相反。

[0051] 如本文和本领域中所用,术语“肺动脉高血压”和“PAH”是可互换的并且定义患者在肺中具有高血压的病症。PAH发生在当整个肺中的非常小的动脉直径变窄时,这增加了对通过肺的血流的阻力。在一些实施方案中,狭窄的根本原因是未知的,即特发性肺性高血压。PAH也被分类为亚组,包括(i)家族性或遗传性PAH,(ii)由药物或毒素引起的PAH,(iii)与其它病症诸如结缔组织疾病(硬皮病或狼疮)、先天性心脏问题、肝脏中的高血压、HIV、感染(血吸虫病)和镰状细胞性贫血相关的PAH,(iv)由罕见血液病症(例如肺毛细血管瘤病)引起的PAH,或(v)婴儿中的PAH(新生儿的持续性肺性高血压)。患者PAH的严重程度通常由分类系统即世界卫生组织(WHO)分类系统来评估。参见表A。

分类	患者症状
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>对体力活动没有限制。</li> <li>普通的体力活动不会引起疲劳、胸痛或近晕厥的过度呼吸困难。</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>体力活动略受限制。</li> <li>休息时舒适。</li> <li>普通的体力活动引起过度的呼吸困难或疲劳、胸痛或近晕厥。</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>体力活动明显受限制。</li> <li>休息时舒适。</li> <li>低于普通的活动引起过度的呼吸困难或疲劳、胸痛或近晕厥。</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>无症状无法进行任何体力活动。</li> <li>明显的右心衰竭迹象。</li> <li>呼吸困难和/或疲劳可能在休息时存在。</li> <li>任何体力活动都会增加不适。</li> </ul>

[0052] 通常,较高的PAH类别指示更严重的疾病状态和/或对于患者要准确诊断并开始PAH疗法的更大紧迫性。因此,该方法降低了患者从较低WHO PAH类别进展到较高WHO PAH类别的风险。在一些实施方案中,该方法降低了PAH患者从WHO I类进展到WHO II类、从WHO I类进展到WHO III类、从WHO I类进展到WHO IV类、从WHO II类进展到WHO III类、从WHO II类进展到WHO IV类或从WHO III类进展到WHO IV类的风险。

[0054] 该方法还可以或另外通过预防或限制PAH相关的住院、PAH的临床恶化、减少PAH恶化的药剂的启动、或死亡来减少PAH疾病进展。在一些实施方案中,该方法降低了例如针对PAH恶化的患者住院的风险。在其他实施方案中,该方法降低了PAH的临床恶化的风险。在另外的实施方案中,该方法降低了患者死亡的风险。在其他实施方案中,该方法避免了必须启动减少PAH恶化的药剂诸如前列环素、前列环素类似物或前列环素受体激动剂的施用。例如,本文实施例部分中的表13包括对某些疾病进展事件的评估。

[0055] 在某些实施方案中,患者是PAH未经治疗的,然而,先前或目前接受针对PAH的治疗方案的患者也可受益于本文公开的方法。如本文所用,术语“未经治疗的”指在启动根据本文所述的方法治疗之前尚未对PAH进行治疗的患者。在一些实施方案中,患者在启动根据本文所述的方法治疗之前尚未服用内皮素受体拮抗剂(ERA)。在其他实施方案中,患者在启动根据本文所述的方法治疗之前尚未服用5型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制剂。在另外的实施方案中,患者在启动根据本文所述的方法治疗之前尚未服用前列环素受体激动剂(IP受体激动剂)。在其他实施方案中,患者在启动根据本文所述的方法治疗之前尚未服用内皮素受体拮抗剂(ERA)、5型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制剂和前列环素受体激动剂(IP受体激动剂)。

[0056] 在其他实施方案中,患者还或除了未经治疗之外,被新诊断为患有PAH。例如,在初始三联组合疗法开始的约六个月内进行患者的初始PAH诊断。在一些实施方案中,在初始三联组合疗法开始的约6、约5、约4、约3、约2或约1个月内做出初始PAH诊断。

[0057] 本文所述的方法在正常化和/或改善平均肺动脉高血压(mPAP)、肺动脉楔压(PAWP)和肺血管阻力(PVR)中的一者或多者方面也是有效的。在一些实施方案中,该方法在降低mPAP或PVR中的一者或多者的异常升高水平方面是有效的。因此,mPAP和/或PVR可在开始治疗时升高并且使用本文公开的初始三联组合疗法方法降低。

[0058] 在其初始三联组合开始时,患者可在休息时具有大于或等于约25mmHg的mPAP。通常,初始三联组合疗法可降低患者的mPAP水平。在一些实施方案中,该方法导致mPAP水平降低约5mmHg、约10mmHg、约15mmHg或约20mmHg。

[0059] 患者在初始三联组合疗法开始时还可具有小于或等于约15mmHg的平均PAWP。在一些实施方案中,患者在初始三联组合疗法开始时可具有小于约15mmHg、约14mmHg、约13mmHg、约12mmHg、约11mmHg、约10mmHg、约9mmHg、约8mmHg、约7mmHg、约6mmHg、约5mmHg、约4mmHg、约3mmHg、约2mmHg或约1mmHg的平均肺动脉楔压。

[0060] 患者在初始三联组合疗法开始时还可具有大于或等于约240dyn·sec/cm<sup>5</sup>的PVR。在其他实施方案中,患者在初始三联组合疗法开始时具有大于或等于约480dyn·sec/cm<sup>5</sup>的PVR。该方法导致患者的PVR降低。

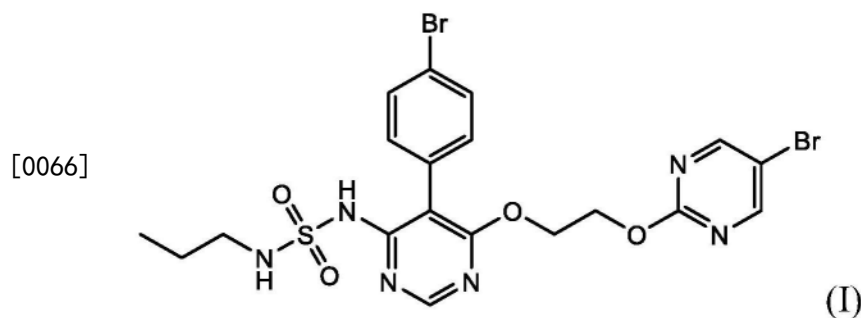
[0061] 还预期,患者在初始三联组合疗法开始时具有大于或等于约50米的6分钟内的步行距离(6MWD)。例如,通常,新诊断的患者的6MWD在约150米至500米的范围内。然而,在其他实施方案中,患者在初始疗法开始时具有小于50米的6MWD。本文公开的初始三联组合疗法在增加6MWD水平方面是有效的。

#### [0062] 内皮素受体拮抗剂

[0063] 本文所述的方法包括施用一定量的ERA。“内皮素受体拮抗剂”或“ERA”可由医师或其它医疗保健提供者选择。在一些实施方案中,ERA是马西替坦、波生坦、或安贝生坦、或它们药学上可接受的盐。在其他实施方案中,ERA是马西替坦。在另外的实施方案中,ERA是波生坦。在其他实施方案中,ERA是安贝生坦。

[0064] 在一些实施方案中,ERA的量小于约15mg。在另外的实施方案中,ERA的量为约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg或约15mg。在其他实施方案中,ERA的量为约1mg至约15mg、约1mg至约10mg、约1mg至约5mg、约5mg至约15mg、约5mg至约10mg或约10mg至约15mg。在另外的实施方案中,ERA的量为约5mg至约15mg。在另外的实施方案中,ERA的量为约10mg。ERA的量在整个治疗方法中可以是相同的,或者可改变。在一些实施方案中,ERA的量增加。在其他实施方案中,ERA的量降低。有利地,ERA由患者在白天的同一时间服用。因此,在一些实施方案中,ERA在早上服用。在其他实施方案中,ERA在晚上服用。如由医师或其他医疗保健提供者确定的,ERA的量可作为单剂量服用或分成两个或更多个剂量服用。优选地,ERA作为单剂量服用。

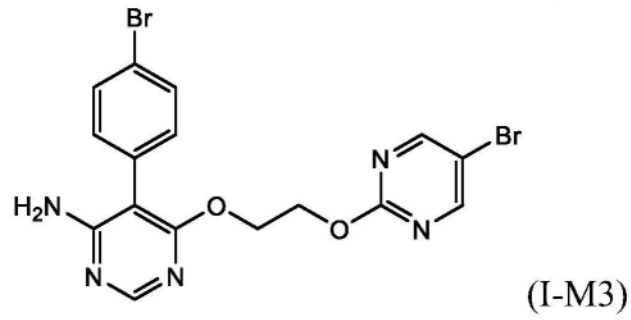
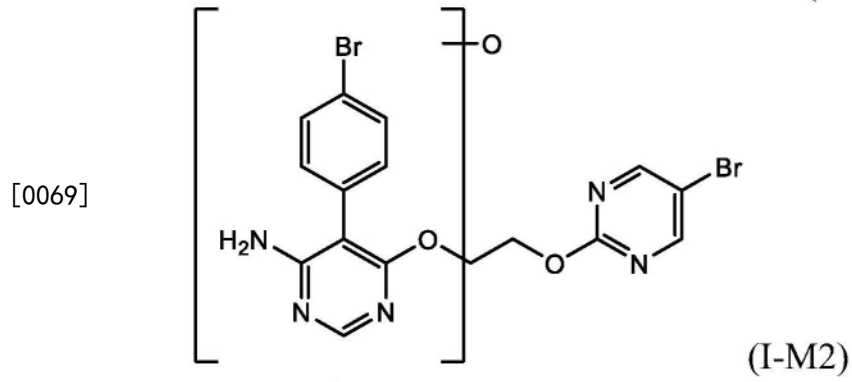
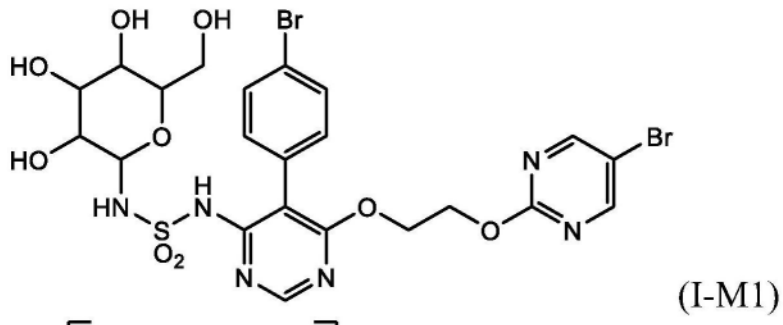
[0065] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“马西替坦”是指式(I)的N-[5-(4-溴苯基)-6-[2-[(5-溴-2-嘧啶基)氧基]乙氧基]-4-嘧啶基]-N'-丙基磺酰胺。

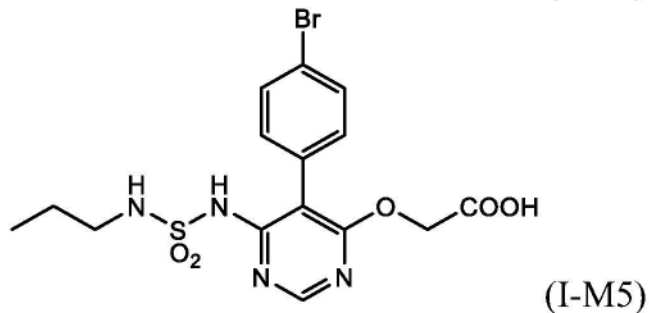
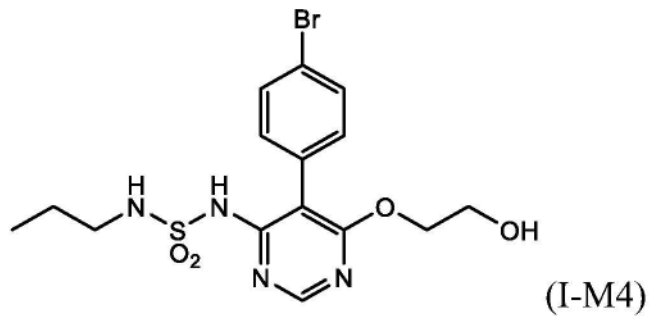


[0067] 在其他实施方案中,马西替坦是指马西替坦的立体异构体,诸如纯形式或基本上纯形式的对映体和非对映体。马西替坦也指其外消旋的混合物。如本文所用,“马西替坦”还

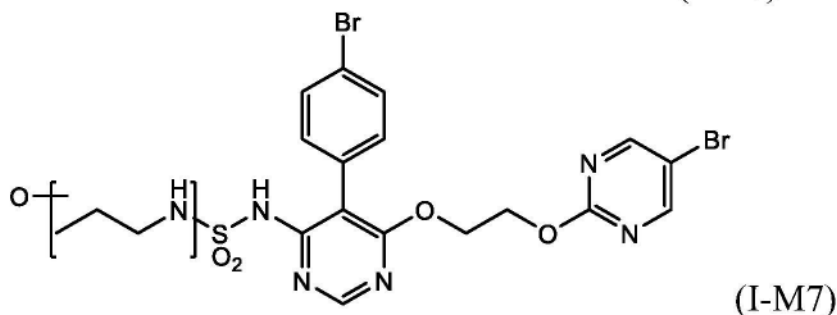
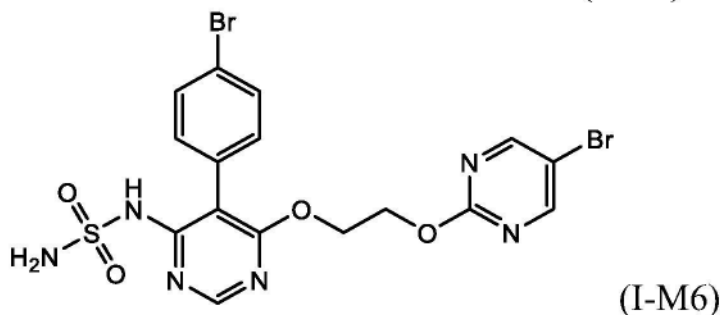
指无定形形式或结晶形式的马西替坦。在一些实施方案中,马西替坦为结晶形式。在其他实施方案中,马西替坦为无定形形式。结晶度可由本领域的技术人员使用一种或多种技术诸如例如单晶x射线衍射、粉末x射线衍射、差示扫描量热法、熔点等来确定。如本文所用,“马西替坦”包括其无水形式或水合物。在某些实施方案中,马西替坦为无水形式。在其他实施方案中,马西替坦为其水合物。如本文所用,“马西替坦”还指其溶剂化物。此类溶剂化物包括通过分子间力或化学键结合到马西替坦分子的一个或多个位置的溶剂的分子。如本文所用,“马西替坦”也可指其多晶型物。马西替坦的此类多晶型物包括分子的结晶形式,每种多晶型物的晶格具有变化。术语“马西替坦”还可包括其药学上可接受的盐,其可由本领域的技术人员容易地选择。表述“药学上可接受的盐”涵盖与无机酸或有机酸如氢卤酸形成的盐,所述酸例如盐酸或氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、柠檬酸、甲酸、乙酸、马来酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等,或者如果式I的化合物本质上是酸性的,则与无机碱如碱或碱土碱形成的盐,所述碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等。如本领域技术人员所理解的,马西替坦可商购获得。例如,马西替坦以商品名 **OPSUMIT<sup>®</sup>** 获得。马西替坦是内皮素受体拮抗剂并且可根据在美国专利7,094,781中所公开的方法来制备,该专利以引用方式并入本文。

[0068] 本发明还设想施用马西替坦代谢物或其药学上可接受的盐。有利地,马西替坦代谢物是代谢活性化合物。因此,在某些实施方案中,马西替坦代谢物具有式I-M1至I-M7。在一些实施方案中,马西替坦代谢物具有式I-M6;I-M6也以代号ACT-132577和国际非专有名称阿普昔腾坦(aprocitentan)为人所知。





[0070]

[0071] 前列环素受体激动剂

[0072] 本文所述的方法还包括施用前列环素受体激动剂 (IP受体激动剂)。本领域技术人员将能够选择IP受体激动剂。在一些实施方案中,IP受体激动剂是赛乐西帕、4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(异丙基)氨基]丁氧基}乙酸 (MRE-269)、或雷利帕格、或它们药学上可接受的盐。另外,与本文所公开的方法结合,前列环素类似物(或前列腺素类)可取代IP受体激动剂。前列环素类似物(或前列腺素类)的示例包括依前列醇、曲前列环素、贝前列素或伊洛前列素、或它们药学上可接受的盐。本文关于IP受体激动剂的公开内容也适用于前列环素类似物(或前列腺素类)。

[0073] 在初始三联组合中用IP受体激动剂治疗可与ERA和PDE-5抑制剂同时开始,但通常在用PDE-5抑制剂和ERA开始初始治疗之后开始。通常,在初始三联组合疗法的第1天后约10天至约20天向患者施用IP受体激动剂的起始剂量。在一些实施方案中,IP受体激动剂的起始剂量在初始三联组合疗法的第1天后约12天至约18天、约13天至约17天、约14天至约16

天、约13天至约18天、约13天至约17天、约13天至约16天、约13天至约15天、约14天至约18天、约14天至约17天、约14天至约16天、约15天至约18天、约15天至约17天、约15天至约16天、约16天至约18天、约16天至约17天、或约17天至约18天施用。在其他实施方案中，在初始三联组合疗法的第1天后约12天施用IP受体激动剂的起始剂量。在另外的实施方案中，在初始三联组合疗法的第1天后约13天施用IP受体激动剂的起始剂量。在其他实施方案中，在初始三联组合疗法的第1天后约14天施用IP受体激动剂的起始剂量。在另外的实施方案中，在初始三联组合疗法的第1天后约15天施用IP受体激动剂的起始剂量。在其他实施方案中，在初始三联组合疗法的第1天后约16天施用IP受体激动剂的起始剂量。在另外的实施方案中，在初始三联组合疗法的第1天后约17天施用IP受体激动剂的起始剂量。在其他实施方案中，在初始三联组合疗法的第1天后约18天施用IP受体激动剂的起始剂量。

[0074] IP受体激动剂的量可由医师或其它医疗保健提供者基于诸如疾病的严重程度、患者的物理特性等因素来选择。在一些实施方案中，IP受体激动剂的量为至少约10 $\mu$ g。在一些实施方案中，IP受体激动剂的量为至少约100 $\mu$ g、约200 $\mu$ g、约300 $\mu$ g、约400 $\mu$ g、约500 $\mu$ g、约600 $\mu$ g、约700 $\mu$ g、约800 $\mu$ g、约900 $\mu$ g、约1000 $\mu$ g、约1100 $\mu$ g、约1200 $\mu$ g、约1300 $\mu$ g、约1400 $\mu$ g、约1500 $\mu$ g、约1600 $\mu$ g、约1700 $\mu$ g、约1800 $\mu$ g、约1900 $\mu$ g、约2000 $\mu$ g、约2100 $\mu$ g、约2200 $\mu$ g、约2300 $\mu$ g、约2400 $\mu$ g、约2500 $\mu$ g、约2600 $\mu$ g、约2700 $\mu$ g、约2800 $\mu$ g、约2900 $\mu$ g、约3000 $\mu$ g、约3100 $\mu$ g、约3200 $\mu$ g、约3300 $\mu$ g、约3400 $\mu$ g或约3500 $\mu$ g。

[0075] IP受体激动剂的日剂量可每日一次、每日两次或每日三次施用，优选地每日两次施用。在一些实施方案中，剂量每日施用两次。在其他实施方案中，剂量在中午之前施用一次，并且在中午之后施用一次。在另外的实施方案中，日剂量每日施用一次。

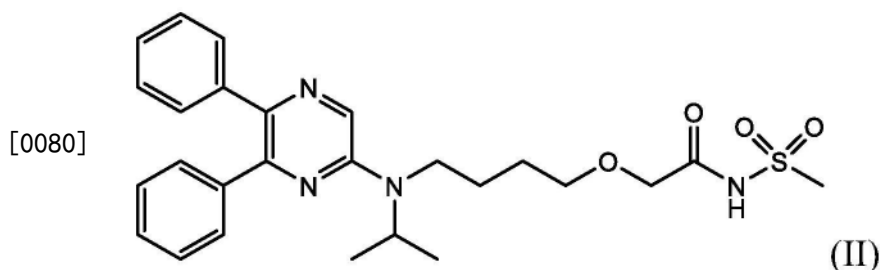
[0076] 有利地，IP受体激动剂的剂量不超过每日两次约1600 $\mu$ g，即每天3200 $\mu$ g。在一些实施方案中，每日两次的IP受体激动剂的剂量为约100 $\mu$ g至约3500 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约2800 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约2600 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约2400 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约2200 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约2000 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约1800 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约1600 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约1400 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约1200 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约1000 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约800 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约600 $\mu$ g、约200 $\mu$ g至约400 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约2800 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约2600 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约2400 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约2200 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约2000 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约1800 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约1600 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约1400 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约1200 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约1000 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约800 $\mu$ g、约400 $\mu$ g至约600 $\mu$ g、约600 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约600 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、约600 $\mu$ g至约2800 $\mu$ g、约600 $\mu$ g至约2600 $\mu$ g、约600 $\mu$ g至约2400 $\mu$ g、约600 $\mu$ g至约2200 $\mu$ g、约600 $\mu$ g至约2000 $\mu$ g、约600 $\mu$ g至约1800 $\mu$ g、约600 $\mu$ g至约1600 $\mu$ g、约600 $\mu$ g至约1400 $\mu$ g、约600 $\mu$ g至约1200 $\mu$ g、约600 $\mu$ g至约1000 $\mu$ g、约600 $\mu$ g至约800 $\mu$ g、约800 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约800 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、约800 $\mu$ g至约2800 $\mu$ g、约800 $\mu$ g至约2600 $\mu$ g、约800 $\mu$ g至约2400 $\mu$ g、约800 $\mu$ g至约2200 $\mu$ g、约800 $\mu$ g至约2000 $\mu$ g、约800 $\mu$ g至约1800 $\mu$ g、约800 $\mu$ g至约1600 $\mu$ g、约800 $\mu$ g至约1400 $\mu$ g、约800 $\mu$ g至约1200 $\mu$ g、约800 $\mu$ g至约1000 $\mu$ g、约1000 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约1000 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、约1000 $\mu$ g至约2800 $\mu$ g、约1000 $\mu$ g至约2600 $\mu$ g、约1000 $\mu$ g至约2400 $\mu$ g、约1000 $\mu$ g至约2200 $\mu$ g、约1000 $\mu$ g至约2000 $\mu$ g、约1000 $\mu$ g至约1800 $\mu$ g、约1000 $\mu$ g至约1600 $\mu$ g、约1000 $\mu$ g至约1400 $\mu$ g、约1000 $\mu$ g至约1200 $\mu$ g、约1200 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约1200 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、约1200 $\mu$ g至约2800 $\mu$ g、约1200 $\mu$ g至约2600 $\mu$ g、约1200 $\mu$ g至约2400 $\mu$ g、约1200 $\mu$ g至约2200 $\mu$ g、约1200 $\mu$ g至约2000 $\mu$ g、约1200 $\mu$ g至

约1800 $\mu$ g、约1200 $\mu$ g至约1600 $\mu$ g、约1200 $\mu$ g至约1400 $\mu$ g、约1400 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约1400 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、约1400 $\mu$ g至约2800 $\mu$ g、约1400 $\mu$ g至约2600 $\mu$ g、约1400 $\mu$ g至约2400 $\mu$ g、约1400 $\mu$ g至约2200 $\mu$ g、约1400 $\mu$ g至约2000 $\mu$ g、约1400 $\mu$ g至约1800 $\mu$ g、约1400 $\mu$ g至约1600 $\mu$ g、约1600 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约1600 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、约1600 $\mu$ g至约2800 $\mu$ g、约1600 $\mu$ g至约2600 $\mu$ g、约1600 $\mu$ g至约2400 $\mu$ g、约1600 $\mu$ g至约2200 $\mu$ g、约1600 $\mu$ g至约2000 $\mu$ g、约1600 $\mu$ g至约1800 $\mu$ g、约1800 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约1800 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、约1800 $\mu$ g至约2800 $\mu$ g、约1800 $\mu$ g至约2600 $\mu$ g、约1800 $\mu$ g至约2400 $\mu$ g、约1800 $\mu$ g至约2200 $\mu$ g、约1800 $\mu$ g至约2000 $\mu$ g、约2000 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约2000 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、约2000 $\mu$ g至约2800 $\mu$ g、约2000 $\mu$ g至约2600 $\mu$ g、约2000 $\mu$ g至约2400 $\mu$ g、约2000 $\mu$ g至约2200 $\mu$ g、约2200 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约2200 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、约2200 $\mu$ g至约2800 $\mu$ g、约2200 $\mu$ g至约2600 $\mu$ g、约2200 $\mu$ g至约2400 $\mu$ g、约2400 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约2400 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、约2400 $\mu$ g至约2800 $\mu$ g、约2400 $\mu$ g至约2600 $\mu$ g、约2600 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约2600 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、约2600 $\mu$ g至约2800 $\mu$ g、约2800 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g、约2800 $\mu$ g至约3000 $\mu$ g、或约3000 $\mu$ g至约3200 $\mu$ g。在另外的实施方案中，IP受体激动剂在每日两次的基础上的剂量为约200 $\mu$ g至约1600 $\mu$ g。在其他实施方案中，IP受体激动剂在每日两次的基础上的剂量为约200 $\mu$ g至约1600 $\mu$ g。在另外的实施方案中，IP受体激动剂在每日两次的基础上的剂量为每日两次约1200 $\mu$ g至约1600 $\mu$ g。

[0077] 通常，IP受体激动剂的起始日剂量为约400 $\mu$ g。这可以一个剂量(400 $\mu$ g)或优选地以两个剂量(200 $\mu$ g/剂量)施用于患者。当以两个剂量施用于患者时，剂量同时服用或交错服用。在一些实施方案中，第一200 $\mu$ g剂量可在早上服用，并且第二200 $\mu$ g剂量在晚上服用。在其他实施方案中，在早上服用400 $\mu$ g起始剂量。在另外的实施方案中，在晚上服用400 $\mu$ g起始剂量。

