(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119789856 A
(43)申请公布日 2025.04.08

(21)申请号 202380047093.0

(22)申请日 2023.04.25

(30)优先权数据
63/335,028 2022.04.26 US
63/335,209 2022.04.26 US
63/336,254 2022.04.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/019710 2023.04.25

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/211872 EN 2023.11.02

(71)申请人 迈奥卡迪亚公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 V·V·佩雷拉 S·梅拉利 A·塞纳特 M·张 D·塞托 J·劳克曼 M-L·帕皮

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 31/513(2006.01)
A61P 9/04(2006.01)

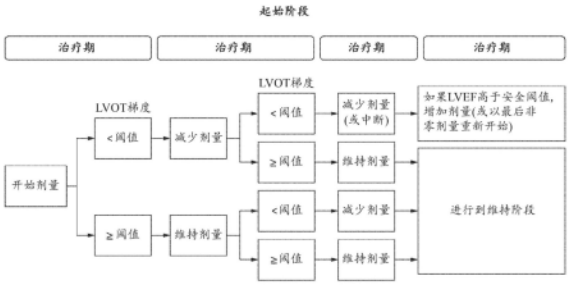
权利要求书16页 说明书80页 附图19页

(54)发明名称

施用肌球蛋白抑制剂的方法

(57)摘要

本文描述了向患者施用肌球蛋白抑制剂的方法和包括分发控制在内的相关风险减轻方法。本文公开的方法提供了玛伐凯泰和其他肌球蛋白抑制剂的安全施用,并减轻了因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险。



CN 119789856 A

1.一种用肌球蛋白抑制剂治疗有需要的患者的方法,其包括:

向所述患者施用开始剂量的肌球蛋白抑制剂持续第一治疗期;

当在所述第一治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的左心室流出道阻塞的第一测量值低于阈值时,在第二治疗期期间向所述患者施用第一减少剂量的所述肌球蛋白抑制剂,其中所述第一减少剂量小于所述开始剂量;并且

当在所述第二治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的左心室流出道阻塞的第二测量值低于阈值时,在第三治疗期期间向所述患者施用第二减少剂量的所述肌球蛋白抑制剂,其中所述第二减少剂量小于紧接在所述第二减少剂量之前施用的所述肌球蛋白抑制剂的剂量。

2.如权利要求1所述的方法,其进一步包括

获得在所述第一治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的左心室流出道阻塞的第一测量值;并且

获得在所述第二治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的左心室流出道阻塞的第二测量值。

3.如权利要求1或2所述的方法,其中所述第二治疗期紧接着所述第一治疗期。

4.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述第三治疗期紧接着所述第二治疗期。

5.如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中直到所述第三治疗期之后才增加向所述患者施用的所述肌球蛋白抑制剂的剂量。

6.如权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述第一测量值和所述第二测量值是使用超声心动描记术取得的。

7.如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中左心室流出道阻塞的所述第一测量值是瓦尔萨尔瓦LVOT梯度的测量值。

8.如权利要求7所述的方法,其中左心室流出道阻塞