[0078] 有利地，调整IP受体激动剂的量以提供如由医师或其它医疗保健提供者确定的最大耐受剂量。根据患者耐受性，IP受体激动剂的剂量从IP受体激动剂的初始剂量以规则的间隔增加，直至最大耐受剂量(MTD)。通常，MTD为每日两次1600 $\mu$ g，或直到患者经历不能耐受和/或医学上控制的不良药理作用。规则的间隔可以是每天或每周，但给药通常以每周的间隔增加。

[0079] 在某些实施方案中，IP受体激动剂是赛乐西帕。如本文所用，除非另有说明，否则术语“赛乐西帕”是指式(II)的2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(丙-2-基)氨基]丁氧基}-N-(甲磺酰基)乙酰胺。

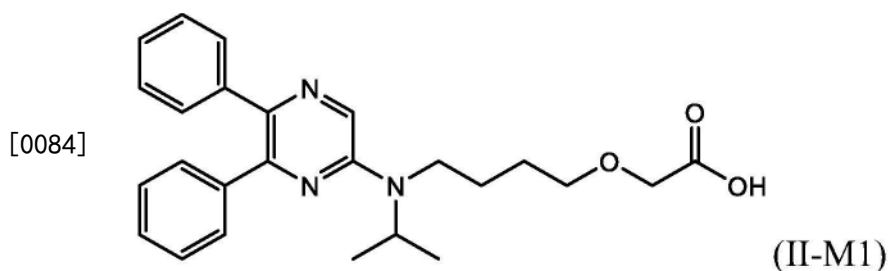


[0081] 如本文所用，“赛乐西帕”还指无定形形式或结晶形式的赛乐西帕，诸如其多晶型物。在一些实施方案中，赛乐西帕为结晶形式，诸如多晶型物。在其他实施方案中，赛乐西帕为无定形形式。在其他实施方案中，赛乐西帕是美国专利8,791,122和9,284,280中描述的I型、美国专利9,340,516中描述的II型或美国专利9,440,931中描述的III型，所有这些专利以引用方式并入本文。结晶度可由本领域的技术人员使用一种或多种技术诸如例如单晶x

射线衍射、粉末x射线衍射、差示扫描量热法、熔点等来确定。如本文所用，“赛乐西帕”包括其无水形式或水合物。在某些实施方案中，赛乐西帕为无水形式。在其他实施方案中，赛乐西帕为其水合物。如本文所用，“赛乐西帕”还指其溶剂化物。此类溶剂化物包括通过分子间力或化学键结合到赛乐西帕分子的一个或多个位置的溶剂的分子。

[0082] 术语“赛乐西帕”还可包括其药学上可接受的盐，其可由本领域的技术人员容易地选择。“药学上可接受的盐”旨在表示赛乐西帕的盐，该盐是无毒的、生物学上可耐受的或换句话说讲在生物学上适于施用于受试者。参见例如Berge, “Pharmaceutical Salts”, J.Pharm.Sci., 1977, 66:1-19和Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl和Wermuth编辑, Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002, 这些文献以引用方式并入本文。赛乐西帕可以游离碱或酸的形式使用，但也可在通过已知方法形成药学上可接受的盐之后使用。当赛乐西帕为碱性时，“盐”的示例包括无机酸诸如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢氟酸和氢溴酸的盐，以及有机酸诸如乙酸、酒石酸、乳酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸和樟脑磺酸的盐。当赛乐西帕为酸性时，“盐”的示例包括碱金属盐诸如钠盐和钾盐，以及碱土金属盐诸如钙盐。还设想了赛乐西帕的几何异构体(Z型和E型)或它们的混合物。如本领域技术人员所理解的，赛乐西帕可商购获得。参见例如美国专利7,205,302, 其以引用方式并入本文。例如，赛乐西帕可作为Uptravi<sup>®</sup>获得，并且也称为ACT-293987或NS-304。赛乐西帕是前列环素受体的激动剂，并且可根据美国专利7,205,302中公开的方法制备。

[0083] 本公开还设想施用赛乐西帕代谢物。有利地，赛乐西帕代谢物是代谢活性化合物。因此，在某些实施方案中，赛乐西帕代谢物具有式II-M1, 4-[ (5,6-二苯基吡嗪-2-基) (异丙基) 氨基] 丁氧基} 乙酸。II-M1也以代码名称ACT-333679或MRE-269已知。赛乐西帕的制备在WO-2002/088084 (以引用方式并入本文) 中有所描述。游离碱的多晶型形式即结晶形式I、II和III的制备公开于WO-2010/150865 (以引用方式并入本文)；药学上可接受的盐的多晶型形式公开于WO-2011/024874 (以引用方式并入本文)。



[0085] 5型磷酸二酯酶抑制剂

[0086] 本文所述的方法还包括施用5型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制剂。医师或其它医疗保健提供者将能够选择合适的(PDE-5)抑制剂。在一些实施方案中，(PDE-5)抑制剂是他达拉非、西地那非、伐地那非、或乌地那非、或它们药学上可接受的盐。在其他实施方案中，PDE-5抑制剂是他达拉非。在其他实施方案中，PDE-5抑制剂是西地那非。在另外的实施方案中，PDE-5抑制剂是伐地那非。在其他实施方案中，PDE-5抑制剂是乌地那非。

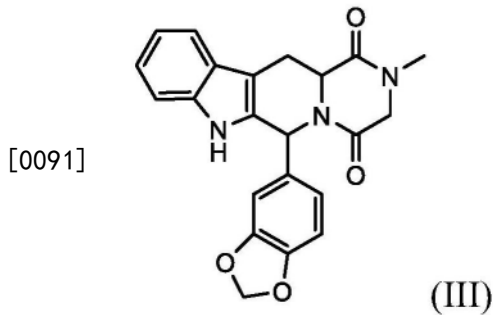
[0087] PDE-5抑制剂的日剂量可每日一次、每日两次或每日三次施用，优选地每日两次施用。在一些实施方案中，剂量每日施用一次。PDE-5抑制剂的量可由医师或其它医疗保健提供者基于诸如疾病的严重程度、患者的物理特性等因素来选择。在一些实施方案中，PDE-5

抑制剂的量为至少约5mg。在一些实施方案中，PDE-5抑制剂的量为约5mg至约100mg、约10mg至约100mg、约10mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约70mg、约10mg至约60mg、约10mg至约50mg、约10mg至约40mg、约10mg至约30mg、约10mg至约20mg、约20mg至约100mg、约20mg至约90mg、约20mg至约80mg、约20mg至约70mg、约20mg至约60mg、约20mg至约50mg、约20mg至约40mg、约20mg至约30mg、约30mg至约100mg、约30mg至约90mg、约30mg至约80mg、约30mg至约70mg、约30mg至约60mg、约30mg至约50mg、约30mg至约40mg、约40mg至约100mg、约40mg至约90mg、约40mg至约80mg、约40mg至约70mg、约40mg至约60mg、约40mg至约50mg、约50mg至约100mg、约50mg至约90mg、约50mg至约80mg、约50mg至约70mg、约50mg至约60mg、约60mg至约100mg、约60mg至约90mg、约60mg至约80mg、约60mg至约70mg、约70mg至约100mg、约70mg至约90mg、约70mg至约80mg、约80mg至约100mg、约80mg至约90mg、约90mg至约100mg。在另外的实施方案中，PDE-5抑制剂的量为约20mg至约40mg。在其他实施方案中，PDE-5抑制剂的量为约20mg。在另外的实施方案中，PDE-5抑制剂的量为约40mg。

[0088] 希望在初始三联组合疗法期间获得PDE-5抑制剂的 $\text{最大耐受剂量 (MTD)}$ 。因此，PDE-5抑制剂的量在整个治疗方法中可以是相同的，或者可改变。在一些实施方案中，PDE-5抑制剂的量从初始剂量增加。在其他实施方案中，PDE-5抑制剂的量从初始剂量降低。可根据多种因素调整PDE-5抑制剂的剂量，包括但不限于肾和肝损伤。因此，在一些实施方案中，PDE-5抑制剂的初始剂量在初始三联组合疗法期间增加约20mg。例如，根据患者耐受性，PDE-5抑制剂的初始剂量为约20mg并且稍后增加至约40mg。在初始三联组合疗法的第1天后调整PDE-5抑制剂的剂量。在一些实施方案中，在初始三联组合疗法的第1天后至少约5天调整PDE-5抑制剂的剂量。在其他实施方案中，在初始三联组合疗法的第1天后至少约8天调整PDE-5抑制剂的剂量。在另外的实施方案中，在初始三联组合疗法的第1天后至少约11天调整PDE-5抑制剂的剂量。在一些实施方案中，在初始三联组合疗法的第1天后约5天至约15天、约5天至约11天、约5天至约8天、约6天至约15天、约6天至约11天、约6天至约8天、约7天至约15天、约7天至约11天、约7天至约8天、约8天至约15天、或约8天至约11天调整PDE-5抑制剂剂量的剂量。优选地，PDE-5抑制剂的初始剂量为约20mg，并且剂量在约5天至约11天内增加到此后约40mg的剂量。

[0089] 有利地，PDE-5抑制剂由患者在白天的同一时间服用。因此，在一些实施方案中，PDE-5抑制剂在早上服用。在其他实施方案中，PDE-5抑制剂在晚上服用。如由本领域技术人员确定的，PDE-5抑制剂的量可作为单剂量服用或分成两个或更多个剂量服用。优选地，PDE-5抑制剂作为单剂量服用。

[0090] 如本文所用，除非另有说明，否则术语“他达拉非”是指式(III)的(6R,12aR)-6-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮。



[0092] 术语“他达拉非”还可包括其药学上可接受的盐,其可由本领域的技术人员容易地选择。“药学上可接受的盐”旨在表示他达拉非的盐,该盐是无毒的、生物学上可耐受的或换句话说讲在生物学上适于施用于受试者。参见例如Berger, “Pharmaceutical Salts”, J.Pharm.Sci.,1977,66:1-19和Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl和Wermuth编辑, Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002, 这些文献以引用方式并入本文。他达拉非可以游离碱或酸的形式使用,但也可在通过已知方法形成药学上可接受的盐之后使用。当他达拉非为碱性时,“盐”的示例包括无机酸诸如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢氟酸和氢溴酸的盐,以及有机酸诸如乙酸、酒石酸、乳酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸和樟脑磺酸的盐。当他达拉非为酸性时,“盐”的示例包括碱金属盐诸如钠盐和钾盐,以及碱土金属盐诸如钙盐。他达拉非可作为Adcirca™商购获得。

#### [0093] 维持治疗期

[0094] 初始三联组合疗法的治疗期通常包括维持期。维持期可由医师或其它医疗保健提供者确定。维持期通常在足以确定ERA、PDE-5抑制剂和IP受体激动剂中的一者或多者的最大耐受剂量(MTD)的时间之后开始。在特定实施方案中,维持期在确定IP受体激动剂的MTD之后开始。因此,从初始三联组合疗法开始直到维持阶段开始的时间可从例如约4周至约30周变化。通常,治疗医师将评估患者以评估对所有ERA、PDE-5抑制剂和IP受体激动剂维持疗法的需要或中断使用ERA、PDE-5抑制剂或IP受体激动剂中的一者或多者的需要。在一些实施方案中,患者在维持治疗期间继续用ERA、PDE-5抑制剂和IP受体激动剂进行治疗。在其他实施方案中,患者在维持治疗期间继续用ERA和PDE-5抑制剂进行治疗。在另外的实施方案中,患者在维持治疗期间继续用ERA和IP受体激动剂进行治疗。在其他实施方案中,患者在维持治疗期间继续用PDE-5抑制剂和IP受体激动剂进行治疗。在另外的实施方案中,患者在维持治疗期间继续用ERA进行治疗。在其他实施方案中,患者在维持治疗期间继续用PDE-5抑制剂进行治疗。在另外的实施方案中,患者在维持治疗期间继续用IP受体激动剂进行治疗。

[0095] 维持治疗期间ERA、PDE-5抑制剂或IP受体激动剂中的一者或多者的给药量和频率将由主治医师确定。维持治疗期间ERA、PDE-5抑制剂和/或IP受体激动剂的给药频率和量是降低患者疾病进展风险的最小频率和量。在一些实施方案中,维持治疗期为至少约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约17周、约18周、约19周、约20周、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、1年或约2年。在一些实施方案中,维持治疗期为至少六个月。在其他实施方案中,维持治疗期为至少一年。

[0096] 维持治疗期可根据患者的病症包括较长的时间段。在一些实施方案中,那些较长

的时间段可为至少约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年或超过约10年，包括无限期。患者将保持在维持治疗期，直到患者不再表现出PAH症状、PAH症状继续减少、PAH症状不恶化和/或患者对治疗无反应。

[0097] 在维持治疗期间向患者施用的ERA、PDE-5抑制剂或IP受体激动剂的量是引发导致一种或多种PAH症状消除或一种或多种PAH症状减轻的生物或药物反应的量。在一些实施方案中，ERA、PDE-5抑制剂或IP受体激动剂中的一者或多者的量将与在维持期之前施用的任何量相同。在其他实施方案中，ERA、PDE-5抑制剂或IP受体激动剂中的一者或多者的量可根据需要增加或减少。

[0098] 在治疗期的任何阶段，即在维持治疗期之前或期间，可评估患者对治疗的反应。可执行该评估，直到医师或其他医疗保健提供者认为患者已实现对初始三联组合疗法的合适反应。

#### [0099] 施用方案

[0100] 在本文所述的方法中，PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂的量/剂量是安全、有效或安全且有效的。如本文所用，除非另有说明，否则术语“安全”应指没有不当的不良副作用（诸如毒性、刺激或过敏反应），当以本发明的方式使用时，与合理的效险比相称。类似地，除非另有说明，否则术语“有效”意指当以治疗有效剂量给药时，已经证明针对患有肺动脉高血压的患者的治疗的治疗疗效。在某些实施方案中，本文所述的方法是安全的。在其他实施方案中，本文所述的方法是有效的。在另外的实施方案中，本文所述的方法是安全且有效的。在其他实施方案中，治疗有效量的PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂是安全的。在另外的实施方案中，PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂的治疗有效量是有效的。在其他实施方案中，治疗有效量的PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂是安全且有效的。

[0101] 如本文所用，除非另有说明，否则术语“经临床证明”（独立地使用或修饰术语“安全”和/或“有效”）应指证据已通过III期或IV期临床试验证明，该证据足以满足美国食品药品监督管理局的批准标准或EMA对市场授权的类似研究。优选地，使用足够大小、随机、双盲对照研究来临床证明PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂与安慰剂相比的效果，并且通过本文所述的技术来评估患者的病症。

[0102] 如本文所用，除非另有说明，否则术语“经临床证明有效”意指治疗疗效已通过III或IV期临床试验证明为具有统计意义上的显著性，即临床试验的结果不太可能是由于 $\alpha$ 水平低于0.05的机会，或者临床疗效结果足以满足美国食品药品监督管理局的批准标准或EMA对市场授权的类似研究。例如，对于患有肺动脉高血压的患者的治疗，治疗有效剂量的赛乐西帕、马西替坦和他达拉非各自独立地是经临床证明有效的，如本文所述并且如实施例中具体所述。

[0103] 如本文所用，除非另有说明，否则术语“经临床证明安全”指已通过III或IV期临床试验证明治疗的安全性，即通过对试验数据和结果的分析确定该治疗没有不适当的不良副作用，并且与足以满足美国食品药物产品监督管理局的批准标准或欧洲、中东和非洲(EMA)对市场授权的类似研究的具有统计意义上的显著性的临床益处（例如，功效）相当。例如，对于患有肺动脉高血压的患者的治疗，当以治疗有效剂量给药时，赛乐西帕、马西替坦和他达拉非各自独立地是经临床证明安全的，如本文所述并且如实施例中具体所述。

[0104] 在某些方面，还提供了销售包含PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂的药物产品的

方法。如本文所用,术语“销售”是指将药物产品例如药物组合物或剂型从销售方转移到买方。因此,该方法包括销售包含PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂的药物产品,其中该方法包括销售药物产品。在一些实施方案中,药物产品的参考列出的药物的药物产品标签包括用于治疗PAH的说明。该方法还包括许诺销售包含PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂的药物产品。如本文所用,术语“许诺销售”是指销售方向买方销售药物产品例如药物组合物和剂型的提议。这些方法包括许诺销售药物产品。

[0105] 在一些实施方案中,本公开提供了包含经临床证明安全和经临床证明有效量的PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂的药物产品,其中该药物产品是包装的,并且其中该包装包括将PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂标识为经监管批准的化学实体的标签并包括用于治疗PAH的说明。

[0106] 术语“药物产品”是指含有活性药物成分的产品,该活性药物成分已获得政府机构(例如,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration)或其他国家/地区的类似机构)批准上市。在一些实施方案中,药物产品包含PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂。

[0107] 类似地,“标签”或“药物产品标签”是指提供给患者的信息,该信息提供关于药物产品的相关信息。此类信息包括但不限于下列中的一者或多者:药物描述、临床药理学、适应症(药物产品的用途)、禁忌(不应服用药物产品的群体)、警告、预防措施、不良事件(副作用)、药物滥用和依赖、剂量和给药、孕期使用、哺乳期使用、儿童和老年患者使用、药物供应方式、患者的安全信息或它们的任何组合。在某些实施方案中,标签或药物产品标签提供用于治疗PAH的说明。在另外的实施方案中,标签或药物产品标签将PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂标识为经监管批准的化学实体。

[0108] 如本文所用,术语“参考列出的药物”或“RLD”是指药物产品,新的仿制版本将与其进行比较以显示它们是生物等价的。它也是这样的药品:已基于完整的卷宗获得了欧盟成员国或欧盟委员会的上市许可,即根据指令2001/83/EC的条款8(3)、10a、10b或10c提交质量、临床前和临床数据,并且通过表明生物等效性(通常通过提交适当的生物利用度研究)来涉及仿制/混合药品的上市许可申请。

[0109] 在某些实施方案中,药物产品是ANDA药物产品、补充新药申请药物产品或505(b)(2)药物产品。在美国,寻求批准销售仿制等同物的公司必须在自己的简化新药申请(ANDA)中提及RLD。例如,ANDA申请人依赖FDA的发现,即,先前已获批药物产品即RLD是安全有效的,并且除了别的以外,还必须证实所提出的仿制药物产品在某些方面与RLD相同。具体地讲,除有限的例外情况之外,提交了ANDA的药物产品除了别的以外还必须具有与RLD相同的活性成分、使用条件、施用途径、剂型、强度和(具有某些允许差异的)标签。RLD是ANDA申请人必须显示自己提出的ANDA药物产品在活性成分、剂型、施用途径、强度、标签和使用条件等其他特性方面与其相同的上市药物。在电子橙皮书中,存在用于RLD的专栏和用于参考标准的专栏。在橙皮书的印刷版本中,RLD和参考标准由特定符号标识。

[0110] 在欧洲,申请人在其仿制/混合药物产品(与ANDA或补充NDA(sNDA)药物产品相同)的申请表中标识参考药物产品(产品名称、强度、药剂形式、上市许可持有人(MAH)、首次授权、成员国/社区),其与RLD同义,如下所述:

[0111] 1. 在欧洲经济区(EEA)中获得授权或已获得授权的药用产品,用作证明欧洲药品法规中定义的数据保护周期已过期的基础。该参考药物产品出于计算数据保护周期到期的

目的而确定,可与仿制/混合药物产品的强度、药剂形式、施用途径或表现不同。

[0112] 2.在仿制/混合申请中交叉引用其档案的药品(产品名称、强度、药物形式、MAH、上市许可号)。出于计算数据保护周期的到期的目的,该参考药物产品可能已通过单独的程序并以与所标识参考药物产品不同的名称授权。该参考药物产品的产品信息将原则上用作针对仿制/混合药物产品的受权利要求书保护的产品信息的基础。

[0113] 3.用于生物等效性研究的药品(产品名称、强度、药物形式、MAH、来源成员国)(在适用情况下)。

[0114] 依据美国食品、药品和化妆品(FD&C)法案的药物产品的不同简化批准途径是FD&C法案的第505(j)节和第505(b)(2)节(分别是21U.S.C.355(j)和21U.S.C.355(b)(2))中描述的简化批准途径。

[0115] 根据FDA(“Determining Whether to Submit an ANDA or a 505(b)(2) Application Guidance for Industry”,美国卫生与人类服务部(U.S.Department of Health and Human Services),2017年10月,第1-14页,其内容以引用方式并入本文),可将NAD和ANDA分成以下四个类别:

[0116] (1)“独立NDA”是根据FD&C法案第505(b)(1)节提交并根据第505(c)节批准的申请,包含由申请人执行的或为申请人执行的或申请人有权参考或使用的安全性和有效性调查的完整报告。

[0117] (2)第505(b)(2)节申请是根据FD&C法案第505(b)(1)节提交并根据第505(c)节批准的NDA,包含安全性和有效性调查的完整报告,其中批准所需的信息中的至少一些来自不是由申请人执行的或为申请人执行的并且申请人尚无参考或使用的研究。

[0118] (3)ANDA是根据FD&C法案的第505(j)节提交和批准的先前已获批药物产品的复制品的申请。ANDA依赖FDA的发现,即,先前已获批药物产品(即参考列出的药物(RLD))是安全和有效的。ANDA通常必须包含信息,以表明所提出的仿制产品(a)在活性成分、使用条件、施用途径、剂型、强度和标签(具有某些允许的差异)方面与RLD相同,并且(b)与RLD是生物等价的。如果需要研究来确定所提出产品的安全性和有效性,则不得提交ANDA。

[0119] (4)请愿性ANDA是用于这样一种药物产品的ANDA类型,该药物产品在其剂型、施用途径、强度或活性成分(在具有不止一种活性成分的产品中)方面与RLD不同,并且FDA响应于根据FD&C法案的第505(j)(2)(C)节(适应性请求)提交的请愿裁定不需要研究来确定所提出药物产品的安全性和有效性。

[0120] Hatch-Waxman法案的科学前提是,假定根据FD&C法案的第505(j)节在ANDA中批准的药物产品在治疗上等同于其RLD。根据标签上指定的条件施用于患者时,被归类为在治疗上等同的产品可被替代,并且完全预期替代的产品将产生与处方产品相同的临床效果和安全性特征。与ANDA相比,第505(b)(2)节申请允许关于所提议产品的特性的更大灵活性。第505(b)(2)节申请将不一定在治疗上被评定为等同于其在批准时所参考的上市药品

[0121] 该方法还可包括将PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂纳入商业流程中、由其组成或基本上由其组成。在某些实施方案中,PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂包括包含用于治疗PAH的说明的包装说明书。

[0122] 在另外的方面,本文描述了销售独立地含有PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂的药物组合物的方法,该方法包括将药物组合物纳入商业流程中、由其组成或基本上由其组

成。在某些实施方案中,药物组合物包括包含用于治疗PAH的说明的包装说明书。

[0123] 在仍另外的方面,本文描述了许诺销售PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂的方法,该方法包括许诺将PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂纳入商业流程中、由其组成或基本上由其组成。在某些实施方案中,PDE-5抑制剂、ERA和IP受体激动剂包括包含用于治疗PAH的说明的包装说明书。

#### [0124] 制剂/组合物

[0125] 独立地含有IP受体激动剂、PDE-5抑制剂或ERA中的一者或多者作为活性成分的药物组合物可通过根据常规的药物配混技术将一种或多种化合物与药用载体紧密混合来制备。如本文所用,术语“组合物”和“制剂”可互换使用并且涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品,诸如药物产品。药物组合物的概述可见于以下文献中,例如:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover、John E.、Remington:Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.,Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins 1999),这些公开内容以引用方式并入本文。例如,包含马西替坦的制剂公开于美国专利8,367,685和9,265,762,其以引用方式并入本文。

[0126] 有利地,IP受体激动剂、PDE-5抑制剂和ERA被独立地配制成如本文所讨论的组合物,尽管IP受体激动剂、ERA和PDE-5抑制剂中的一者或多者可在单个制剂中。此类组合物可以纯的形式或以与药学上可接受的无毒惰性载体的混合物的形式,例如以含有基于组合物总重量的0.1重量%至99.5重量%、优选地0.5重量%至90重量%的化合物的药物组合物的形式施用于患者。作为载体,可使用一种或多种用于制剂的辅剂,诸如固体、半固体和液体稀释剂、填充剂和用于药物制剂的其他辅剂。希望药物组合物以单位剂型施用。

[0127] IP受体激动剂、PDE-5抑制剂和/或ERA可独立地通过本领域技术人员确定的多种途径施用。优选地,IP受体激动剂、PDE-5抑制剂和/或ERA独立地通过适于IP受体激动剂的途径施用。在一些实施方案中,IP受体激动剂、PDE-5抑制剂和/或ERA独立地口服、肠胃外或它们的任何组合施用。在其他实施方案中,IP受体激动剂、PDE-5抑制剂或ERA独立地口服施用。在另外的实施方案中,IP受体激动剂、PDE-5抑制剂或ERA独立地以一个或多个片剂的形式口服施用。如本文所用,术语“独立地施用”是指IP受体激动剂、PDE-5抑制剂和ERA中的每一者存在于单独制剂中,即一个单位剂量/制剂含有IP受体激动剂,一个单位剂量/制剂含有PDE-5抑制剂,并且一个单位剂量/制剂含有ERA。然而,此类独立制剂可同时施用,即含有IP受体的单位剂量、含有PDE-5抑制剂的单位剂量/制剂和含有ERA的单位剂量/制剂可如本文所述同时或在不同时间施用。在其他实施方案中,ERA和PDE-5抑制剂以单个片剂的形式一起口服施用,并且IP受体激动剂以一个或多个单独片剂的形式口服施用。

[0128] 在一些实施方案中,IP受体激动剂、PDE-5抑制剂和/或ERA独立地作为注射或输注(诸如静脉内注射)施用。对于静脉内施用,IP受体激动剂、PDE-5抑制剂和/或ERA或药物产品是无菌溶液。注射用混悬剂或溶液可利用水性载体连同合适的添加剂来制备。对于静脉内给药,载体将通常由无菌水和增加溶解度或防腐性的其他成分组成。适用于水性混悬剂

的分散剂或悬浮剂包括合成树胶或天然树胶,诸如黄蓍胶、阿拉伯树胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。当需要进行静脉内施用时,采用可含有合适的防腐剂的等渗制剂。在一些实施方案中,用于静脉内制剂的载体包括无菌水。

[0129] 对于口服施用,每种制剂可以是固体或液体。优选地,如本文所述的IP受体激动剂、PDE-5抑制剂和ERA的口服形式是固体。固体制剂的示例包括例如锭剂、薄膜、糊剂、含片、颗粒剂、散剂、胶囊剂、丸剂诸如囊片、胶囊锭、片剂和胶囊(各自包括立即释放、定时释放和持续释放丸剂)。优选地,口服组合物作为片剂施用,即有利地,药物产品包含片剂。如果需要,片剂或囊片可通过标准技术进行糖包衣或肠溶包衣或以其他方式配混以得到提供长效优点的剂型。为了制备固体组合物诸如片剂,将主要活性成分(例如,IP受体激动剂、PDE-5抑制剂或ERA)与药用载体/添加剂诸如淀粉、甜味剂诸如糖、稀释剂、着色剂、成粒剂、防腐剂、润滑剂、调味剂、粘结剂、崩解剂等混合。对于片剂,可使用常规的压片成分,诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶,以及其他药物稀释剂,例如水、乙醇、甘油等。合适的粘结剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖类(例如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖)、玉米甜味剂、天然树胶和合成树胶(如阿拉伯树胶、黄蓍胶)或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。本公开的组合物可掺入其中以用于通过注射施用的液体形式包括水溶液剂、适当调味的糖浆剂、水混悬剂或油混悬剂和用食用油类(诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳剂,以及酞剂和类似药用溶媒。液体口服制剂独立地含有IP受体激动剂、PDE-5抑制剂和/或ERA以及合适的载体/添加剂诸如水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等中的一种或多种。

[0130] 为了制备本公开的药物组合物,根据常规的药物配混技术,可将作为活性成分的IP受体激动剂、PDE-5抑制剂或ERA与药用载体紧密混合,该载体根据施用(例如,口服施用或肠胃外施用)所期望的制剂形式而可采取多种形式。合适的药学上可接受的载体是本领域所熟知的。这些药学上可接受的载体中的一些的描述可见于美国药学会和英国药学会出版的“The Handbook of Pharmaceutical Excipients”中,该文献的公开内容据此以引用方式并入。

[0131] 配制药物组合物的方法描述于多个出版物,诸如Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, 第1-3卷,由Lieberman等人编辑; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, 第1-2卷,由Avis等人编辑;和 Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, 第1-2卷,由Lieberman等人编辑;由Marcel Dekker, Inc. 出版,这些文献的公开内容据此以引用方式并入。

[0132] 方面

[0133] 方面1. 一种降低患有肺动脉高血压(PAH)的患者的疾病进展风险的方法,所述方法包括向有需要的患者施用内皮素受体拮抗剂(ERA)、5型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制剂和前列环素受体激动剂(IP受体激动剂)的初始三联组合疗法。

[0134] 方面2. 根据方面1所述的方法,其中所述疾病进展风险的降低是相对于接受所述ERA和所述PDE-5抑制剂的初始双联组合疗法的患有PAH的患者群体。

[0135] 方面3. 根据方面1或2所述的方法,其中所述ERA是马西替坦、波生坦、或安贝生坦、或它们药学上可接受的盐;所述PDE-5抑制剂是他达拉非、西地那非、伐地那非、或乌地那

非、或它们药学上可接受的盐；并且所述IP受体激动剂是赛乐西帕、4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(异丙基)氨基]丁氧基}乙酸(MRE-269)、或它们药学上可接受的盐。

[0136] 方面4.根据方面3所述的方法,其中所述ERA是马西替坦,所述PDE-5抑制剂是他达拉非,并且所述IP受体激动剂是赛乐西帕。

[0137] 方面5.根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述患者是PAH未经治疗的。

[0138] 方面6.根据前述方面中任一项所述的方法,其中在所述初始三联组合疗法开始的六个月内进行所述患者的初始PAH诊断。

[0139] 方面7.根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述患者在所述初始三联组合疗法开始时具有大于或等于约25mmHg的在休息时的平均肺动脉高血压(mPAP)、小于或等于约15mmHg的平均肺动脉楔压(PAWP)和大于或等于约240dyn·sec/cm<sup>5</sup>的肺血管阻力(PVR)。

[0140] 方面8.根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述患者在所述初始三联组合疗法开始时具有大于或等于约50米的6分钟内的步行距离(6MWD)。

[0141] 方面9.根据方面4-8中任一项所述的方法,其中所述马西替坦以约10mg的量每日一次施用。

[0142] 方面10.根据方面4-9中任一项所述的方法,其中所述他达拉非以约20mg至约40mg的量每日一次施用。

[0143] 方面11.根据方面4-10中任一项所述的方法,其中所述他达拉非以约40mg的量每日一次施用。

[0144] 方面12.根据方面4-11中任一项所述的方法,其中所述赛乐西帕以约200μg至约1600μg的量每日两次施用。

[0145] 方面13.根据方面4-12中任一项所述的方法,其中所述马西替坦、所述他达拉非和所述赛乐西帕中的每一者以一个或多个片剂的形式口服施用。

[0146] 方面14.根据方面4-12中任一项所述的方法,其中所述马西替坦和所述他达拉非以单个片剂的形式口服施用,并且所述赛乐西帕以一个或多个单独片剂的形式口服施用。

[0147] 方面15.根据方面2-14中任一项所述的方法,其中所述初始三联组合疗法相对于所述初始双联组合疗法使所述疾病进展风险降低约30%至40%。

[0148] 方面16.根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述疾病进展包括因PAH恶化而住院、PAH临床恶化或死亡。

[0149] 缩写

[0150]

6MWD	6分钟内的步行距离
AE	不良事件
ALT	丙氨酸转氨酶
ANCOVA	协方差分析
AST	天冬氨酸转氨酶
BMI	身体质量指数
BP	血压
CI	置信区间
CL	置信界限
CO	心输出量
CV	变异系数
CYP3A4	细胞色素 P450 3A4
DLCO	肺对一氧化碳的扩散能力
d/sSAP	舒张/收缩全身动脉压
EOMOP	主观察期结束
EOS	研究结束
EOT	治疗结束
ERA	内皮素受体拮抗剂
FAS	全分析集

	FC	功能分级
	FEV1	第1秒用力呼气容积
	FVC	用力肺活量
	GM	几何平均值
	HIV	人免疫缺陷病毒
	HR	心率
	LS	最小二乘平均值
	MedDRA	监管活动医学词典
	mRAP	平均右心房压
	NT-proBNP	N-末端B型利钠肽前体
	OR	优势比
	PAH	肺动脉高血压
[0151]	PAWP	肺动脉楔压
	PDE-5	磷酸二酯酶-5
	PDE-5i	磷酸二酯酶-5抑制剂
	PH	肺性高血压
	PI	主要研究者
	PVR	肺血管阻力
	RHC	右心导管插入术
	SAE	严重不良事件
	SD	标准偏差
	SOC	系统器官类别
	th	疗法
	ULN	正常范围的上限
	WHO	世界卫生组织
	WU	Wood单位

[0152] 实施例

[0153] 实施例1

[0154] 这是一项前瞻性、多中心、双盲、随机、安慰剂对照、平行组的3b期研究,在新诊断患有PAH的未经治疗受试者中比较初始三联组合疗法(每日两次马西替坦10mg、他达拉非40mg和赛乐西帕200mg-1600mg)与初始双联组合疗法(马西替坦10mg、他达拉非40mg和安慰剂)。这项研究使用了一组顺序设计,其中计划在约33%的受试者已完成其第26周PVR评估(主要终点)或过早中止研究时进行一次中期分析(仅无效性)。

[0155] 随机化:将受试者以1:1的比率随机分成三联或双联疗法(赛乐西帕/安慰剂双盲和开放标签马西替坦和他达拉非),按区域(北美与世界的其余部分)和基线处的WHO FC(I/II与III/IV)进行分层。

[0156] 研究/治疗持续时间:治疗期由2周的开放标签马西替坦和他达拉非、随后是双盲阶段(+开放标签马西替坦和他达拉非)(其中上调赛乐西帕/安慰剂直至第12周)以及持续至EOT访视的维持治疗期组成。在最后一位受试者完成第26周访视时,所有仍在研究中的患者均返回以进行EOMOP访视。EOMOP访视是主要数据库锁的个体截止日期。随访受试者直到EOS,即EOT后30天,无论它们是否接受任何研究治疗。研究设计参见图1和图2。以下参考图

1:<sup>1</sup>在任何研究授权规程之前签署知情同意书;在签署知情同意书之前但在第1天之前的28天内,在研究位点处获得的右心导管插入术[RHC]数据是可接受的。<sup>2</sup>研究治疗启动方案。<sup>3</sup>为了简化,未示出第1天和主观察期结束(EOMOP)之间的大多数访视。<sup>4</sup>如果在第26周之前中止双盲治疗(赛乐西帕/安慰剂),则第26周评估应在第26周或在开始救援疗法(前列环素、前列环素类似物或前列环素受体激动剂)之前进行,以先到者为准。<sup>5</sup>EOMOP是主要功效和安全性分析的数据截止值,随后是治疗组分配的数据清理和去盲。在最后一组受试者登记后26±1周计划EOMOP访视。如果在患者第26周访视或第12个月、第18个月、第24个月、第30个月访视的±2周内,则不需要EOMOP访视。<sup>6</sup>提供所有3种研究治疗直到EOT访视,其计划在EOMOP访视后约4个月。在所有3种研究治疗过早中止的情况下,EOT访视应在1周内执行,但应根据评估日程表对受试者进行随访直到研究结束。<sup>7</sup>EOS被定义为受试者的最后一次数据收集。在EOMOP访视后约5个月计划对所有受试者的EOS访视(无论它们是否接受3种、2种、1种研究治疗或未接受研究治疗)。对于所有随机化患者,疾病进展(包括死亡)的随访将继续直到EOS。出于本研究的目的,基线是指在第1天之前或第1天(随机化之前)获得的最后可用的评估/测量。

[0157] 用于功效的初级分析集:FAS包括所有随机化受试者。根据受试者被随机分配的治疗对它们进行评估(对所有类型的并发事件,用LOCF估算具有缺失的第26周评估的治疗策略估计数)。

[0158] 主要功效变量:第26周与基线PVR的比率(第26周除以基线PVR)。(PVR是对数转换的,并且使用ANCOVA模型以治疗和随机化分层变量区域和WHO FC以及基线对数PVR作为协变量的因素分析从基线到第26周对数PVR的变化。通过求幂获得几何平均值[三联对双联疗法]的比率)。

[0159] 关键次要功效变量(以测试顺序):

[0160] • 从基线到第26周6MWD的变化(使用与用于主要终点相同的模型进行分析,但没有对数转换),

[0161] • 从基线到第26周NT-proBNP的变化(使用与用于主要终点相同的模型进行分析),

[0162] • 直至EOMOP+7天到第一疾病进展事件的时间(使用用于针对随机化分层变量区域和WHO FC分层的治疗组差异的对数秩检验分析),

[0163] • 不存在从基线到第26周的WHO FC恶化(使用逻辑回归模型以治疗和随机化分层变量区域和WHO FC为因素进行分析)。

[0164] • 从基线到第26周除PVR之外的RHC变量(mPAP、心脏指数、总肺阻力、mRAP、静脉氧饱和度)的变化。

[0165] 测试策略:安全性集包括接受至少一个剂量的3种研究治疗中的任一种的所有受试者。FAS包括所有随机化受试者。修改的FAS包括来自接受至少一个剂量的3种研究治疗中的每一种的FAS的所有受试者。符合方案集包括来自接受至少一个剂量的双盲研究治疗并且无重要方案偏离的FAS的所有受试者。

[0166] 以双侧0.05显著性水平进行统计分析测试。通过固定序列测试程序来控制关于测试多个终点(主要终点和关键次要终点)的多重性,即仅在拒绝主要终点的零假设之后测试第一关键次要假设。进行仅关注无效性的计划中期分析(在33%的受试者完成主要终点评

估或中止之后)。

[0167] 纳入标准包括:

[0168] 1. 在任何研究授权规程之前签署知情同意书。

[0169] 2. 在筛选时男性或女性 $\geq 18$ 且 $\leq 75$ 岁。

[0170] 3. 初始PAH诊断 $<$ 第1天之前6个月。

[0171] 4. 在第-28天与第1天之间进行RHC(在该时间范围内,但在研究之前,即在签署知情同意书之前,在研究位点获得的RHC数据是可接受的),满足所有以下标准:

[0172] • 平均肺动脉压(mPAP) $\geq 25$ mmHg。

[0173] • 肺动脉楔压或左心室舒张末压 $\leq 15$ mmHg。

[0174] •  $PVR \geq 480 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$  ( $\geq 6$ 个Wood单位)。

[0175] • 特发性、遗传性和药物/毒素诱导的PAH(在此或先前的RHC)中的强制性阴性血管反应性测试。

[0176] 5. 属于以下亚组之一的症状性PAH:

[0177] • 特发性。

[0178] • 遗传性。

[0179] • 药物或毒素诱导的。

[0180] • 与结缔组织疾病、HIV感染或在手术修复后 $\geq 1$ 年具有单纯体-肺分流(房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭)的先天性心脏疾病之一相关。

[0181] 6. 筛选时6MWD $\geq 50$ m。

[0182] 7. 育龄妇女必须:

[0183] • 筛选访视时血清妊娠试验阴性并且第1天访视时尿妊娠试验阴性,和

[0184] • 同意进行每月妊娠测试直至EOS,以及

[0185] • 同意从筛选直至最后一次研究治疗中止后的1个月使用可靠的避孕。

[0186] • 可靠的避孕必须在第1天之前至少11天开始。

[0187] 排除标准包括:

[0188] 1. 在第1天之前的任何时间的任何PAH特异性药物治疗(例如,任何ERA、PDE-5i、可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂、前列环素、前列环素类似物或前列环素受体激动剂)(允许施用用于血管反应性测试;如果在第1天之前停止 $> 6$ 个月,则允许先前间歇性使用PAH特异性药物治疗指溃疡或雷诺氏现象)。

[0189] 2. 基于锻炼的心肺康复程序(计划的,或在第1天之前 $\leq 12$ 周开始)。

[0190] 3. 筛选时体重指数(BMI) $> 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ 。

[0191] 4. 在筛选时存在射血分数正常的心力衰竭的三种或更多种下列风险因素:

[0192] •  $BMI > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 。

[0193] • 任何类型的糖尿病。

[0194] • 原发性高血压。

[0195] • 冠状动脉疾病,即以下中的任何一种:

[0196] - 稳定型心绞痛史或

[0197] - 冠状动脉中超过50%的狭窄(通过冠状血管造影术)或

[0198] - 心肌梗塞史或

- [0199] -冠状动脉旁路移植和/或冠状动脉支架植入的历史或计划。
- [0200] 5. 在筛选前急性心肌梗塞≤12周。
- [0201] 6. 筛选前≤12周的脑血管事件(例如,短暂性脑缺血发作、中风)。
- [0202] 7. 已知的永久性房颤。
- [0203] 8. 筛选时或第1天收缩压<90mmHg。
- [0204] 9. 用有机硝酸盐和/或多沙唑嗪进行的或计划的治疗。
- [0205] 10. 直至筛选前的任何时间存在一种或多种下列相关肺病的征兆:
- [0206] • 预测的DLC0<40%,除非计算机断层摄影术显示无或轻度的间质性肺病。
- [0207] • 预测的FVC<60%。
- [0208] • 预测的FEV1<60%。
- [0209] • 根据本地临床实践,可使用或不使用支气管扩张剂进行肺功能测试。
- [0210] 11. 已知或疑似肺静脉闭塞疾病。
- [0211] 12. 根据国家癌症研究器官功能障碍工作组标准记录的严重肝损伤(具有或不具有肝硬化),定义为总胆红素>3×ULN上限,伴有AST>ULN(在筛选时评估);和/或Child-Pugh C级。
- [0212] 13. 血清AST和/或ALT>3×ULN(在筛选时评估)。
- [0213] 14. 在筛选时评估的严重肾损伤(估计的肌酐清除率≤30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)。
- [0214] 15. 正在进行或计划进行的透析。
- [0215] 16. 在筛选时评估的血红蛋白<100g/L。
- [0216] 17. 已知或疑似不受控制的甲状腺疾病(甲状腺机能减退或亢进)。
- [0217] 18. 由于非动脉炎性缺血性视神经病变导致单眼或双眼失明。
- [0218] 19. 在第1天之前≤28天用细胞色素P450 3A4 (CYP3A4)的强诱导剂(例如,卡马西平、利福平、利福霉素、利福布汀、利福喷丁、苯巴比妥、苯丙妥和圣约翰草)治疗。
- [0219] 20. 在第1天之前≤28天用CYP3A4强抑制剂(例如,酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、克拉霉素、泰利霉素、奈法唑酮、利托那韦(ritonavir)和沙奎那韦(saquinavir))和/或CYP2C8强抑制剂(例如,吉非罗齐(gemfibrozil))治疗。
- [0220] 21. 用另一种研究药物(计划的或在第1天之前≤12周服用)治疗。
- [0221] 22. 对3种研究治疗中的任一种或其制剂的任何赋形剂(乳糖、硬脂酸镁、微晶纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、玉米淀粉、羧甲淀粉钠A型、聚乙烯醇、聚山梨酸酯80、二氧化钛、滑石、黄原胶、来自大豆的卵磷脂、交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素、十二烷基硫酸钠、三醋精、氧化铁黄、氧化铁红、氧化铁黑、d-甘露糖醇、丙二醇、巴西棕榈蜡)过敏。
- [0222] 23. 在研究期间妊娠、母乳喂养或计划妊娠。
- [0223] 24. 预期寿命<12个月的伴随危及生命的疾病。
- [0224] 25. 酒精滥用。
- [0225] 26. 任何可能影响方案的因素或条件
- [0226] 禁止的伴随疗法包括:
- [0227] 1. 除了直至EOT的3种研究治疗以外的任何PAH特异性药物(例如,ERA、PDE-5i[也用于勃起功能障碍]、可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂、前列环素、前列环素类似物或前列环素受体激动剂),除非用作救援疗法。如果开始另一种PAH特异性药物(并停止对应的研究治

- 疗),则受试者仍在研究中,而不管他们是否接受3种、2种、1种研究治疗或未接受研究治疗。
- [0228] 2. 有机硝酸盐(具有血管舒张作用的其它药物必须谨慎使用)。
- [0229] 3. 多沙唑嗪。
- [0230] 4. 在用马西替坦和/或他达拉非治疗期间CYP3A4的强诱导剂(例如,卡马西平、利福平、利福霉素、利福布汀、利福喷丁、苯巴比妥、苯丙妥和圣约翰草)。
- [0231] 5. 在用马西替坦和/或他达拉非治疗期间CYP3A4的强抑制剂(例如,酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、克拉霉素、泰利霉素、奈法唑酮、利托那韦和沙奎那韦)。
- [0232] 6. 在用赛乐西帕/安慰剂治疗期间CYP2C8的强抑制剂(例如,吉非罗齐)。
- [0233] 7. 除3种研究治疗之外的任何研究药物。
- [0234] 8. 基于筛选与第26周访视之间的锻炼的心肺康复程序。
- [0235] 将使用以下安全性终点:
- [0236] • 治疗-紧急AE。
- [0237] • 导致3种研究治疗中的任一种过早中止的AE。
- [0238] • 治疗-紧急SAE。
- [0239] • 治疗-紧急死亡。
- [0240] • 治疗-紧急显著实验室异常。
- [0241] • 实验室变量相对于基线的变化。
- [0242] • 生命体征相对于基线的变化。
- [0243] 将针对以下时间段分析安全性终点:
- [0244] • 从第1天直到EOMOP。
- [0245] • 从第1天直到双盲治疗(赛乐西帕/安慰剂)开始。
- [0246] • 从马西替坦研究治疗开始直到中止(或直到EOMOP,以先到者为准)+30天安全性随访。
- [0247] • 从他达拉非研究治疗开始直到中止(或直到EOMOP,以先到者为准)+30天安全性随访。
- [0248] • 从双盲治疗开始直到中止(或直到EOMOP,以先到者为准)+30天安全性随访。
- [0249] • 从EOMOP直到EOT加上30天安全性随访。
- [0250] • 30天安全性随访。
- [0251] 主要目的:比较在新诊断患有PAH的未经治疗受试者中初始三联口服方案(马西替坦、他达拉非、赛乐西帕)与初始双联口服方案(马西替坦、他达拉非、安慰剂)在第26周对PVR的影响。主要终点是通过右心导管插入术(RHC)评估的第26周与基线PVR的比率。
- [0252] 次要目的:比较初始三联疗法与初始双联疗法对除第26周PVR之外的心肺血液动力学、运动能力和疾病严重程度(例如,NYHA FC和NT-proBNP)的作用,以及对如下所定义的疾病进展事件、安全性和直至EOMOP的耐受性的作用。
- [0253] 比较组将接收以下操作:
- [0254] • 马西替坦口服片剂,10mg,每日一次。
- [0255] • 他达拉非口服片剂,20mg,一片或二片,每日一次。
- [0256] • 将安慰剂与赛乐西帕口服片剂匹配,200 $\mu$ g,一片至八片,每日两次(早上和晚上)。

[0257] 如下施用3种研究治疗：

[0258] • 第1天：开始开放标签的马西替坦10mg每日一次和开放标签的他达拉非20mg每日一次。

[0259] • 第8±3天：他达拉非剂量增加至40mg每日一次（在具有轻度或中度肾损伤的受试者中，定义为肌酐清除率 $>30$ 且 $\leq 80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ，应基于个体耐受性，他达拉非剂量上调至40mg每日一次。

[0260] • 第15天±3天：开始双盲赛乐西帕或安慰剂，参见以下详细信息。即使在必须预先中止一种或两种其它研究治疗的受试者中，也应该开始双盲治疗。

[0261] 在第15±3天，双盲赛乐西帕或安慰剂的起始剂量是200 $\mu\text{g}$ ，每日两次（在早上和晚上）。将剂量以200 $\mu\text{g}$ 的增量每日两次上调，通常以每周的间隔（参见表1），直到达到每日两次1600 $\mu\text{g}$ 的最大剂量或经历不能耐受或医学上控制的不良药理作用，以先到者为准。在前列腺素类疗法的典型副作用的情况下，建议不中止双盲治疗，因为这些作用通常是短暂的或可通过对症治疗来控制。如果达到不能耐受的剂量，则应将剂量降低到先前的剂量水平。

表 1: 直至第 12 周访视的双盲上调方案

持续时间（研究天数，全部±3）	剂量方案 <sup>1, 2</sup>	
[0262] 第 15 天至第 21 天	每日两次 200 $\mu\text{g}$	（每日两次 1 个片剂）
第 22 天至第 28 天	每日两次 400 $\mu\text{g}$	（每日两次 2 个片剂）
第 29 天至第 35 天	每日两次 600 $\mu\text{g}$	（每日两次 3 个片剂）
第 36 天至第 42 天	每日两次 800 $\mu\text{g}$	（每日两次 4 个片剂）
[0263] 第 43 天至第 49 天	每日两次 1000g	（每日两次 5 个片剂）
第 50 天至第 56 天	每日两次 1200 $\mu\text{g}$	（每日两次 6 个片剂）
第 57 天至第 63 天	每日两次 1400 $\mu\text{g}$	（每日两次 7 个片剂）
第 64 天至第 12 周访视	每日两次 1600 $\mu\text{g}$	（每日两次 8 个片剂）
<sup>1</sup> 或最大耐受剂量。如果先前的剂量水平是耐受的或者如果耐受性问题通过下调解决，则指示的剂量是目标剂量。 <sup>2</sup> 当上调或下调时，建议在晚上服用第一个新剂量。		

[0264] 对于所有3种研究治疗，在有或没有食物的情况下口服片剂。当与食物一起口服时可改善耐受性。片剂不应被分裂、压碎或咀嚼，而是用一些水吞服。如果已错过了剂量，则受试者必须尽快服用（除非下一个剂量在接下来的6小时内），然后在下一个预定时间服用下一个剂量。

[0265] 探索性功效终点

[0266] 1. 从基线到所有常规收集时间点直至EOMOP的NT-proBNP、6MWD和WHO FC的变化。

[0267] 2. 不令人满意的临床反应被定义为满足在第26周直至EOMOP的每次预定访视中分析的以下三个条件中的至少一个的受试者的%：

[0268] a. WHO FC III或IV。

[0269] b. 6MWD $\leq 440\text{m}$ 和NT-proBNP $\geq 3 \times \text{ULN}$ 。

[0270] c. 在直至相应访视的任何时间处如在次要功效终点5下所定义的临床恶化事件。

[0271] 3. 在第26周达到的治疗目标数量（按照目标得分0=否或1=是，即总得分0-5，其中5表示最佳治疗结果）：

[0272] a. WHO FC I或II。

[0273] b. 心脏指数 $>3\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 。

- [0274] c.mRAP<8mmHg。
- [0275] d.6MWD>440m。
- [0276] e.NT-proBNP<3×ULN。
- [0277] 4.如探索性功效终点3中所定义的治疗目标数量,但使用2.5L/min/m<sup>2</sup>作为心脏指数的另选截止值。
- [0278] 5.如探索性功效终点3中所定义的治疗目标数量,但使用<1800pg/mL作为NT-proBNP的另选截止值。
- [0279] 实验室测试
- [0280] 以下概括为“一般”实验室测试:血液学、临床化学包括肝脏和血红蛋白测试、凝血测试和NT-proBNP。
- [0281] 血液学:血红蛋白、血细胞比容、红细胞计数(网织红细胞计数)、白细胞计数与分类计数以及血小板计数
- [0282] 临床化学:Cockcroft-Gault公式用于估计肌酐清除率:估计的肌酐清除率=(140-年龄)×(体重kg)×(男性1.23,女性1.04),除以血清肌酐μmol/L。
- [0283] • 氨基转移酶(AST/ALT)、碱性磷酸酶、总和直接胆红素、乳酸脱氢酶
- [0284] • 肌酐、尿素
- [0285] • 尿酸(血清尿酸盐)
- [0286] • 葡萄糖
- [0287] • 钠、钾、氯、钙
- [0288] • 蛋白质、白蛋白
- [0289] 凝血测试:国际标准化比率、凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间
- [0290] 心肌应激以及右心室功能和结构的生物标志物:NT-proBNP和涉及右心室功能和结构的循环生物标志物。
- [0291] 访视日程表
- [0292] 每月(±1周)肝脏氨基转移酶、总和直接胆红素以及血红蛋白的中心实验室测试在整个研究中是强制性的。对于每月的测试,在研究位点、在接近受试者居住地的卫星实验室、或通过受试者家中的采血服务进行抽血。
- [0293] 筛选期包括记录合格性检查(纳入和排除标准)、人口统计学、病史、RHC、身体检查、生命体征(BP、HR)、WHO FC、6MWD、Borg呼吸困难指数、中心实验室测试(一般、血清妊娠测试和生物标志物);受试者在筛选时的合格性可另选地使用本地实验室测试来确定,只要平行使用中心实验室试剂盒、所用避孕方法、先前的疗法和AE、SAE。
- [0294] 第1天(随机化)访视包括记录生命体征(BP、HR)、WHO FC、6MWD、Borg呼吸困难指数、中心实验室测试(一般)、尿妊娠测试、所用避孕方法、伴随疗法和AE、SAE。在该访视结束时,受试者被随机分配到两个治疗组之一。将马西替坦和他达拉非研究治疗分配给受试者。启动治疗。
- [0295] 第8天(±3天)访视包括记录AE和SAE。在该访视结束时,增加他达拉非的剂量。
- [0296] 第15天(±3天)访视包括记录身体检查、生命体征(BP、HR)、所用避孕方法、伴随疗法和AE、SAE。在该访视结束时,将双盲赛乐西帕/安慰剂分配给受试者。受试者启动治疗并上调(在正在进行的马西替坦和他达拉非研究治疗之上)

[0297] 第12周(±1周)访视包括记录身体检查、生命体征(BP、HR)、WHO FC、6MWD、Borg呼吸困难指数、中心实验室测试(一般、血清妊娠测试)、所用避孕方法、伴随疗法和AE、SAE。

[0298] 第26周(±1周)访视包括记录RHC、身体检查、生命体征(BP、HR)、WHO FC、6MWD、Borg呼吸困难指数、中心实验室测试(一般、血清妊娠测试和生物标志物)、所用避孕方法、伴随疗法和AE、SAE。

[0299] 第12个月、第18个月、第24个月、第30个月等(±2周)访视包括记录身体检查、生命体征(BP、HR)、WHO FC、6MWD、Borg呼吸困难指数、中心实验室测试(一般、血清妊娠测试)、所用避孕方法、伴随疗法和AE、SAE。

[0300] EOMOP访视包括记录身体检查、生命体征(BP、HR)、WHO FC、6MWD、Borg呼吸困难指数、中心实验室测试(一般、血清妊娠测试)、所用避孕方法、伴随疗法和AE、SAE。

[0301] EOT访视包括记录身体检查、生命体征(BP、HR)、WHO FC、6MWD、Borg呼吸困难指数、中心实验室测试(一般、血清妊娠测试)、所用避孕方法、伴随疗法和AE、SAE。

[0302] 所有受试者在EOS之前经历30天的安全性随访。

[0303] 在安全性随访结束时,即EOT后30天-35天,进行EOS访视。EOS访视包括记录妊娠测试(血清或尿)、所用避孕方法和AE、SAE。

[0304] 受试者和治疗信息

[0305] 筛选了分布在16个国家的67个站点的总共291名受试者。其中,247名受试者以1:1的比率随机分配,123名为三联疗法(赛乐西帕双盲和开放标签的马西替坦和他达拉非),124名为双联疗法(安慰剂双盲和开放标签的马西替坦和他达拉非)。大多数受试者为白种人(85.0%)并且75.7%为女性。参见表5。平均年龄为51.9岁,范围为21岁至75岁。

表 5: 人口统计特征 (分析集: 全分析集)

	三联疗法 N=123	双联疗法 N=124	总计 N=247
性别			
男性	30 (24.4)	30 (24.2)	60 (24.3)
女性	93 (75.6)	94 (75.8)	187 (75.7)
年龄 (岁)			
n	123	124	247
平均值	52.2	51.6	51.9
标准偏差	13.48	13.92	13.67
平均值标准误差	1.22	1.25	0.87
中值	54.0	51.0	53.0
Q1, Q3	41.0, 63.0	40.5, 63.0	41.0, 63.0
最小值, 最大值	21, 75	21, 75	21, 75
年龄[n (%)]			
<18	0	0	0
18-64	96 (78.0)	98 (79.0)	194 (78.5)
≥65	27 (22.0)	26 (21.0)	53 (21.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
n	123	124	247
平均值	28.24	27.24	27.74
标准偏差	5.165	5.559	5.379
平均值标准误差	0.466	0.499	0.342
中值	28.18	27.29	27.51
Q1, Q3	24.82, 31.18	23.13, 30.22	23.99, 30.63
最小值, 最大值	17.7, 39.9	16.3, 39.9	16.3, 39.9
种族[n (%)]			
黑人或美籍非裔	5 (4.1)	5 (4.0)	10 (4.0)
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	1 (0.8)	0	1 (0.4)
夏威夷土著或其他太平洋岛民	0	0	0
亚洲人	7 (5.7)	3 (2.4)	10 (4.0)
白人	102 (82.9)	108 (87.1)	210 (85.0)
其他	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)
不适用	0	0	0
缺失	5 (4.1)	5 (4.0)	10 (4.0)
重新计算; 输出: t-dem-fas (人口统计总结; 分析集: 全分析集) (从原始修改)			

[0306]

[0307] 受试者在随机化时主要是WHO FC III/IV(79.8%)。参见表6。治疗组在人口统计学和基线疾病特征方面总体上是平衡的。

表 6: 包括来自右心导管插入术的值的基线疾病特征 (分析集: 全分析集)			
	三联疗法 N=123	双联疗法 N=124	总计 N=247
PAH 病因[n (%)]			
特发性 PAH	53 (43.1)	62 (50.0)	115 (46.6)
遗传性 PAH	9 (7.3)	7 (5.6)	16 (6.5)
药物或毒素诱导的 PAH	14 (11.4)	6 (4.8)	20 (8.1)
与以下相关的 PAH	47 (38.2)	49 (39.5)	96 (38.9)
结缔组织疾病	43 (35.0)	42 (33.9)	85 (34.4)
HIV 感染	3 (2.4)	5 (4.0)	8 (3.2)
先天性心脏病	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
WHO FC (按照 IXRS) [n (%)]			
I-II 级	25 (20.3)	25 (20.2)	50 (20.2)
III-IV 级	98 (79.7)	99 (79.8)	197 (79.8)
自 PAH 初始诊断以来的时间 (天)			
n	123	124	247
平均值	23.9	19.8	21.9
标准偏差	32.54	26.71	29.77
平均值标准误差	2.93	2.40	1.89
中值	14.0	12.5	13.0
Q1, Q3	6.0, 27.0	6.0, 25.0	6.0, 26.0
最小值, 最大值	1, 190	1, 204	1, 204
六分钟内的步行距离 (m)			
n	123	121	244
平均值	345.32	347.24	346.27
标准偏差	121.000	116.878	118.733
平均值标准误差	10.910	10.625	7.601
中值	354.00	366.00	360.00
Q1, Q3	267.00, 415.00	255.00, 432.00	258.50, 425.00
最小值, 最大值	51.0, 735.0	67.0, 573.0	51.0, 735.0
如分析中使用的肺血管阻力 (导出) (dyn*sec/cm <sup>5</sup> )			
n	123	124	247
平均值	940.3	980.2	960.3
标准偏差	401.33	348.42	375.46
平均值标准误差	36.19	31.29	23.89
中值	880.0	932.7	897.6
Q1, Q3	673.7, 1131.0	712.6, 1220.5	685.7, 1186.2
最小值, 最大值	326, 3000	376, 2240	326, 3000
平均肺动脉压 (mmHg)			
n	123	124	247
平均值	51.8	52.4	52.1

[0308]

	标准偏差	9.81	11.38	10.61
	平均值标准误差	0.88	1.02	0.68
	中值	52.0	52.0	52.0
	Q1, Q3	45.0, 60.0	44.0, 59.0	44.0, 59.0
	最小值, 最大值	32, 76	26, 101	26, 101
	心脏指数 (L/min/m <sup>2</sup> )			
	n	123	124	247
[0309]	平均值	2.21	2.11	2.16
	标准偏差	0.659	0.559	0.611
	平均值标准误差	0.059	0.050	0.039
	中值	2.15	2.01	2.09
	Q1, Q3	1.73, 2.56	1.69, 2.45	1.70, 2.48
	最小值, 最大值	0.9, 5.3	1.1, 3.7	0.9, 5.3
	输出: t-bas-fas (疾病基线特征总结; 分析集: 全分析集) (从原始修改), t-bas-o-fas (其它基线特征总结; 分析集: 全分析集) (从原始修改), t-bas-rhc-fas (来自右心导管插入术的疗效终点的基线值的总结; 分析集: 全分析集) (从原始修改)			

[0310] 在247名随机受试者 (FAS) 中, 双联疗法中的1名受试者未接受任何研究药物, 并且因此不包括在安全性分析集中。随机分配到三联疗法并包括在安全性集中的四名受试者未接受赛乐西帕治疗并且因此包括在双联疗法组中, 用于安全性分析 (三联疗法组N=119, 并且双联疗法组N=127)。

#### [0311] 过早中止

[0312] 总体而言, 24%的受试者在EOMOP (即, 赛乐西帕/安慰剂) 之前过早中止双盲治疗。参见表3和表4。退出双盲治疗的最常见原因是由于不良事件的医师决定 (在三联疗法中15名[12.6%]受试者和在双联疗法中12名[9.4%]受试者)、缺乏功效/治疗失败 (在三联疗法中3名[2.5%]受试者和在双联疗法中10名[7.9%]受试者) 和死亡 (在三联疗法中0名受试者和在双联疗法中7名[5.5%]受试者)。

表 3: 过早研究中止直至 EOMOP 的原因 (分析集: 全分析集)				
	三联疗法 N=123 n (%)	双联疗法 N=124 n (%)	总计 N=247 n (%)	
[0313]	完成 EOMOP 访视的受试者	109 (88.6)	104 (83.9)	213 (86.2)
	过早退出研究的受试者	14 (11.4)	20 (16.1)	34 (13.8)
	过早退出研究的原因	2 (1.6)	9 (7.3)	11 (4.5)
	死亡			
	失去随访	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
	受试者决定	4 (3.3)	3 (2.4)	7 (2.8)
[0314]	医师决定	6 (4.9)	5 (4.0)	11 (4.5)
	申办方决定	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	输出: t-pwds-fas (过早中止研究直至 EOMOP 的原因; 分析集: 全分析集)			

表 4: 过早治疗中止直至 EOMOP 的原因 (分析集: 安全性集)			
	三联疗法 N=119 n (%)	双联疗法 N=127 n (%)	总计 N=246 n (%)
<b>马西替坦</b>			
过早中止研究治疗的受试者	23 (19.3)	31 (24.4)	54 (22.0)
过早中止研究治疗的原因			
死亡	1 (0.8)	6 (4.7)	7 (2.8)
失去随访	0	3 (2.4)	3 (1.2)
预先指定的研究治疗中止标准	7 (5.9)	2 (1.6)	9 (3.7)
受试者决定	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.0)
相关耐受性	1 (0.8)	0	1 (0.4)
其他	2 (1.7)	2 (1.6)	4 (1.6)
医师决定	12 (10.1)	17 (13.4)	29 (11.8)
不良事件	10 (8.4)	13 (10.2)	23 (9.3)
缺乏功效/治疗失败	0	1 (0.8)	1 (0.4)
其他	2 (1.7)	3 (2.4)	5 (2.0)
申办方决定	0	1 (0.8)	1 (0.4)
<b>他达拉非</b>			
过早中止研究治疗的受试者	16 (13.4)	25 (19.7)	41 (16.7)
过早中止研究治疗的原因			
死亡	0	7 (5.5)	7 (2.8)
失去随访	0	3 (2.4)	3 (1.2)
预先指定的研究治疗中止标准	2 (1.7)	0	2 (0.8)
受试者决定	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.0)
其他	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.0)
医师决定	11 (9.2)	12 (9.4)	23 (9.3)
不良事件	8 (6.7)	8 (6.3)	16 (6.5)
缺乏功效/治疗失败	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
其他	2 (1.7)	3 (2.4)	5 (2.0)
申办方决定	0	1 (0.8)	1 (0.4)
<b>赛乐西帕/安慰剂</b>			
过早中止研究治疗的受试者	24 (20.2)	35 (27.6)	59 (24.0)
过早中止研究治疗的原因			
死亡	0	7 (5.5)	7 (2.8)
失去随访	0	1 (0.8)	1 (0.4)
预先指定的研究治疗中止标准	0	0	0
受试者决定	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (1.6)
相关功效	0	1 (0.8)	1 (0.4)
其他	3 (2.5)	0	3 (1.2)
医师决定	21 (17.6)	26 (20.5)	47 (19.1)
不良事件	15 (12.6)	12 (9.4)	27 (11.0)
缺乏功效/治疗失败	3 (2.5)	10 (7.9)	13 (5.3)
其他	3 (2.5)	4 (3.1)	7 (2.8)
申办方决定	0	0	0
输出: t-pwdt-s (过早中止研究治疗直至 EOMOP 的原因; 分析集: 安全性分析集)			

[0315]

[0316]

[0317] 暴露直至EOMOP

[0318] 表2提供了患者处置直至EOMOP的总结。

	三联疗法 n	双联疗法 n	总计 n
筛选的受试者			291
随机化的受试者	123	124	247
马西替坦			
治疗的受试者	123	123	246
完成治疗直至 EOMOP 的受试者	96	96	192
他达拉非			
治疗的受试者	123	123	246
完成治疗直至 EOMOP 的受试者	103	102	205
赛乐西帕/安慰剂			
治疗的受试者	119	120	239
完成治疗直至 EOMOP 的受试者	95	85	180
输出: t-disp-scr (受试者处置; 分析集: 筛选分析集) (从原始修改)			

[0320] 暴露于双盲治疗直至EOMOP的中值持续时间在三联疗法中为477天,便在双联疗法中为399天。参见表7。

	赛乐西帕 (N=119)	安慰剂 (N=127)
赛乐西帕/安慰剂研究治疗的持续时间 (天)		
n	119	120
平均值	498.5	455.9
标准偏差	289.66	266.98
平均值标准误差	26.55	24.37
中值	477.0	399.0
Q1, Q3	230.0, 720.0	249.0, 650.0
最小值, 最大值	15, 1110	3, 1023
[0321]	暴露于赛乐西帕/安慰剂直至 EOT 或 EOMOP, 以较早者为准。输出: t-exp-s-s (暴露于双盲研究治疗 (赛乐西帕/安慰剂) 直至 EOMOP; 分析集: 安全性分析集) (从原始修改)	

[0323] 在三联疗法中,赛乐西帕的中值个体维持剂量为1200 $\mu$ g,每日两次。

[0324] 参见表8。

表 8: 个体维持双盲研究治疗 (赛乐西帕/安慰剂) 剂量直至 EOMOP (分析集: 安全性集)

	赛乐西帕 (N=119)	安慰剂 (N=127)
双盲治疗的个体维持总日剂量 (每日两次) ( $\mu\text{g}$ )		
n	119	120
平均值	1043.7	1356.7
标准偏差	496.20	419.03
平均值标准误差	45.49	38.25
中值	1200.0	1600.0
Q1, Q3	600.0, 1600.0	1200.0, 1600.0
最小值, 最大值	0, 1600	0, 1600
0 $\mu\text{g}$	2 (1.7)	3 (2.4)
200 $\mu\text{g}$	9 (7.6)	3 (2.4)
400 $\mu\text{g}$	13 (10.9)	2 (1.6)
600 $\mu\text{g}$	7 (5.9)	2 (1.6)
800 $\mu\text{g}$	16 (13.4)	6 (4.7)
1000 $\mu\text{g}$	12 (10.1)	12 (9.4)
1200 $\mu\text{g}$	16 (13.4)	8 (6.3)
1400 $\mu\text{g}$	7 (5.9)	3 (2.4)
1600 $\mu\text{g}$	37 (31.1)	81 (63.8)
缺失	0	7 (5.5)
双盲治疗的最大耐受总日剂量 (每日两次) ( $\mu\text{g}$ )		
n	119	120
平均值	1040.3	1338.3
标准偏差	515.90	456.36
平均值标准误差	47.29	41.66
中值	1000.0	1600.0
Q1, Q3	800.0, 1600.0	1200.0, 1600.0
最小值, 最大值	0, 1600	0, 1600
0 $\mu\text{g}$	8 (6.7)	7 (5.5)
200 $\mu\text{g}$	6 (5.0)	1 (0.8)
400 $\mu\text{g}$	8 (6.7)	2 (1.6)
600 $\mu\text{g}$	7 (5.9)	1 (0.8)
800 $\mu\text{g}$	15 (12.6)	7 (5.5)
1000 $\mu\text{g}$	16 (13.4)	9 (7.1)
1200 $\mu\text{g}$	14 (11.8)	8 (6.3)
1400 $\mu\text{g}$	8 (6.7)	6 (4.7)
1600 $\mu\text{g}$	37 (31.1)	79 (62.2)
缺失	0	7 (5.5)
当患者已完成调整或中止治疗时, 计算个体维持剂量和最大耐受剂量。暴露于赛乐西帕/安慰剂直至 EOT 或 EOMOP, 以较早者为准。输出: t-dos-tm-s (双盲研究治疗的个体维持剂量和最大耐受剂量直至 EOMOP; 分析集: 安全性分析集)		

[0325]

[0326]

[0327] 主要功效终点:

[0328] 未满足主要终点: 三联疗法在第26周降低PVR, 类似于双联疗法。基线与第26周比率的ANCOVA调整的几何平均值, 三联疗法为0.46 (54%PVR降低) 并且双联疗法为0.48 (52%PVR降低), 表示几何平均值比率 (三联比双联) 为0.96 (95%CL: 0.86, 1.07,  $p=0.4239$ )。参

见表9。对于三联疗法组中的11名(8.9%)受试者和双联疗法组中的7名(5.6%)受试者,使用LOCF估算缺失的第26周评估。中值[Q1,Q3]基线PVR在初始三联疗法组中为880.0[673.7,1131.0],并且在初始双联疗法组中为932.7[712.6,1220.5]。第26周中值[Q1,Q3]基线PVR对于初始三联疗法组为378.2[272.7,581.8],并且对于初始双联疗法为443.7[306.9,585.5]。当解释这些数据时,重要的是考虑PVR>240dyn.sec/cm<sup>5</sup>指示肺性高血压。

表 9: 第 26 周与基线的 PVR 比率 (初级分析) (分析集: 全分析集)

	三联疗法 N=123	双联疗法 N=124
分析中包括的受试者数量	123	124
基线		
平均值	940.3	980.2
标准偏差	401.33	348.42
平均值标准误差	36.19	31.29
中值	880.0	932.7
Q1, Q3	673.7, 1131.0	712.6, 1220.5
最小值, 最大值	325.9, 3000.0	376.5, 2240.0
第 26 周		
平均值	475.5	484.6
标准偏差	352.53	228.12
平均值标准误差	31.79	20.49

[0329]

	中值	378.2	443.7
	Q1, Q3	272.7, 581.8	306.9, 585.5
	最小值, 最大值	100.0, 3000.0	114.3, 1236.4
	具有缺失值估算的受试者总数[n (%) ]	11 (8.9)	7 (5.6)
	通过末次观察推进	11 (8.9)	7 (5.6)
	从基线到第 26 周的变化		
	平均值	-464.8	-495.6
	标准偏差	309.40	349.27
	平均值标准误差	27.90	31.37
	中值	-421.2	-454.4
	Q1, Q3	-618.2, -270.5	-696.6, -287.1
	最小值, 最大值	-1718.2, 137.1	-1696.0, 358.1
	第 26 周与基线的比率		
[0330]	几何平均值	0.46	0.47
	几何 CV [%]	46.8	46.1
	几何平均值的 95% CI	0.422, 0.494	0.437, 0.511
	第 26 周与基线的比率 (模型调整)		
	几何 LS 平均值	0.46	0.48
	几何 LS 平均值的 95% CI	0.422, 0.503	0.441, 0.526
	治疗效果: 赛乐西帕与安慰剂的比率 (模型调整)		
	几何 LS 平均值比率	0.96	
	几何 LS 平均值比率的 95% CI	0.856, 1.068	
	p 值	0.4239	
	第 26 周与基线 PVR 的比率是对数转换的 (以 e 为底), 并使用 ANCOVA 以治疗组、区域 (如分层的)、基线 WHO 功能分级 (如分层的) 和基线对数 PVR 的连续协变量作为因素进行分析; 赛乐西帕/安慰剂比率 <1 偏向赛乐西帕治疗组。输出: t-main-fas (协方差分析: 第 26 周与基线的 PVR 比率; 分析集: 全分析集)		

[0331] 从基线到第 26 周的 ANCOVA 调整的变化 (敏感性分析), 对于三联疗法为 -472.1 dyn.sec/cm<sup>5</sup> 并且对于双联疗法为 -480.0 dyn.sec/cm<sup>5</sup>, 表示治疗差异 (三联减双联) 为 8 dyn.sec/cm<sup>5</sup> (95%CL: -55.1, 71.0, p=0.8041)。参见表 10 以及图 3 和图 4。

表 10: 主要终点的敏感性分析总结 (分析集: 全分析集)

		GM 比率和 95% CL, p 值
[0332]	主分析: 具有 LOCF 估算的 FAS (N=247)	0.96 (0.86, 1.07), p=0.4239
	敏感性分析	
	FAS 观察病例 (N=229)	0.92 (0.83, 1.02), p=0.1026
	模型中无分层变量的估算 (LOCF) FAS (N=247)	0.96 (0.86, 1.07), p=0.4196
	同一组中估算死亡与最大恶化的 FAS (N=247)	0.92 (0.83, 1.02), p=0.1008
	LOCF 估算启动前列腺素类救援疗法的 FAS (N=247)	0.95 (0.85, 1.06), p=0.3708
	FAS 多次估算 (N=247)	0.93 (0.84, 1.02), p=0.1217
[0333]	估算 (LOCF) FAS: 相对于基线的绝对变化 (N=247)	8 (-55.1, 71.0), p=0.8041
	GM 比率是 ANCOVA 调整的。	

[0334] 所有敏感性/支持性分析都与初级分析一致。治疗效果在亚组之间是一致的 (没有显著的亚组间治疗相互作用)。

[0335] 关键次要功效终点:

[0336] 从基线到第26周的6MWD变化在两组中是类似的 (ANCOVA调整的平均值对于三联疗法=+55.0m, 相比之下对于双联疗法=+56.4m, 平均差值 (三联减双联): -1.4m [95%CL: -19.4, 16.5],  $p=0.8758$ )。参见表11和图5。以米为单位的中值 [Q1, Q3] 基线6MWD在初始三联组中为354 [267, 415], 并且在初始双联疗法组中为366 [255, 432]。在第26周, 中值在初始三联疗法组中为405 [334, 470], 并且在初始双联疗法中为421 [338, 482]。6MWD用于患有PAH的患者的多参数风险评估, 并且第26周值应相对于建立的440m“低风险”阈值来解释。

表 11: 从基线到第 26 周 6MWD 的变化 (分析集: 全分析集)

	三联疗法 N=123	双联疗法 N=124
分析中包括的受试者数量	123	121
基线		
平均值	345.3	347.2
标准偏差	121.00	116.88
平均值标准误差	10.91	10.63
中值	354.0	366.0
Q1, Q3	267.0, 415.0	255.0, 432.0
最小值, 最大值	51.0, 735.0	67.0, 573.0
第 26 周		
平均值	403.9	407.2
标准偏差	124.50	116.81
平均值标准误差	11.23	10.62
中值	405.0	421.0
Q1, Q3	334.0, 470.0	338.0, 482.0
最小值, 最大值	60.0, 765.0	67.0, 634.0
具有缺失值估算的受试者总数[n (%) ]	13 (10.6)	11 (9.1)

[0337]

	通过末次观察推进	13 (10.6)	11 (9.1)
	从基线到第 26 周的变化		
	平均值	58.6	59.9
	标准偏差	73.38	74.65
	平均值标准误差	6.62	6.79
	中值	45.1	48.0
	Q1, Q3	9.0, 105.0	2.0, 104.0
	最小值, 最大值	-168.0, 284.0	-99.0, 292.0
	从基线到第 26 周的变化 (模型调整)		
	LS 平均值	54.96	56.39
[0338]	标准误差	7.382	7.584
	LS 平均值的 95% CI	40.419, 69.501	41.447, 71.327
	治疗效果: 赛乐西帕减去安慰剂的差值 (模型调整)		
	LS 平均差值	-1.43	
	标准误差	9.120	
	LS 平均差值的 95% CI	-19.393, 16.538	
	p 值	0.8758	
	使用 ANCOVA 模型, 以治疗组、区域 (如分层的)、基线 WHO 功能分级 (如分层的) 和基线 6MWD 作为协变量的因素, 分析从基线到第 26 周 6MWD 的变化。输出: t-mwd-main-fas。 (协方差分析: 从基线到第 26 周六分钟内的步行距离的变化; 分析集: 全分析集)		

[0339] 从基线到第 26 周 NT-pro BNP 的变化在两组中是类似的 (基线与第 26 周比率的 ANCOVA 调整的几何平均值对于三联疗法 = 0.26 (74% 降低), 相比之下对于双联疗法 = 0.25 (75% 降低), 几何平均值比率 (三联比双联) 为 1.03 [95% CL: 0.77, 1.37], p = 0.8529)。参见表 12。

表 12: 从基线到第 26 周 NT-pro BNP (ng/L) 的变化 (分析集: 全分析集)			
	三联疗法 N=123	双联疗法 N=124	
	分析中包括的受试者数量	121	122
	基线		
	平均值	2073.1	1931.9
[0340]	标准偏差	2387.02	2103.92
	平均值标准误差	217.00	190.48
	中值	1377.0	1237.0
	Q1, Q3	453.0, 2783.0	434.0, 2699.0
	最小值, 最大值	66.0, 17441.0	19.0, 11201.0
	第 26 周		
	平均值	674.5	696.7

	标准偏差	1277.32	1351.41
	平均值标准误差	116.12	122.35
	中值	220.0	243.5
	Q1, Q3	120.0, 550.0	90.0, 762.0
	最小值, 最大值	11.0, 8070.0	5.0, 9098.0
	具有缺失值估算的受试者总数[n (%) ]	12 (9.9)	12 (9.8)
	通过末次观察推进	12 (9.9)	12 (9.8)
	从基线到第 26 周的变化		
	平均值	-1398.6	-1235.2
	标准偏差	1978.38	1724.41
	平均值标准误差	179.85	156.12
	中值	-980.0	-700.0
	Q1, Q3	-1959.0, -191.0	-1931.0, -87.0
	最小值, 最大值	-12772.0, 4593.0	-11145.0, 2274.0
[0341]	第 26 周与基线的比率		
	几何平均值	0.24	0.24
	几何 CV [%]	169.6	212.1
	几何平均值的 95% CI	0.192, 0.292	0.192, 0.306
	第 26 周与基线的比率 (模型调整)		
	几何 LS 平均值	0.26	0.25
	几何 LS 平均值的 95% CI	0.206, 0.328	0.200, 0.320
	治疗效果: 赛乐西帕与安慰剂的比率 (模型调整)		
	几何 LS 平均值比率	1.03	
	几何 LS 平均值比率的 95% CI	0.770, 1.371	
	p 值	0.8529	
	第 26 周与基线 NT-proBNP 的比率是对数转换的 (以 e 为底), 并使用 ANCOVA 以治疗组、区域 (如分层的)、基线 WHO 功能分级 (如分层的) 和基线对数 NT-proBNP 的连续协变量作为因素进行分析。赛乐西帕/安慰剂比率<1 偏向赛乐西帕治疗组。输出: t-bnp-main-fas (协方差分析: 第 26 周与基线的 NT-pro BNP (ng/L) 比率; 分析集: 全分析集)		

[0342] 与双联疗法相比,三联疗法使直至EOMOP+7天的疾病进展事件(中心裁定)发生的风险降低41%(三联对双联疗法的风险比0.59,95%CL,0.32,1.09,2侧对数秩 $p=0.0867$ )。总计三联疗法中的16名(13.0%)受试者和双联疗法中的27名(21.8%)受试者经历至少一个事件。参见表13和图6。最频繁首次报告的事件是“因PAH恶化而住院”。在具有事件的患者中,“因PAH恶化而住院”的比例在三联疗法组中为62.5%,相比之下在双联疗法组中为70.4%。三联疗法组中无一例患者死亡作为第一事件,相比之下,双联疗法组中这一比率为14.8%。

表 13: 直至 EOMOP+7 天的第一疾病进展的类型 (分析集: 全分析集)

	三联疗法 N=123	双联疗法 N=124
处于风险中的受试者 <sup>o</sup>	123 (100)	124 (100)
进展受试者 <sup>~</sup>	16 (13.0)	27 (21.8)
死亡	0	4 (14.8)
[0343] 因 PAH 恶化而住院	10 (62.5)	19 (70.4)
因 PAH 恶化而启动前列环素	1 (6.3)	2 (7.4)
PAH 的临床恶化	5 (31.3)	2 (7.4)

所有事件由临床事件委员会裁决。如果对于受试者同一天发生两个事件, 则分配最严重的 (从上到下) 原因。<sup>o</sup>相对于治疗组中患者总数的百分比。<sup>~</sup>相对于处于风险中的患者数量的百分比。输出: t-prog-fas (疾病进展的原因 (直至 EOMOP+7 天); 分析集: 全分析集)

[0344] 在三联疗法中99.2%的受试者和双联疗法中97.5%的受试者中观察到WHO FC从基线到第26周不存在恶化。参见表14。与双联疗法相比,三联疗法在第26周没有恶化的几率是类似的 (优势比:3.18,95%CL:0.32,31.82,2-侧p=0.3260)。值得注意的是,对于三联疗法中53.7%的受试者和双联疗法中52.4%的受试者,WHO FC在第26周有所改善。

表 14: 从基线到第 26 周 WHO 功能分级没有恶化 (分析集: 全分析集)

	三联疗法 N=123		双联疗法 N=124		治疗组间优势比	
	M	n (%)	M	n (%)	OR	95% CI P 值
基线处的 WHO FC						
不包括基线 FC IV (主要)	122	121 (99.2)	119	116 (97.5)	3.175	0.317, 31.824 0.3260
[0345] 具有缺失值估算的受试者总数[n (%) ]		10 (8.2)		7 (5.9)		
通过末次观察推进		10 (8.2)		7 (5.9)		
包括基线 FC IV (敏感性)	123	122 (99.2)	124	119 (96.0)	5.255	0.599, 46.086 0.1342
具有缺失值估算的受试者总数[n (%) ]		10 (8.1)		7 (5.6)		
通过末次观察推进		10 (8.1)		7 (5.6)		

n 是治疗组内有反应者的数量; m 是治疗组内分析的受试者总数; p 值是从治疗组差异的似然比检验获得的; 逻辑回归模型是: 相对于基线没有恶化=治疗组、区域、基线处

[0346] 的 WHO 功能分级作为因素; 输出: t-abw-fas\ (逻辑回归: 从基线到第 26 周 WHO 功能分级没有恶化; 分析集: 全分析集) (从原始修改)

[0347] 安全性

[0348] 总体而言,三联疗法组中的119名(100%)受试者和双联疗法组中的123名(96.9%)受试者直至EOMOP经历过至少一种治疗-紧急不良事件(TEAE)。参见表15。最常见的TEAE对于三联疗法组为头痛(68.9%)、腹泻(53.8%)、恶心(47.9%)、外周水肿(37.0%)、四肢疼痛(30.3%)、下巴疼痛(29.4%),并且对于双联疗法组为头痛(60.6%)、外周水肿(36.2%)、腹泻(31.5%)和恶心(25.2%)。参见表15。治疗组之间在外周水肿、ERA

的常见药物不良反应和疾病症状方面没有差异。然而，两个治疗组中外周水肿的发生率(约36%)高于预期。这种观察可能反映了在新诊断的(并且通常是未经治疗的利尿)患者中调整利尿剂的挑战,同时在短时间内启动两种或三种PAH药物。

[0349] 三联疗法中的五十名[42.9%]受试者和双联疗法中的40名[31.5%]受试者直至EOMOP经历至少一种严重TEA。

[0350]

表 15: 按 PT 直至 EOMOP 的最频繁 (任何治疗组中至少 5%) 的 TEAE (分析集: 安全性集)		
首选术语	三联疗法 N=119 n (%)	双联疗法 N=127 n (%)
具有至少一个 AE 的受试者	119 (100)	123 (96.9)
头痛	82 (68.9)	77 (60.6)
腹泻	64 (53.8)	40 (31.5)
恶心	57 (47.9)	32 (25.2)
外周水肿	44 (37.0)	46 (36.2)
肢体疼痛	36 (30.3)	20 (15.7)
下巴疼痛	35 (29.4)	14 (11.0)
呕吐	30 (25.2)	15 (11.8)
消化不良	27 (22.7)	16 (12.6)
疲劳	24 (20.2)	21 (16.5)
呼吸困难	21 (17.6)	23 (18.1)
肌痛	21 (17.6)	19 (15.0)
鼻充血	21 (17.6)	23 (18.1)
脸红	20 (16.8)	21 (16.5)
关节痛	19 (16.0)	19 (15.0)
鼻咽炎	19 (16.0)	21 (16.5)

[0351]

咳嗽	17 (14.3)	17 (13.4)
头晕	17 (14.3)	26 (20.5)
贫血	16 (13.4)	11 (8.7)
低钾血症	14 (11.8)	13 (10.2)
心悸	14 (11.8)	11 (8.7)
上呼吸道感染	14 (11.8)	20 (15.7)
背痛	13 (10.9)	19 (15.0)
食欲降低	13 (10.9)	4 (3.1)
鼻出血	13 (10.9)	13 (10.2)
非心脏性胸痛	12 (10.1)	6 (4.7)
肺动脉高血压	12 (10.1)	8 (6.3)
胃食管反流性疾病	11 (9.2)	18 (14.2)
低血压	11 (9.2)	8 (6.3)
疼痛	11 (9.2)	9 (7.1)
外周肿胀	11 (9.2)	4 (3.1)
发热	11 (9.2)	11 (8.7)
天冬氨酸转氨酶增加	10 (8.4)	4 (3.1)
尿道感染	10 (8.4)	11 (8.7)
肺炎	9 (7.6)	6 (4.7)
上腹痛	8 (6.7)	7 (5.5)
丙氨酸转氨酶增加	8 (6.7)	4 (3.1)
便秘	8 (6.7)	9 (7.1)
血红蛋白下降	8 (6.7)	6 (4.7)
缺铁性贫血	8 (6.7)	2 (1.6)
肌肉痉挛	8 (6.7)	7 (5.5)
肌肉骨骼痛	8 (6.7)	1 (0.8)
口咽痛	8 (6.7)	2 (1.6)
感觉异常	8 (6.7)	1 (0.8)
脸部肿胀	8 (6.7)	2 (1.6)
焦虑	7 (5.9)	5 (3.9)
胸部不适	7 (5.9)	9 (7.1)
发冷	7 (5.9)	2 (1.6)
流行性感冒	7 (5.9)	7 (5.5)
失眠	7 (5.9)	5 (3.9)
腹胀	6 (5.0)	3 (2.4)
腹痛	6 (5.0)	6 (4.7)
支气管炎	6 (5.0)	6 (4.7)
胸痛	6 (5.0)	3 (2.4)
感觉减退	6 (5.0)	1 (0.8)
缺氧	6 (5.0)	8 (6.3)
皮疹	6 (5.0)	8 (6.3)
右心室衰竭	6 (5.0)	10 (7.9)

[0352]

体重增加	5 (4.2)	7 (5.5)
体液潴留	4 (3.4)	7 (5.5)
首选术语基于 MedDRA 版本 22.0; 总结了在研究药物的第一剂量的开始与研究药物的最后剂量+30 天 (或 EOMOP, 以较早者为准) 之间发作的不良事件。输出: t-teac-freq-s (按首选术语直至 EOMOP 的最频繁 (任何治疗组中至少 5%) 的治疗-紧急不良事件的发生率; 分析集: 安全性分析集)		

[0353]

表 16: 根据当前 EU Upravi RMP 的重要识别或潜在风险直至 EOMOP 的 TEAE (分析集: 安全性集) (用至少一个剂量的赛乐西帕/安慰剂治疗的受试者)

识别或潜在风险首选术语	赛乐西帕 N=119 n (%)	安慰剂 N=120 n (%)
具有至少一个识别或潜在风险 AE 的受试者	59 (49.6)	48 (40.0)
贫血	30 (25.2)	16 (13.3)
贫血	15 (12.6)	9 (7.5)
血红蛋白下降	8 (6.7)	5 (4.2)
缺铁性贫血	8 (6.7)	2 (1.7)
小细胞性贫血	2 (1.7)	0
失血性贫血	1 (0.8)	0
血细胞比容下降	1 (0.8)	1 (0.8)
红细胞计数减少	1 (0.8)	0
慢性病性贫血	0	1 (0.8)
出血事件	26 (21.8)	23 (19.2)
鼻出血	11 (9.2)	10 (8.3)
胃肠道出血	4 (3.4)	2 (1.7)
血肿	2 (1.7)	2 (1.7)
子宫出血	2 (1.7)	1 (0.8)
上消化道出血	2 (1.7)	0
失血性贫血	1 (0.8)	0
结膜出血	1 (0.8)	1 (0.8)
挫伤	1 (0.8)	1 (0.8)
胃肠道息肉出血	1 (0.8)	0
牙龈出血	1 (0.8)	1 (0.8)
便血	1 (0.8)	1 (0.8)
咳血	1 (0.8)	1 (0.8)
痔出血	1 (0.8)	0
遗传性出血性毛细血管扩张	1 (0.8)	0
黑粪症	1 (0.8)	0
月经过多	1 (0.8)	1 (0.8)
阴道出血	1 (0.8)	1 (0.8)
血管破裂	1 (0.8)	0
肛门出血	0	1 (0.8)

[0354]

血疱	0	1 (0.8)
骨挫伤	0	1 (0.8)
胸壁血肿	0	1 (0.8)
呕血	0	1 (0.8)
出血性卵巢囊肿	0	1 (0.8)
手术出血	0	1 (0.8)
直肠出血	0	1 (0.8)
低血压	10 (8.4)	7 (5.8)
低血压	9 (7.6)	6 (5.0)
直立性低血压	1 (0.8)	1 (0.8)
舒张压下降	0	1 (0.8)
肾功能损害/急性肾衰竭	10 (8.4)	4 (3.3)
急性肾损伤	4 (3.4)	1 (0.8)
血肌酐酞增加	3 (2.5)	2 (1.7)
肾小球滤过率降低	1 (0.8)	0
肾前性肾衰	1 (0.8)	0
肾衰竭	1 (0.8)	0
肾损害	1 (0.8)	1 (0.8)
中毒性肾病	0	1 (0.8)
与视网膜血管系统相关的眼科效应	5 (4.2)	8 (6.7)
视力模糊	2 (1.7)	4 (3.3)
失明	1 (0.8)	0
幻觉	1 (0.8)	0
视网膜血管炎	1 (0.8)	0
玻璃体浮游物	1 (0.8)	1 (0.8)
视觉损害	0	3 (2.5)
与肺水肿相关的肺静脉闭塞疾病	2 (1.7)	0
肺水肿	1 (0.8)	0
肺静脉闭塞疾病	1 (0.8)	0
表示肠套叠的胃肠紊乱 (表现为肠梗阻或梗阻)	1 (0.8)	0
小肠梗阻	1 (0.8)	0
光依赖性非黑色素瘤皮肤恶性肿瘤	1 (0.8)	1 (0.8)
基底细胞癌	1 (0.8)	0
皮肤鳞状细胞癌	0	1 (0.8)
主要不良心血管事件 (MACE)	1 (0.8)	5 (4.2)
短暂性脑缺血发作	1 (0.8)	0
心脏骤停	0	2 (1.7)
脑梗死	0	1 (0.8)
栓塞性中风	0	1 (0.8)
偏瘫	0	1 (0.8)
缺血性中风	0	1 (0.8)
心脏性猝死	0	1 (0.8)

	猝死	0	1 (0.8)
	肌钙蛋白增加	0	1 (0.8)
	用药错误	1 (0.8)	0
	意外过量	1 (0.8)	0
	甲状腺机能亢进	0	1 (0.8)
[0355]	甲状腺疾病	0	1 (0.8)
潜在风险术语检索和首选术语基于 MedDRA 版本 22.0。总结了在赛乐西帕/安慰剂的第一剂量的开始与赛乐西帕/安慰剂的最后剂量+30 天（或 EOMOP，以较早者为准）之间发作的治疗-紧急不良事件。输出：t-sel-teac-rsk-s（按重要识别或潜在风险和首选术语直至 EOMOP 的赛乐西帕治疗-紧急不良事件的发生率；分析集：安全性分析集，用至少一个剂量的赛乐西帕/安慰剂治疗的受试者）			

[0356] 对于三联治疗组中的19名(16.0%)受试者和双联治疗组中的17名(14.2%)受试者,报告了导致双盲治疗过早中止的TEAE。参见表17。

系统器官类别首选术语	三联疗法 N=119 n (%)	双联疗法 N=127 n (%)
具有至少一个 AE 的受试者	19 (16.0)	17 (14.2)
呼吸道、胸部及纵膈疾病	8 (6.7)	6 (5.0)
肺动脉高血压	5 (4.2)	6 (5.0)
急性呼吸衰竭	1 (0.8)	0
呼吸困难	1 (0.8)	0
缺氧	1 (0.8)	0
心脏疾病	4 (3.4)	3 (2.5)
右心室衰竭	2 (1.7)	2 (1.7)
左心室衰竭	1 (0.8)	0
[0357]   心包积液	1 (0.8)	0
心悸	0	1 (0.8)
肝胆疾病	2 (1.7)	0
肝衰竭	1 (0.8)	0
肝脏疾病	1 (0.8)	0
神经系统疾病	2 (1.7)	1 (0.8)
头痛	2 (1.7)	0
头晕	0	1 (0.8)
胃肠道疾病	1 (0.8)	1 (0.8)
恶心	1 (0.8)	0
胃肠道出血	0	1 (0.8)
损伤、中毒和手术并发症	1 (0.8)	0
故意过量	1 (0.8)	0

[0358]	良性、恶性及非特异性肿瘤（含囊肿和息肉）	1 (0.8)	0	
	舌鳞状细胞癌	1 (0.8)	0	
	精神疾病	1 (0.8)	0	
	精神分裂症	1 (0.8)	0	
	皮肤及皮下组织异常	1 (0.8)	1 (0.8)	
	多汗	1 (0.8)	0	
	红斑	0	1 (0.8)	
	一般疾病和施用部位病症	0	2 (1.7)	
	水肿	0	1 (0.8)	
	心脏性猝死	0	1 (0.8)	
	感染和侵袭	0	1 (0.8)	
	败血症	0	1 (0.8)	
	调查	0	2 (1.7)	
	肝酶增加	0	1 (0.8)	
	眼内压测试	0	1 (0.8)	
	血管疾病	0	1 (0.8)	
	血液动力学不稳定性	0	1 (0.8)	
	系统器官类别和首选术语基于 MedDRA 版本 22.0。总结了在研究药物的第一剂量的开始与研究药物的最后剂量+30 天（或 EOMOP，以较早者为准）之间发作的导致赛乐西帕/安慰剂中止的治疗-紧急不良事件；输出：t-teac-dc-soc-s-s（按主要系统器官类别和首选术语导致赛乐西帕/安慰剂中止直至 EOMOP 的治疗-紧急不良事件的发生率；分析集：安全性分析集，用至少一个剂量的赛乐西帕/安慰剂治疗的受试者）			

[0359] 在研究期间直至EOMOP十一名受试者死亡（2名在三联疗法中，9名在双联疗法中）。参见表18。

系统器官类别首选术语	三联疗法 N=119 n (%)	双联疗法 N=127 n (%)
死亡的受试者	2 (1.7)	9 (7.1)
心脏疾病	1 (0.8)	2 (1.6)
右心室衰竭	1 (0.8)	1 (0.8)
心脏骤停	0	1 (0.8)
呼吸道、胸部及纵膈疾病	1 (0.8)	2 (1.6)
呼吸衰竭	1 (0.8)	0
急性呼吸衰竭	0	1 (0.8)
肺静脉闭塞疾病	0	1 (0.8)
胃肠道疾病	0	1 (0.8)
胃肠道出血	0	1 (0.8)
一般疾病和施用部位病症	0	1 (0.8)
心脏性猝死	1 (0.8)	0

[0360]

	感染和侵染	0	1 (0.8)
	败血症	0	1 (0.8)
	损伤、中毒和手术并发症	0	1 (0.8)
	对各种药剂的毒性	0	1 (0.8)
[0361]	神经系统疾病	0	1 (0.8)
	出血性中风	0	1 (0.8)
系统器官类别和首选术语基于 MedDRA 版本 22.0。总结了第 1 天与 EOMOP 之间的所有死亡。输出: t-dth-soc-s (按主要系统器官类别和首选术语直至 EOMOP 的研究死亡; 分析集: 安全性分析集)			

[0362] 三联疗法中的十五名[12.8%]受试者和双联疗法中的11名[9.1%]受试者直至 EOMOP 经历至少一种治疗-紧急肝测试异常 (AST或ALT $\geq$ 3ULN)。参见表19。在初始三联组中观察到两例AST/ALT $\geq$ 3 $\times$ ULN与总胆红素 $>$ 2 $\times$ ULN相关的病例。三联疗法组中的1名患者和初始双联疗法组中的5名患者报告了MACE。

实验室异常	三联疗法 N=119 n (%)	双联疗法 N=127 n (%)
ALT $\geq$ 3*ULN	14/117 (12.0)	7/121 (5.8)
AST $\geq$ 3*ULN	13/117 (11.1)	9/121 (7.4)
ALT 或 AST $\geq$ 3*ULN	15/117 (12.8)	11/121 (9.1)
ALT 或 AST $\geq$ 3*ULN+ $<$ 5*ULN	14/117 (12.0)	10/121 (8.3)
ALT 或 AST $\geq$ 5*ULN+ $<$ 8*ULN	8/117 (6.8)	6/121 (5.0)
ALT 或 AST $\geq$ 8*ULN	5/117 (4.3)	3/121 (2.5)
ALT 或 AST $\geq$ 3*ULN+TBIL $>$ 2*ULN <sup>#</sup>	2/114 (1.8)	0/121
<sup>#</sup> 同时 ALT 或 AST $\geq$ 3*ULN。n是具有异常值的受试者数量。N是治疗组中受试者的总数。n是具有非缺失值的处于风险中的受试者数量; 总结了在研究药物的第一剂量与研究药物的最后剂量+30天(或EOMOP, 以较早者为准)之间报告的异常。频率呈现基线后至少一次报告的具有确定异常的受试者数量; 输出: t-lb-abn-spec-s (直至 EOMOP 的治疗-肝脏安全性紧急显著实验室值的发生率; 分析集: 安全性分析集)		

[0364] 总结

[0365] 在对死亡时间的事后探索性分析中,与初始双联疗法相比,初始三联疗法使死亡风险降低77% (95%CL: -4, 95)。基于可用数据,作为初始三联治疗方案的一部分的赛乐西帕是耐受良好的,并且安全性特性与先前试验一致。

[0366] (i) 短期功效

[0367] 概括地说,在两个治疗组中,从基线到第26周血液动力学和功能参数的变化很大且类似。这些结果支持马西替坦与他达拉非组合在新诊断的PAH患者中的功效。

[0368] (ii) 长期功效

[0369] 通过第一疾病进展事件直至EOMOP+7天的时间来评估初始三联疗法对初始双联疗法的长期功效。与双联疗法相比,初始三联疗法使疾病进展风险降低41% (图6)。总计三联疗法组中的16名(13.0%)患者和双联疗法组中的27名(21.8%)患者经历疾病进展事件。这些支持初始三联组合的结果是由更少的“因PAH恶化而住院”和“全因死亡”所驱动的。

[0370] 进一步的事后分析

[0371] 对实施例1中的研究进行进一步事后分析。

## [0372] A. 第一疾病进展事件的时间

[0373] 评估患者的第一疾病进展事件的时间。例如,分析了第一疾病进展事件直至三种研究药物中的任一种的第一次治疗中止的时间。参见图7。图8和图8A中示出了因PAH而死亡或因PAH恶化而住院直至EOMOP (和EOMOP+7天)的时间;图9和图9A中示出了死亡或首次住院(所有原因)直至EOMOP (和EOMOP+7天)的时间;并且图10中示出了从随机化到死亡(所有原因)直至EOMOP的时间。

## [0374] B. 所有疾病进展事件的时间

[0375] 还分析了直至EOMOP+7天的疾病进展事件的累积数量。参见表20和图25。

疾病进展事件	初始三联疗法 N=123	初始双联疗法 N=124
具有至少 1 个事件的受试者数量	16	27
具有至少 2 个事件的受试者数量	11	15
具有至少 3 个事件的受试者数量	3	10
由 CEC 确认的事件总数	31	67
总数量		
死亡	2	9
因 PAH 恶化而住院	14	34
因 PAH 恶化而启动前列环素	7	16
PAH 的临床恶化	8	8
Andersen-Gill 模型		
风险比 95% CI	0.459 (0.237, 0.888)	

[0378] 通常,这些结果显示三联组合疗法减少了疾病进展事件的复发。

[0379] 还分析了直至EOMOP+7天因PAH而死亡或因PAH恶化而住院的累积数量。参见表21。

疾病进展事件	初始三联疗法 N=123	初始双联疗法 N=124
至少 1 次住院的受试者数量	13	22
至少 2 次住院的受试者数量	2	10
至少 3 次住院的受试者数量	0	5
由 CEC 确认的事件总数	15	38
总数量		
死亡 (算入住院)	1	4
住院	14	34
Andersen-Gill 模型		
风险比 95% CI	0.387 (0.186, 0.808)	

[0381] 通常,这些结果显示三联组合疗法减少了因PAH而住院的复发。

## [0382] C. 基于血液动力学参数的疾病进展

[0383] 基于患者血液动力学参数对疾病进展进行进一步分析(直至EOMOP+7天)。参见图11:按基线处的中值PVR计到疾病进展的时间(患者 $PVR < 888 \text{ dyn} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$ )和图12:按基线处

的中值PVR计到疾病进展的时间(患者 $PVR \geq 888 \text{ dyn} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$ );图13:按基线处的mPAP计到疾病进展的时间( $mPAP < 52 \text{ mmHg}$ )和图14:按基线处的mPAP计到疾病进展的时间(患者 $mPAP \geq 52 \text{ mmHg}$ );图15:按基线处的中值mRAP计到疾病进展的时间(患者 $mRAP < 8 \text{ mmHg}$ )和图16:按中值mRAP计到疾病进展的时间(患者 $mRAP \geq 8 \text{ mmHg}$ );图17:按基线处的CI计到疾病进展的时间(患者 $CI \geq 2.1 \text{ L} / \text{min} / \text{m}^2$ )和图18:按基线处的CI计到疾病进展的时间(患者 $CI < 2.1 \text{ L} / \text{min} / \text{m}^2$ );图19:按基线处的中值NT-proBNP计到疾病进展的时间(患者 $NT\text{-proBNP} < 1360 \text{ ng} / \text{L}$ )和图20:按基线处的中值NT-proBNP计到疾病进展的时间(患者 $NT\text{-proBNP} \geq 1360 \text{ ng} / \text{L}$ )。

[0384] 通常,这些结果显示,无论基线处的心肺血液动力学严重程度如何,用三联组合对双联组合观察到疾病进展风险的降低。

[0385] 实施例2

[0386] 对实施例1中的研究进行进一步事后分析,包括直至EOS的那些。参见例如图21至图26。

表 22: 直至 EOS 暴露于所有治疗

	初始三联疗法 N=119	初始双联疗法 N=127
研究治疗的持续时间, 周数, 中值 (范围)		
[0387] 马西替坦 (开放标签)	84.9 (5.1, 188)	82.9 (0.6, 189.6)
他达拉非 (开放标签)	95.7 (4.4, 188)	90 (0.6, 189.6)
赛乐西帕 (双盲)	89.7 (2.1, 186.1)	NA
安慰剂 (双盲) *	NA	77.6 (0.4, 171)
*对于安慰剂 N=120; 随机化到初始三联疗法的 4 名患者不接受赛乐西帕并归于初始双联组, 并且随机化到初始双联疗法组的 1 名患者不接受任何研究药物并被排除。		

表 23: 直至 EOS 的疾病进展复发事件

	三联疗法 N=123	双联疗法 N=124
具有至少 1 个事件的受试者数量	21	31
具有至少 2 个事件的受试者数量	14	18
具有至少 3 个事件的受试者数量	5	12
由 CEC 确认的事件总数	46	84
总数量		
死亡	4	12
[0388] 因 PAH 恶化而住院	21	41
因 PAH 恶化而启动前列环素	9	18
PAH 的临床恶化	12	13
直至 EOMOP+7 天的研究累积时间 (年)	244.0	240.0
负二项式模型		
疾病进展事件的平均年化率	0.239	0.575
平均值的 95% CI	0.128, 0.449	0.307, 1.077
相对减少	0.416	
相对减少的 95% CI	0.173, 0.997	
th.=疗法; CI=置信区间。所有事件由临床事件委员会裁决。如果同一天发生多个事件, 则它们被认为是单独的事件。		

表 24: 直至 EOMOP 的疾病进展事件 (所有、第一和后续事件) 初始三联疗法对初始双联疗法: 速率降低 61% 速率比: 0.39; 95% CI (0.15, 1.00)			
[0389]		初始三联疗法 N=123	初始双联疗法 N=124
	疾病进展事件的平均年化率* (95% CI)	0.224 (0.112 至 0.448)	0.577 (0.295 至 1.127)
负二项式模型。*疾病进展事件总数/研究累积时间 (年)。			

表 25: 直至 EOS 的疾病进展事件 (所有、第一和后续事件) 初始三联疗法对初始双联疗法: 速率降低 58% 速率比: 0.42; 95% CI (0.17, 1.00)			
[0390]		初始三联疗法 N=123	初始双联疗法 N=124
	疾病进展事件的平均年化率* (95% CI)	0.239 (0.128 至 0.449)	0.575 (0.307 至 1.077)
负二项式模型。*疾病进展事件总数/研究累积时间 (年)。			

表 26: 直至 EOMOP 或 EOS 的 AE 总结				
治疗-紧急 AE*, n (%)	初始三联疗法 N=119		初始双联疗法 N=127	
	EOMOP	EOS	EOMOP	EOS
[0391] 具有≥1 个 AE 的患者	119 (100)	119 (100)	123 (96.9)	124 (97.6)
具有≥1 个严重 AE 的患者	51 (42.9)	58 (48.7)	40 (31.5)	48 (37.8)
具有≥1 个导致双盲研究治疗中止的 AE 的患者	19 (16.0)	20 (16.8)	17 (14.2) **	18 (15.0) **
安全性集; *在研究药物的第一剂量的开始与研究药物的最后剂量+30 天 (或 EOMOP, 以较早者为准) 之间发作的治疗-紧急不良事件 **分母是 120。				

表 27: 按 PT 直至 EOS 的最频繁 (任何治疗组中至少 25%) 的 TEAE				
	初始三联疗法 N=119		初始双联疗法 N=127	
	EOMOP	EOS	EOMOP	EOS
[0392] 具有最频繁 AE 的患者**, n (%)				
头痛	82 (68.9)	83 (69.7)	77 (60.6)	78 (61.4)
腹泻	64 (53.8)	66 (55.5)	40 (31.5)	41 (32.3)
恶心	57 (47.9)	57 (47.9)	32 (25.2)	34 (26.8)
外周水肿	44 (37.0)	45 (37.8)	46 (36.2)	46 (36.2)
肢体疼痛	36 (30.3)	37 (31.1)	20 (15.7)	24 (18.9)
下巴疼痛	35 (29.4)	35 (29.4)	14 (11.0)	15 (11.8)
[0393] 呕吐	30 (25.2)	30 (25.2)	15 (11.8)	16 (12.6)
安全性分析集 (所有接受至少一个剂量的任何治疗的患者); **任一治疗组中至少 25% 的患者发生 AE。AE: 不良事件。				

治疗-紧急 AE*, n (%)	初始三联疗法 N=119		初始双联疗法 N=127	
	EOMOP	EOS	EOMOP	EOS
[0394] 死亡, n (%)	2 (1.7)	4 (3.4)	9 (7.1)	12 (9.4)
安全性集。*在研究药物的第一剂量的开始与研究药物的最后剂量+30 天（或 EOMOP/EOS，以较早者为准）之间发作的治疗-紧急不良事件				

[0395] 分析总结

[0396] 对到疾病进展的时间的探索性分析表明,初始三联口服疗法相对于初始双联口服疗法具有改善的长期结果的信号(在EOMOP(主要分析)和EOS(支持性分析)中观察到)。事后分析,包括对所有疾病进展事件的评估,与这一发现一致(在EOMOP(主要分析)和EOS(支持性分析)中观察到)。

[0397] 这些结果显示,与初始双联疗法相比,初始三联疗法到研究结束使死亡风险降低68%。参见图24。这些结果还显示,与初始双联疗法相比,初始三联疗法直至研究结束使到疾病进展的时间减少36%。参见图22。

[0398] EOS分析的安全性观察与EOMOP发现一致。

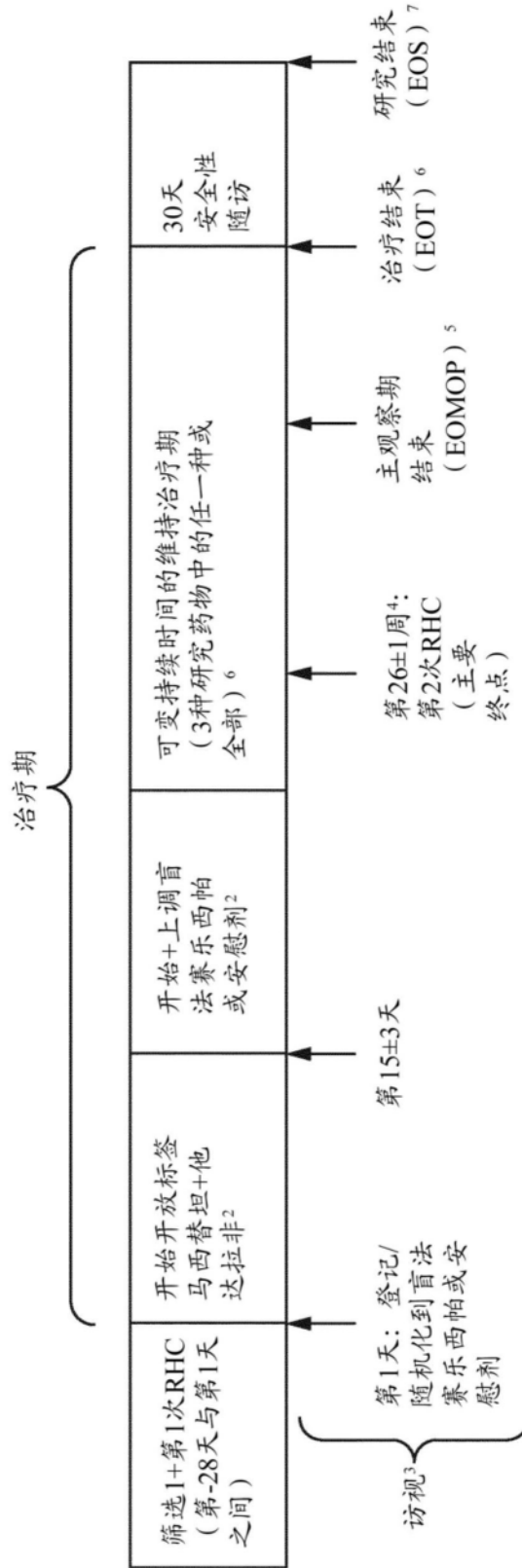


图1

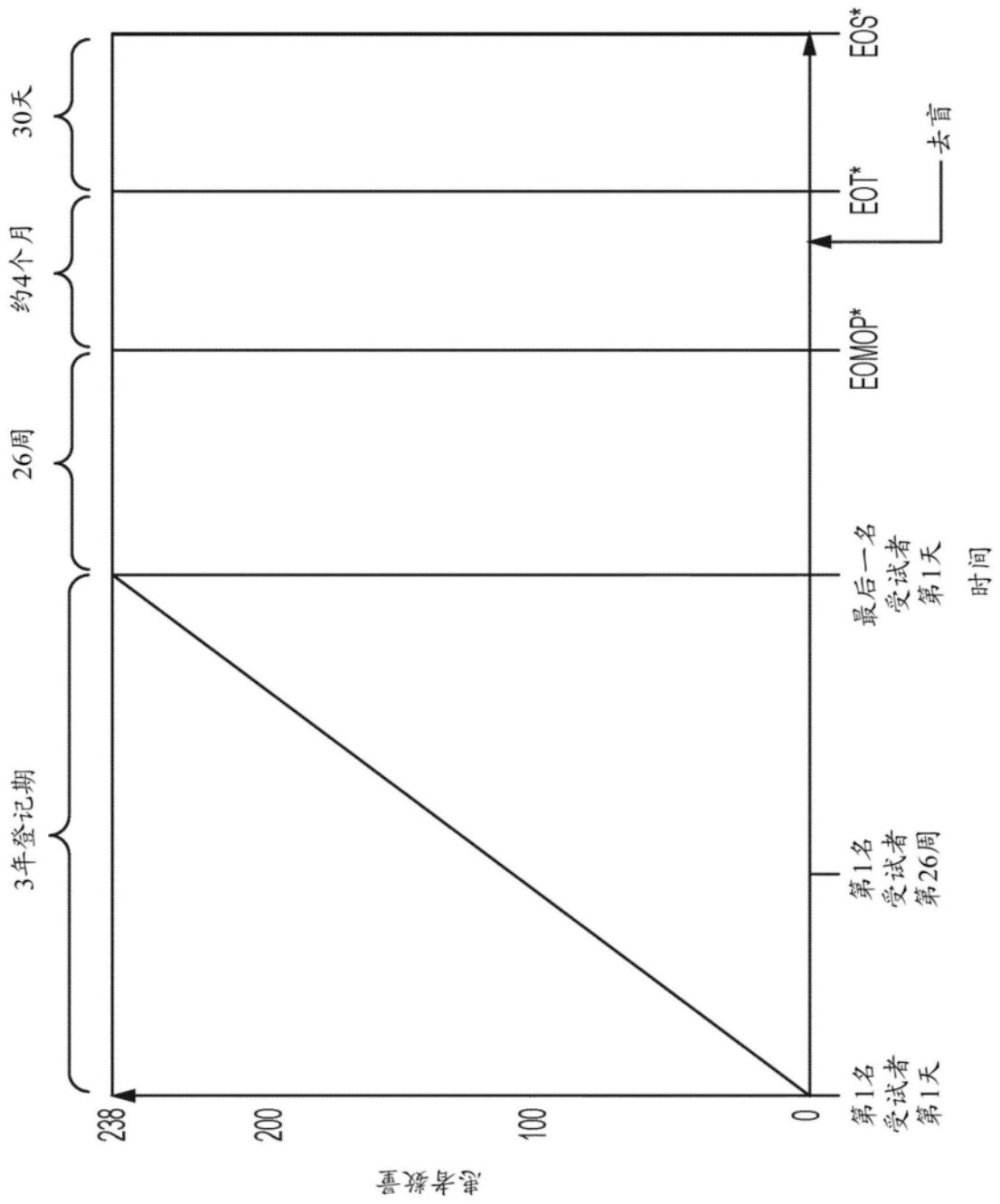


图2

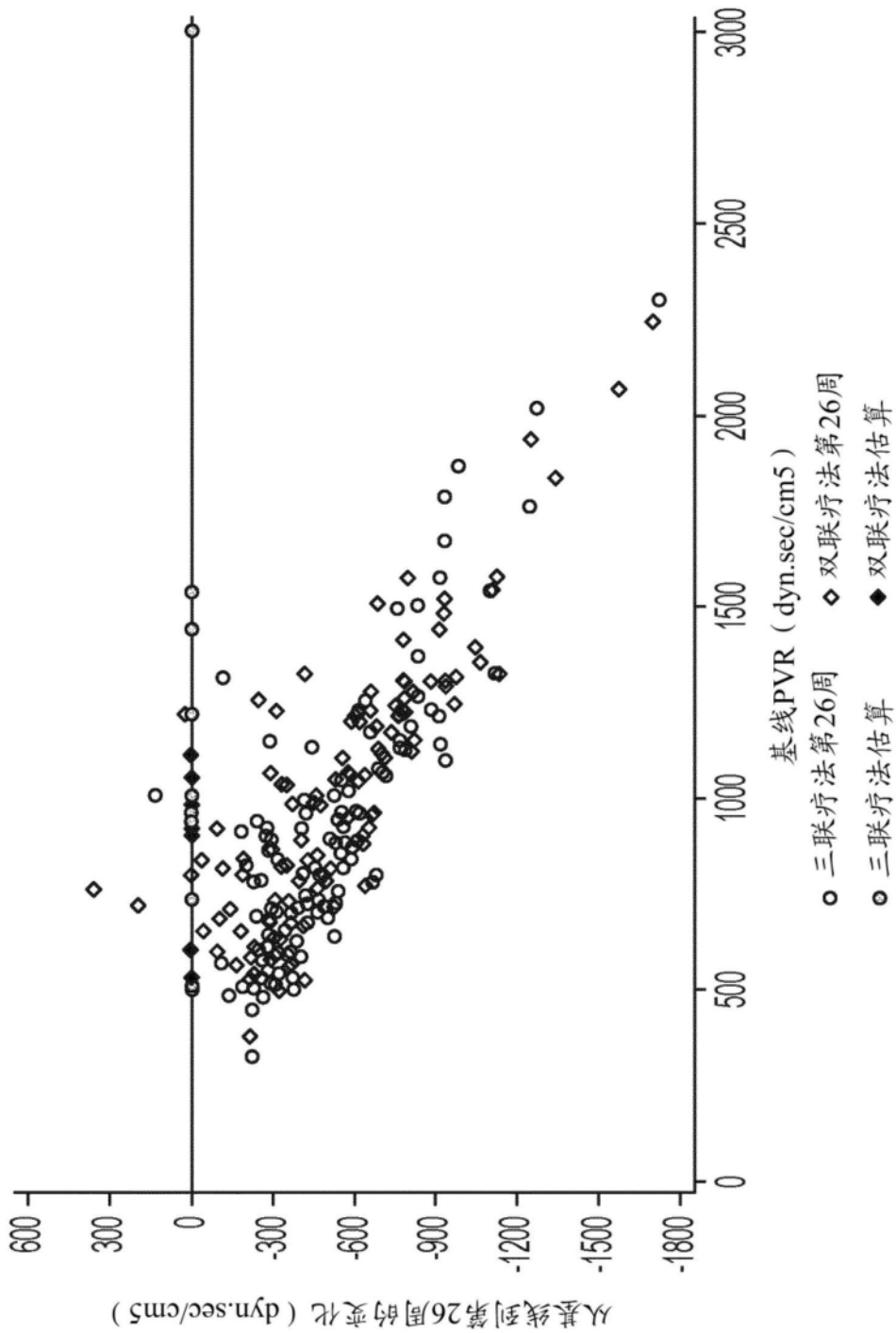


图3

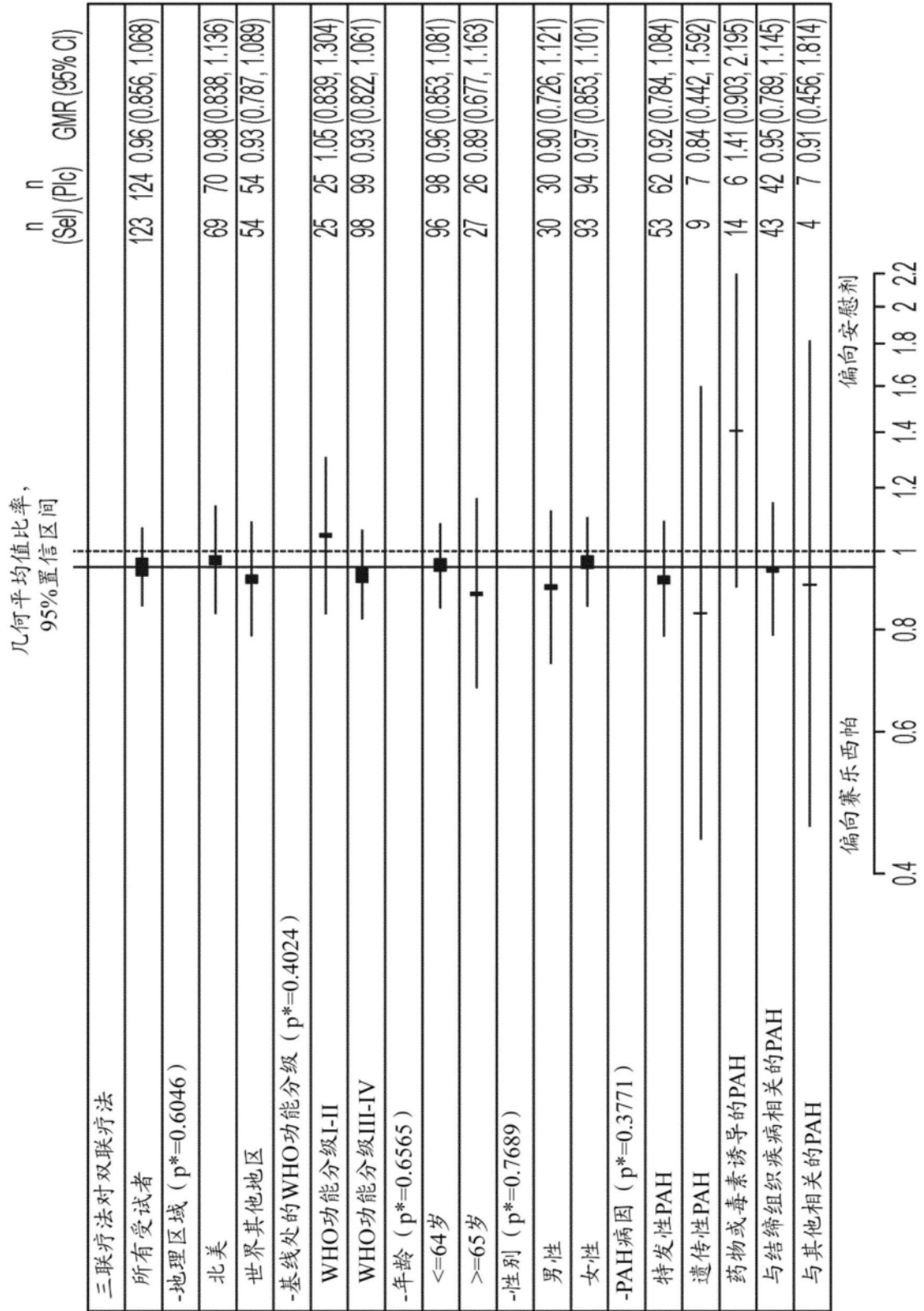


图4

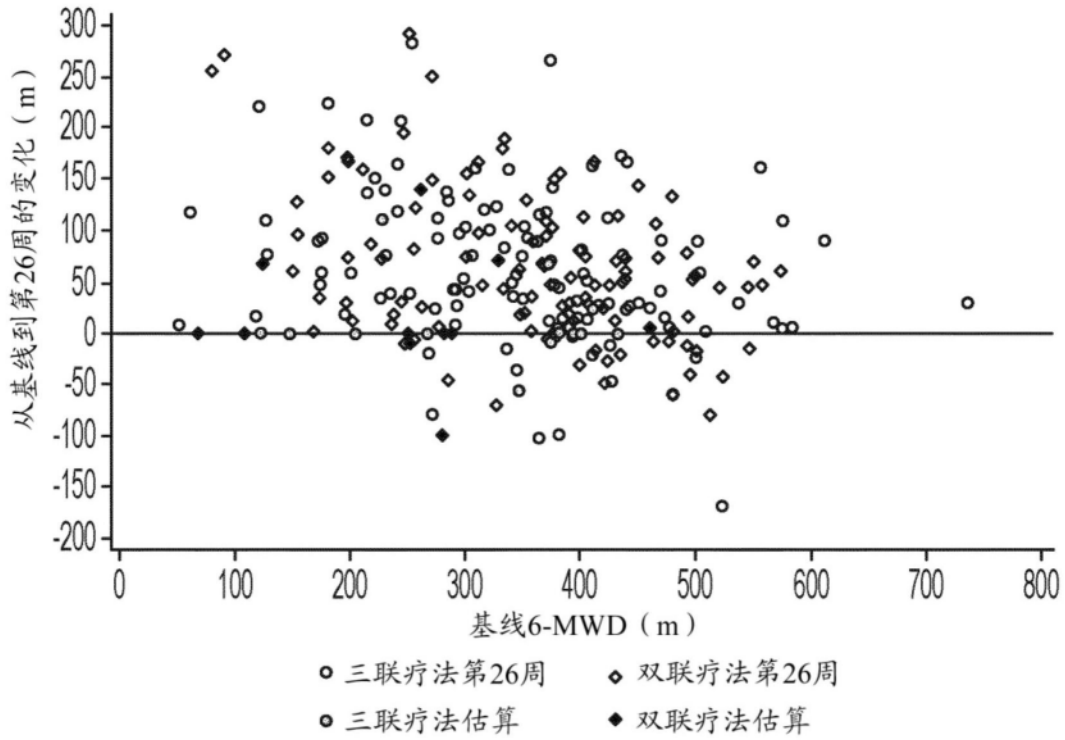


图5

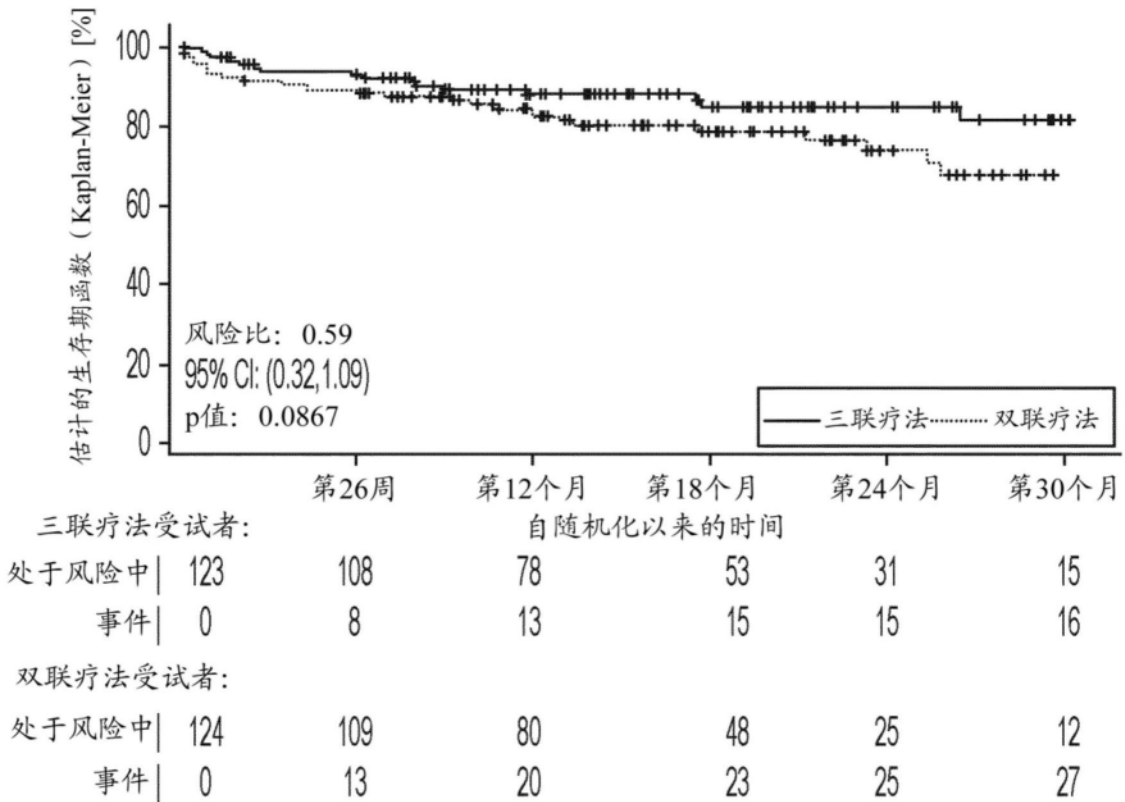


图6

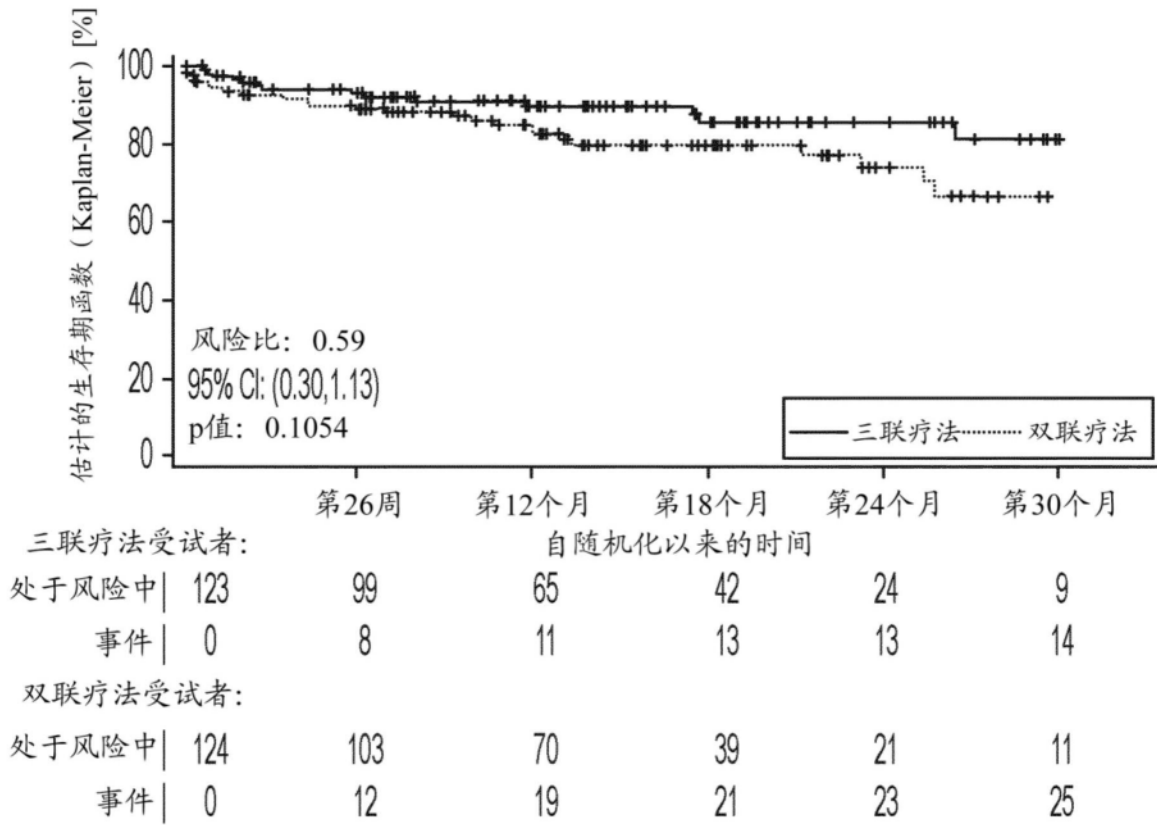
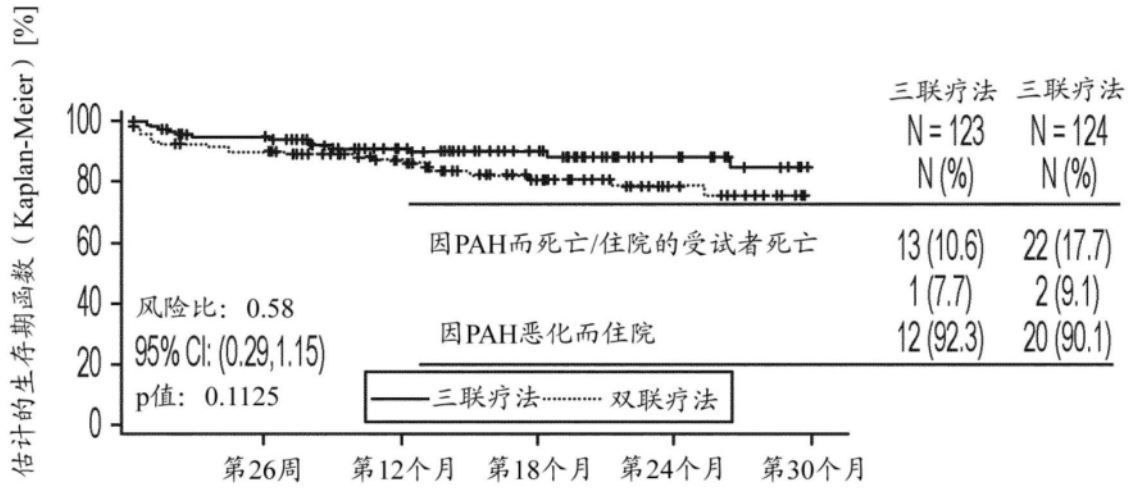
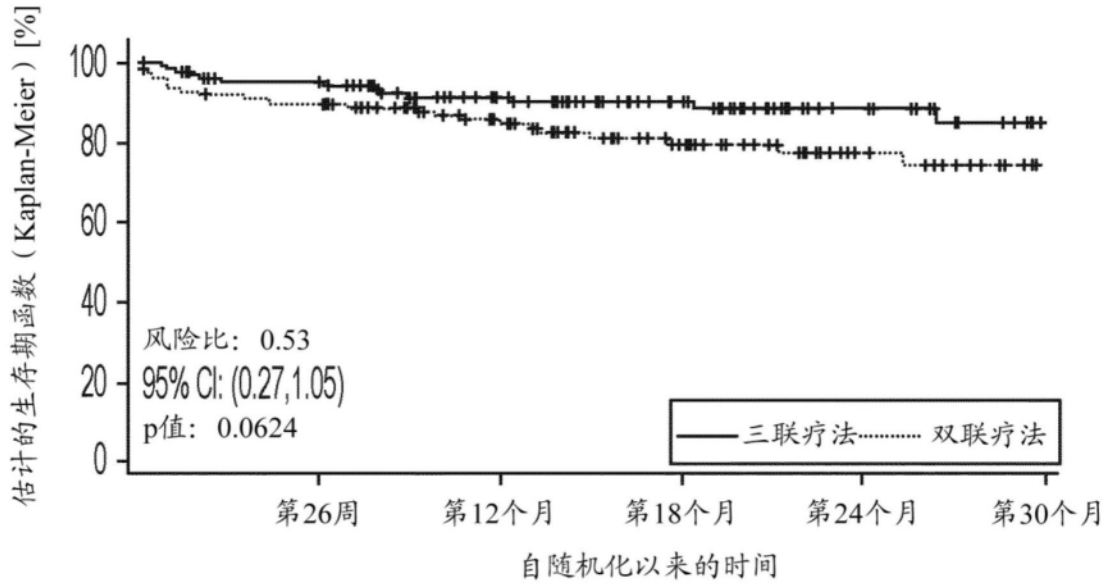


图7



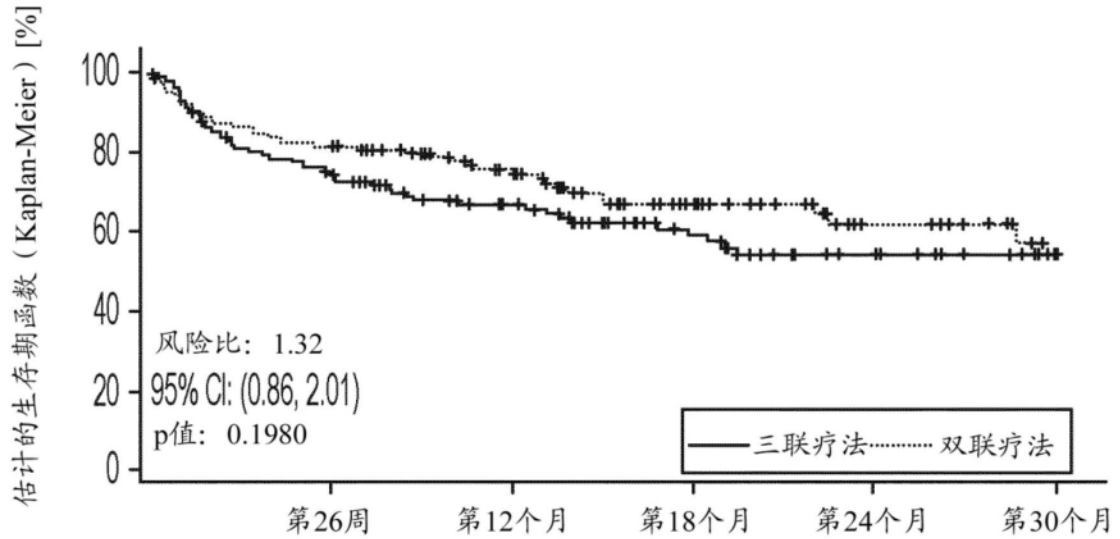
	自随机化以来的时间					
	第26周	第12个月	第18个月	第24个月	第30个月	
<b>三联疗法受试者:</b>						
处于风险中	123	110	81	57	33	16
事件	0	6	10	11	12	13
<b>双联疗法受试者:</b>						
处于风险中	124	109	82	49	27	14
事件	0	12	16	20	21	22

图8



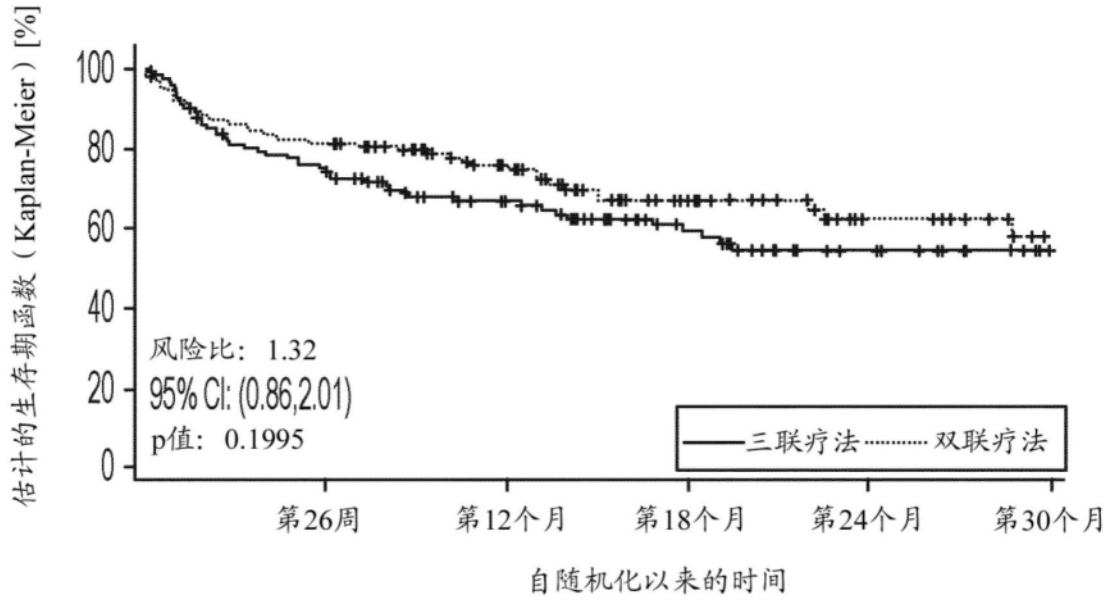
三联疗法受试者:						
处于风险中	123	110	81	57	33	16
事件	0	6	10	11	12	13
双联疗法受试者:						
处于风险中	124	109	82	49	27	14
事件	0	13	18	22	23	24

图8A



三联疗法受试者:		自随机化以来的时间					
处于风险中	123	88	62	38	20	5	
事件	0	31	39	45	48	48	
双联疗法受试者:							
处于风险中	124	100	70	38	20	10	
事件	0	23	30	36	38	39	

图9



三联疗法受试者:						
处于风险中	123	89	62	38	21	8
事件	0	31	39	45	48	48
双联疗法受试者:						
处于风险中	124	100	72	39	20	10
事件	0	23	30	36	38	39

图9A

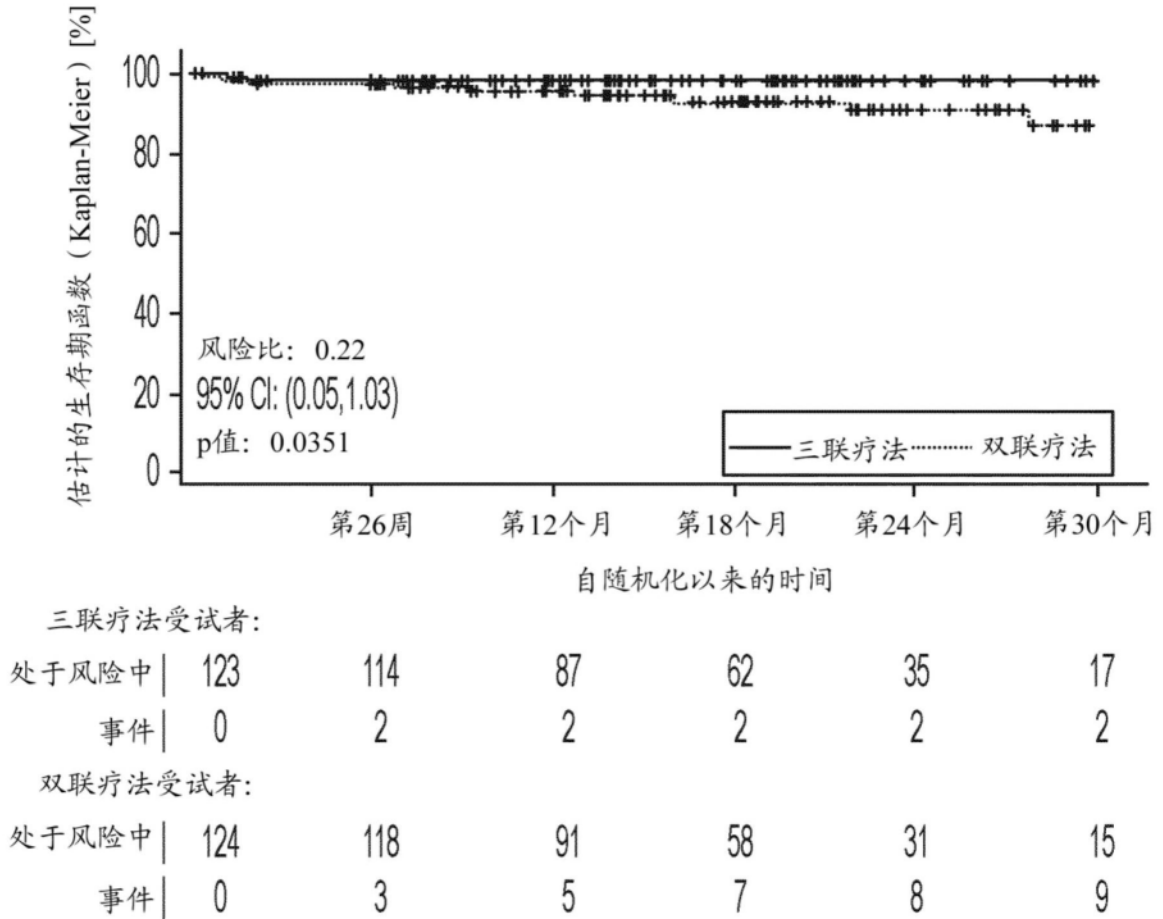
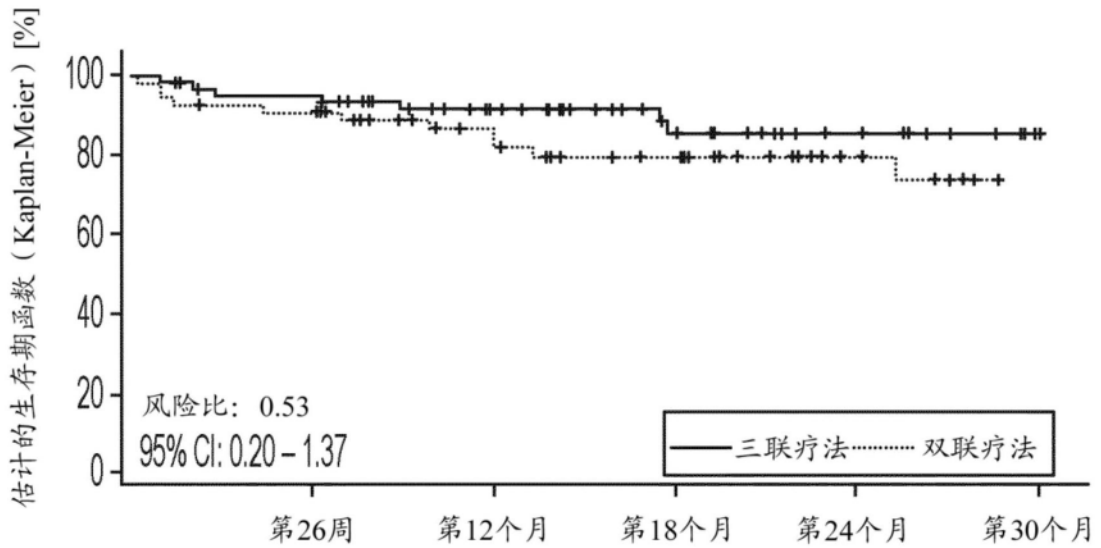
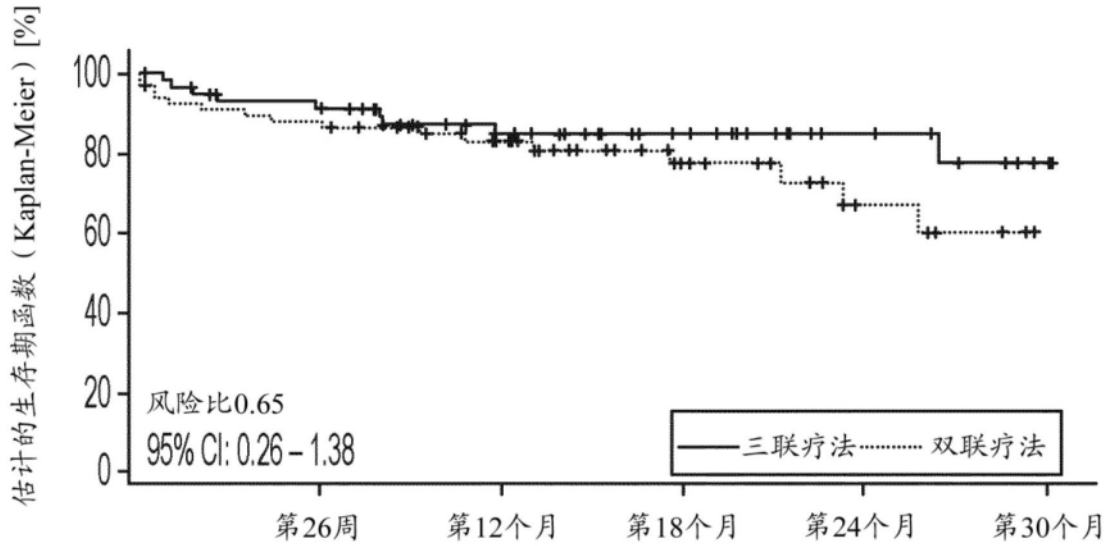


图10



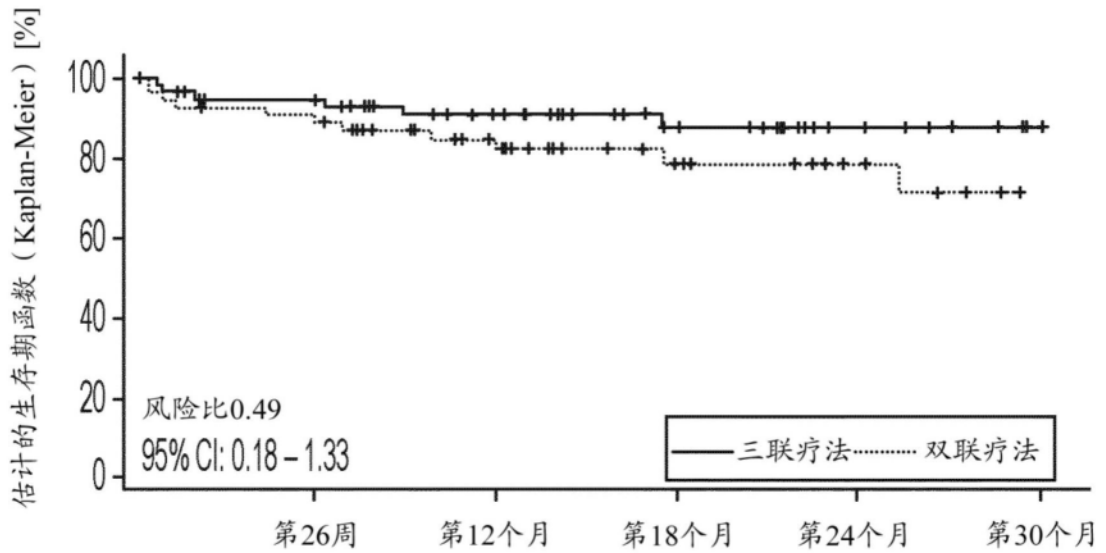
		自随机化以来的时间					
		第26周	第12个月	第18个月	第24个月	第30个月	
三联疗法受试者:							
处于风险中		64	58	42	28	17	8
事件		0	3	5	7	7	7
双联疗法受试者:							
处于风险中		56	50	36	28	15	8
事件		0	5	9	10	10	11

图11



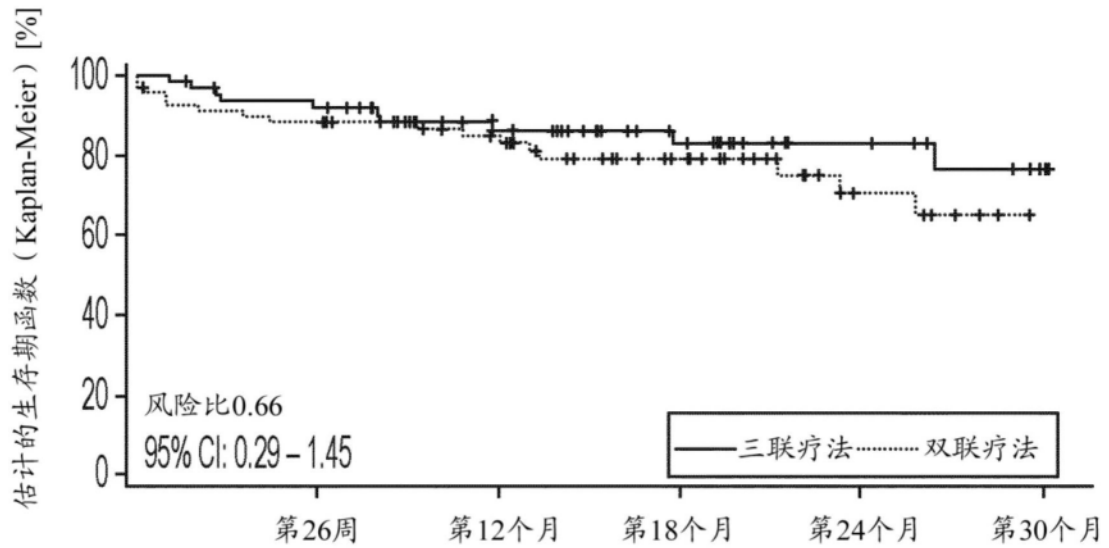
		自随机化以来的时间					
三联疗法受试者:							
处于风险中		59	50	36	25	14	7
事件		0	5	8	8	8	9
双联疗法受试者:							
处于风险中		68	59	44	20	10	4
事件		0	8	11	13	15	16

图12



		自随机化以来的时间					
三联疗法受试者:							
处于风险中		60	52	39	27	15	6
事件		0	3	5	6	6	6
双联疗法受试者:							
处于风险中		55	49	34	19	12	6
事件		0	5	9	10	10	11

图13



		自随机化以来的时间					
三联疗法受试者:							
处于风险中		63	56	39	26	16	9
事件		0	5	8	9	9	10
双联疗法受试者:							
处于风险中		69	60	47	29	13	6
事件		0	8	11	13	15	16

图14

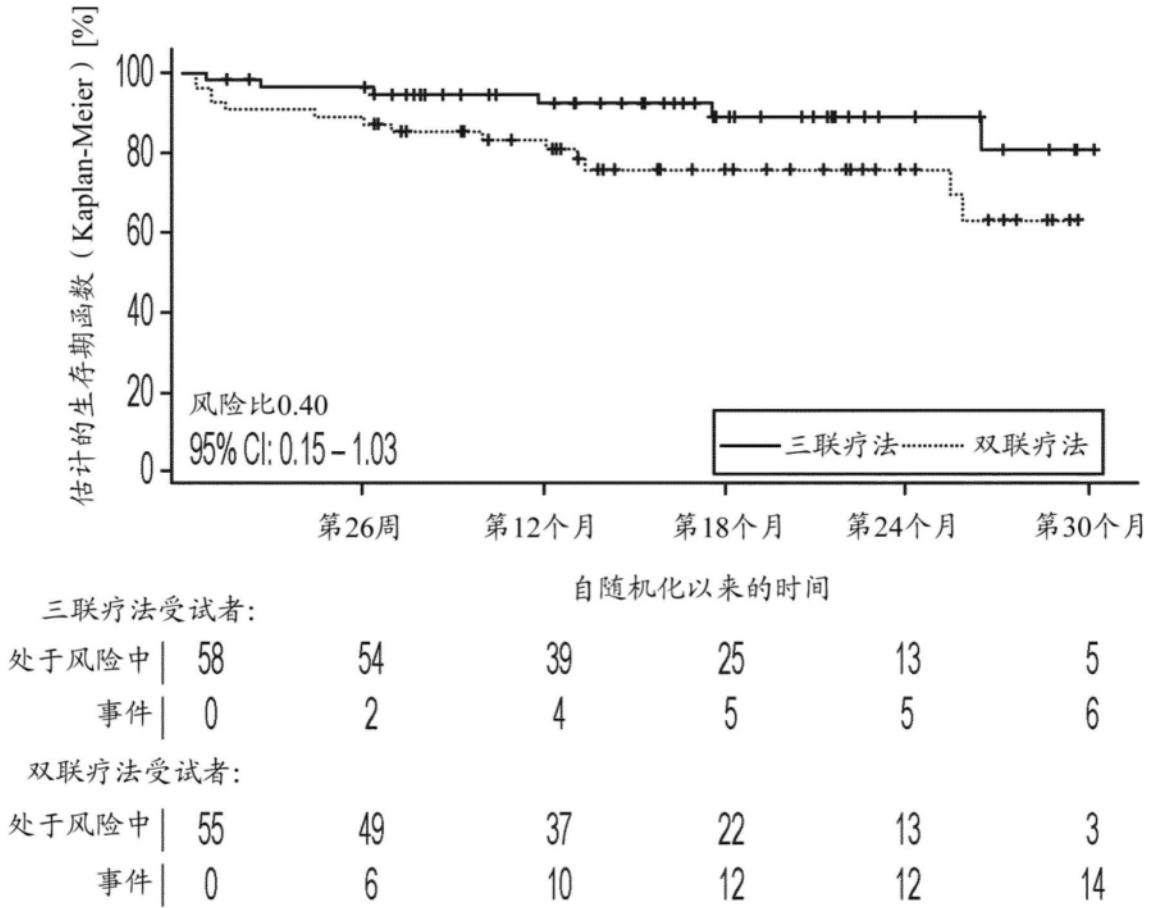
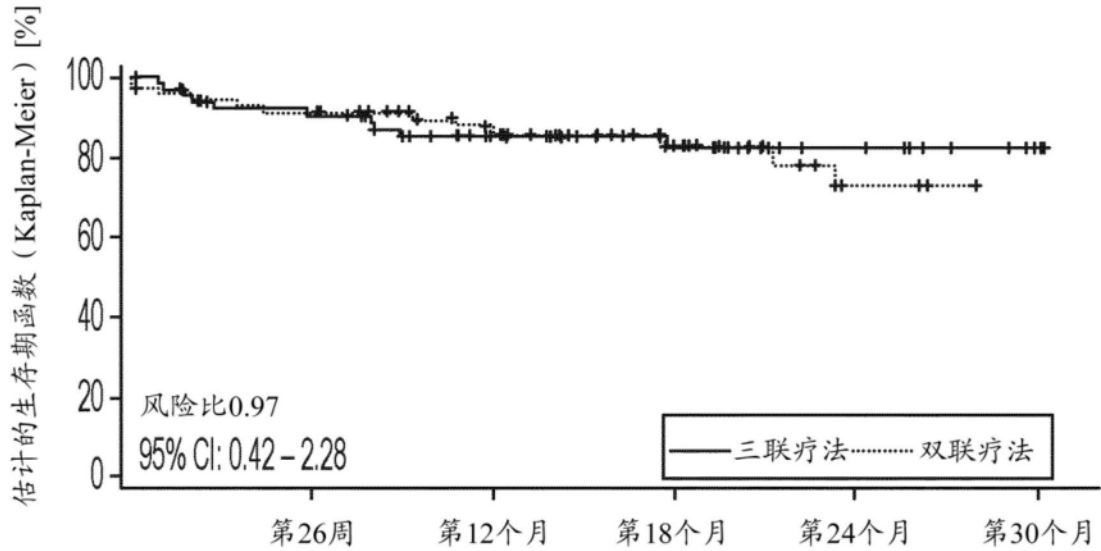
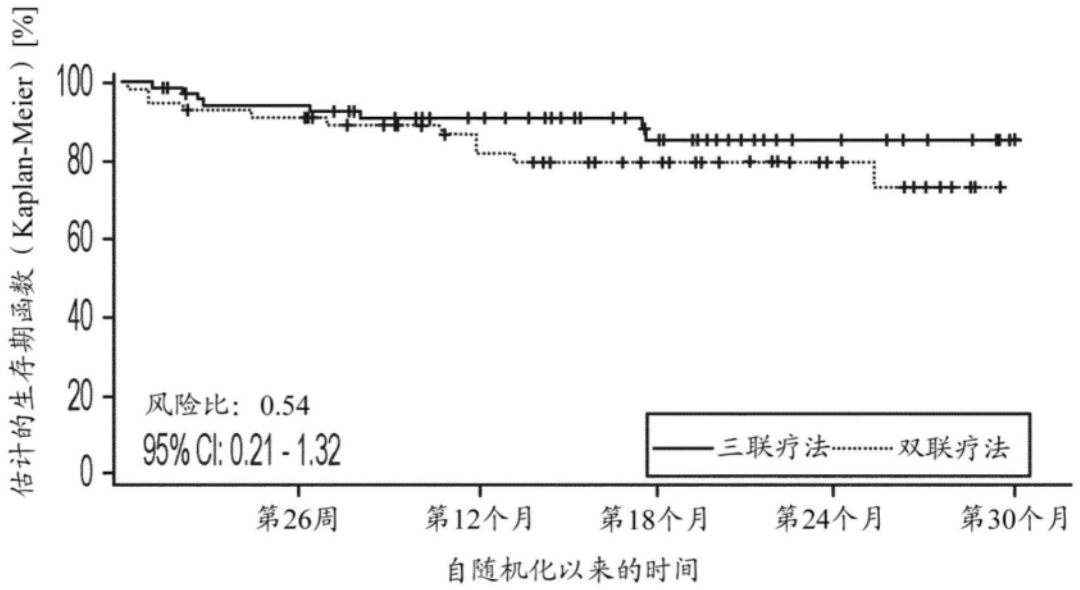


图15



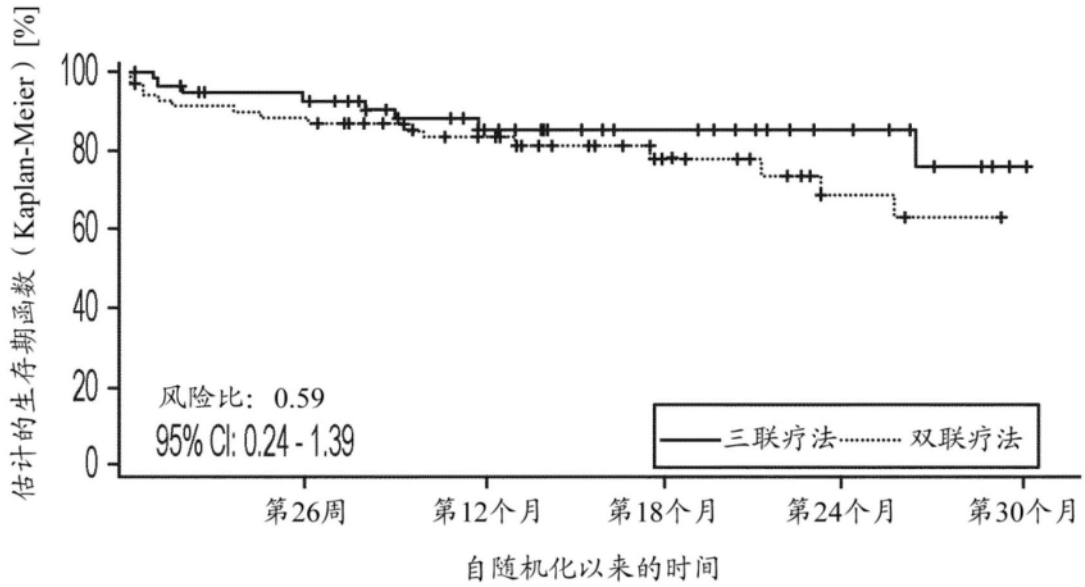
		自随机化以来的时间					
三联疗法受试者:							
处于风险中	65	54	39	28	18	10	
事件	0	6	9	10	10	10	
双联疗法受试者:							
处于风险中	68	60	44	26	12	9	
事件	0	6	9	10	12	12	

图16



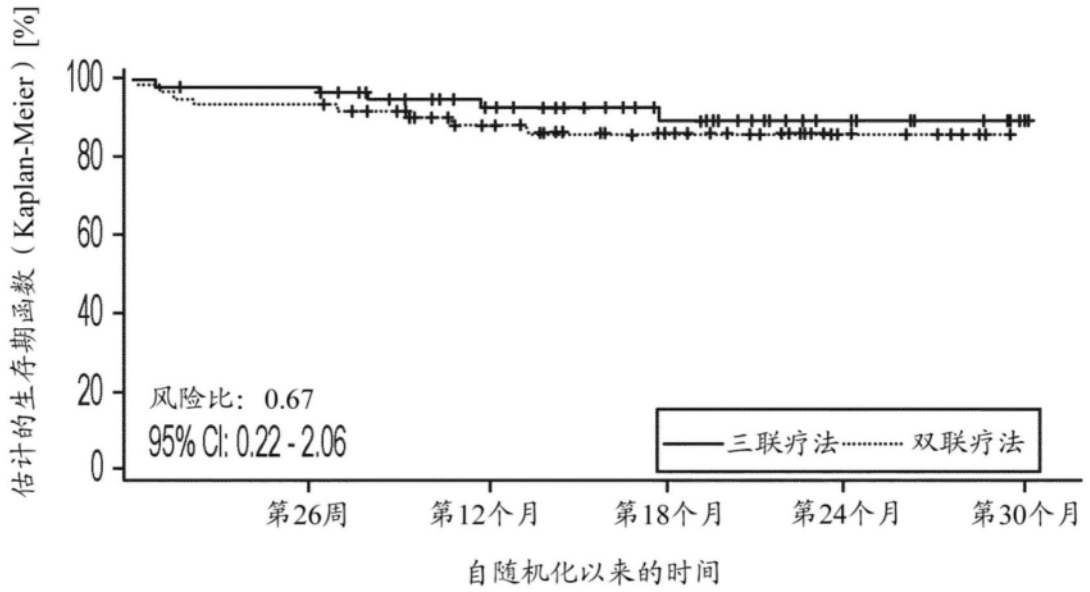
三联疗法受试者:						
处于风险中	67	60	47	32	19	11
事件	0	4	6	8	8	8
双联疗法受试者:						
处于风险中	55	49	36	26	13	3
事件	0	5	9	10	10	11

图17



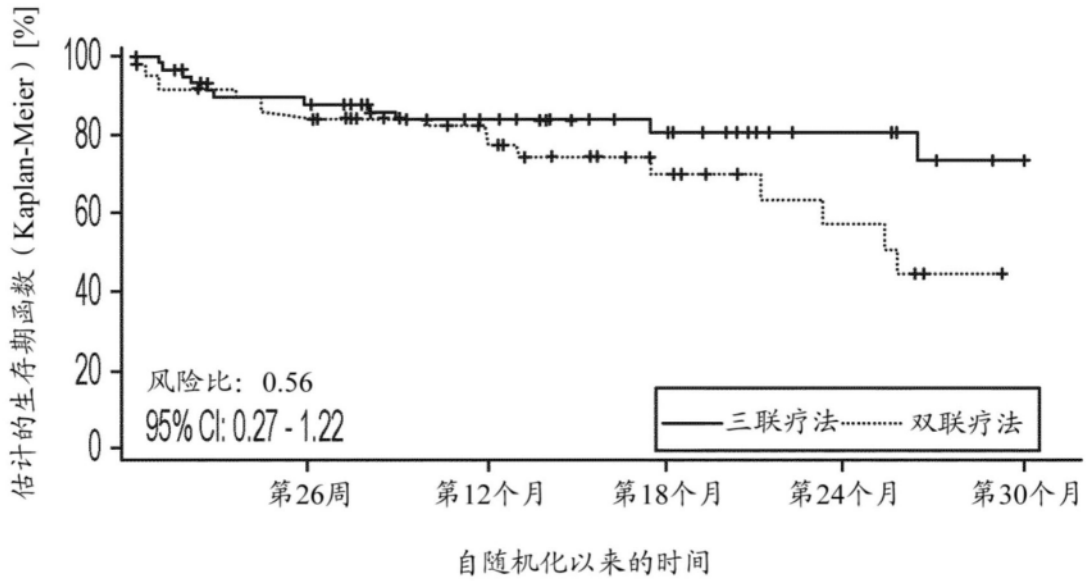
三联疗法受试者:						
处于风险中	56	48	31	21	12	4
事件	0	4	7	7	7	8
双联疗法受试者:						
处于风险中	69	60	44	22	12	9
事件	0	8	11	13	15	16

图18



三联疗法受试者:						
处于风险中	59	57	42	28	17	8
事件	0	1	4	5	5	5
双联疗法受试者:						
处于风险中	63	59	45	31	15	7
事件	0	4	7	8	8	8

图19



三联疗法受试者:						
处于风险中	62	50	35	24	13	7
事件	0	7	9	10	10	11
双联疗法受试者:						
处于风险中	59	49	34	16	9	4
事件	0	8	12	14	16	18

图20

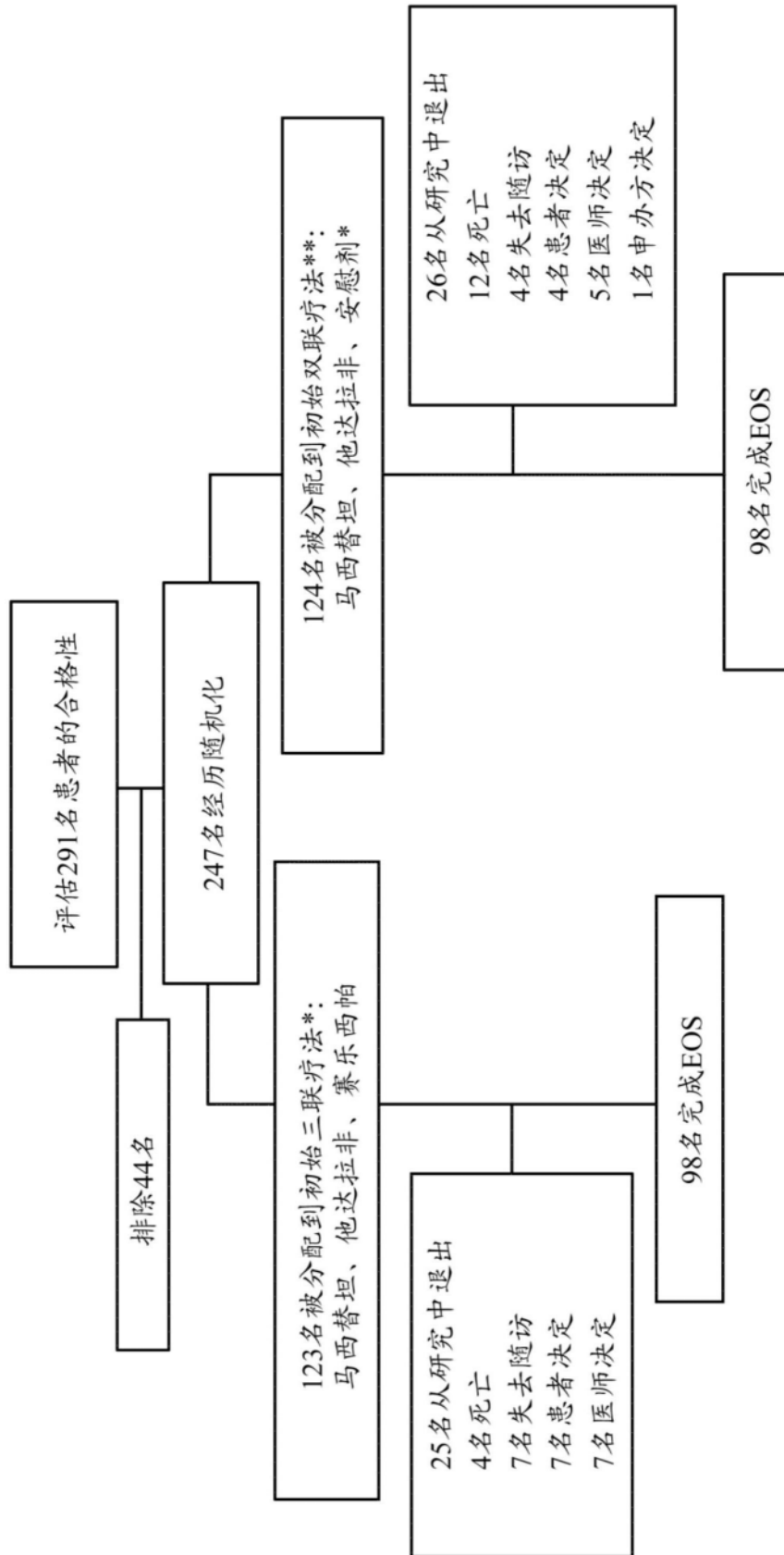
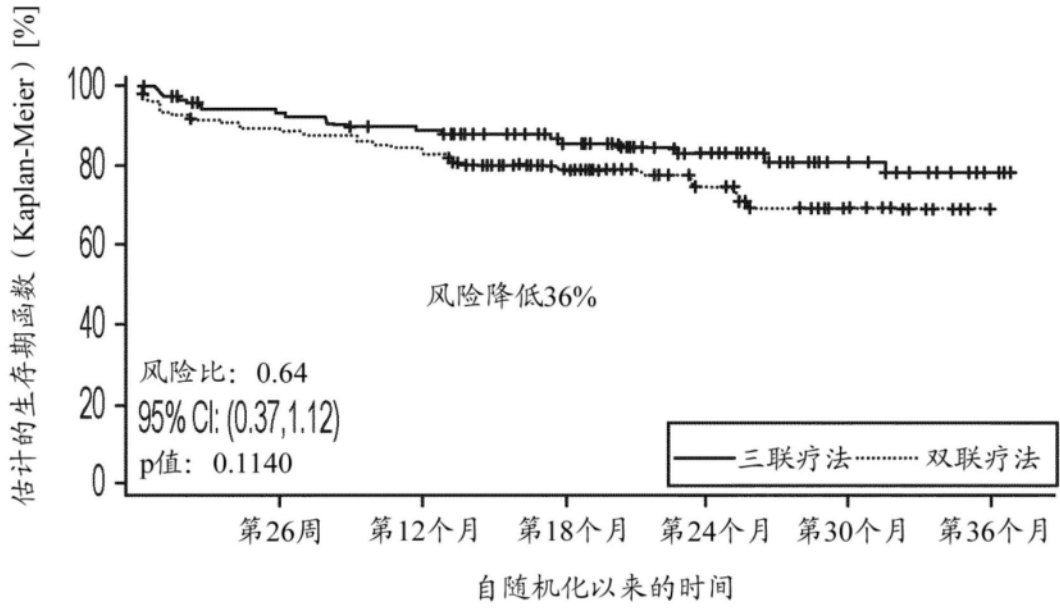
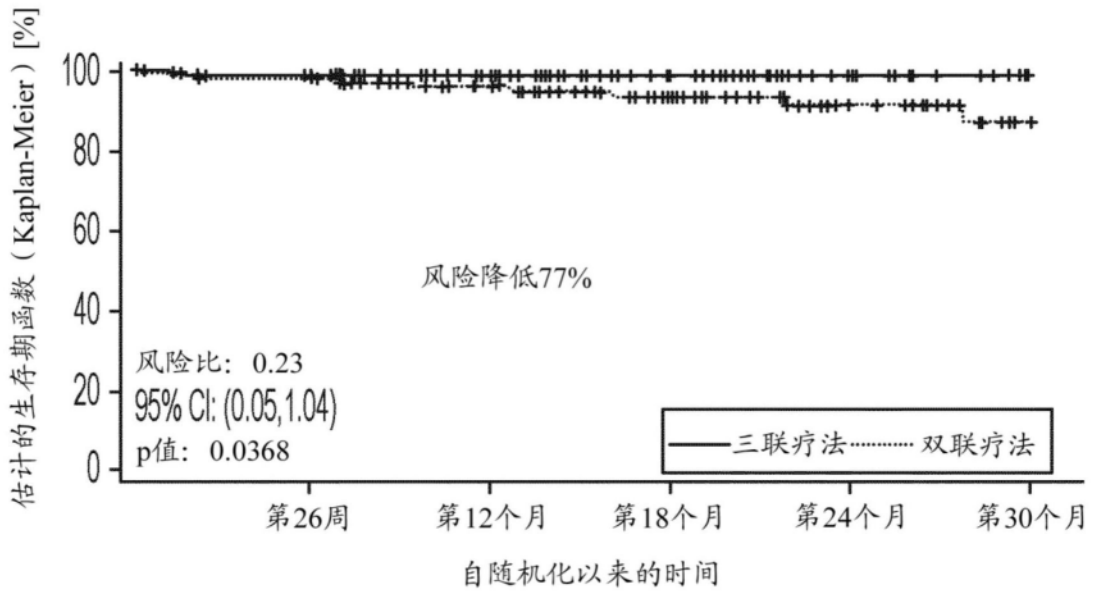


图21



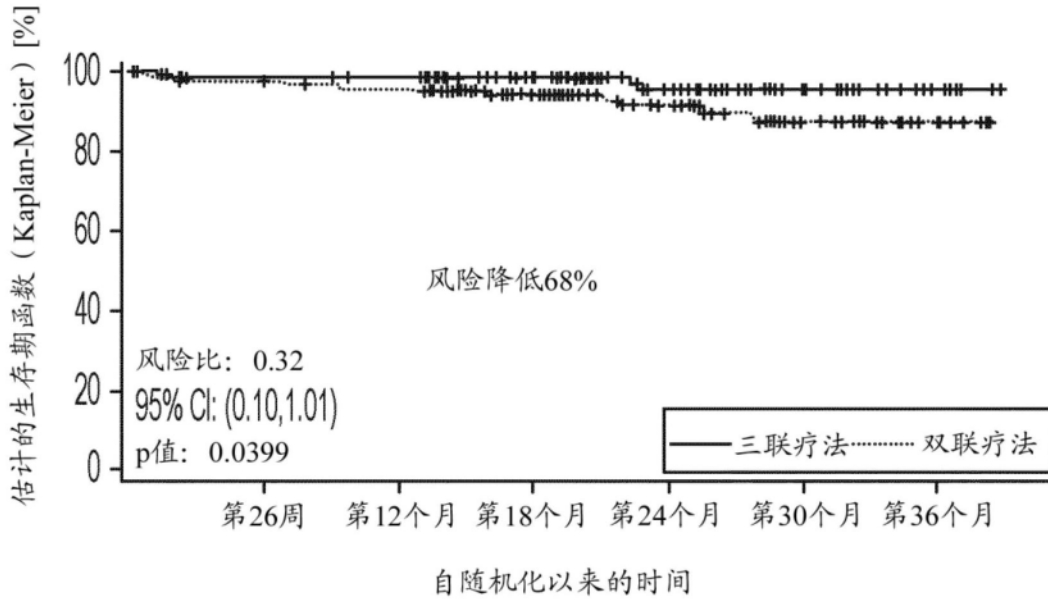
三联疗法受试者:							
处于风险	123	108	101	76	52	30	16
事件	0	8	13	16	18	19	20
双联疗法受试者:							
处于风险	124	109	102	74	46	25	13
事件	0	13	21	25	28	31	31

图22



三联疗法受试者:						
处于风险	123	113	87	60	34	14
事件	0	2	2	2	2	2
双联疗法受试者:						
处于风险	124	117	90	57	30	15
事件	0	3	5	7	8	9

图23



三联疗法受试者:							
处于风险	123	114	112	88	59	36	20
事件	0	2	2	2	4	4	4
双联疗法受试者:							
处于风险	124	118	114	88	57	31	16
事件	0	3	5	7	9	11	11

图24

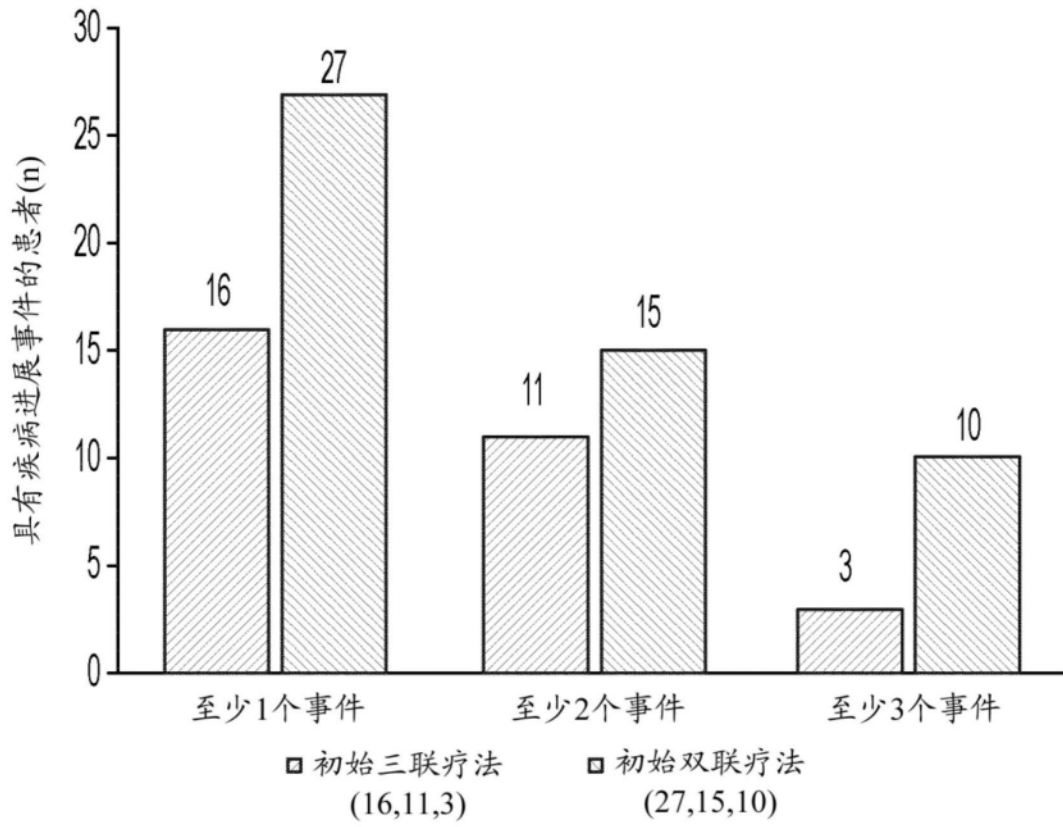


图25

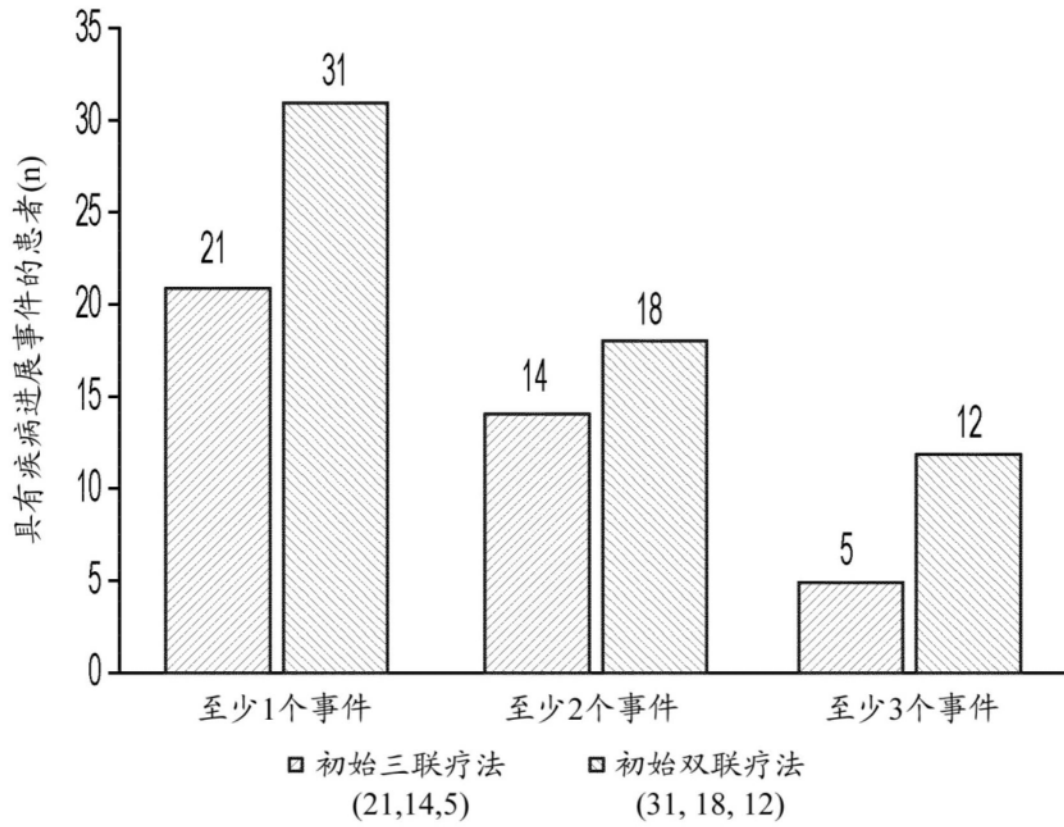


图26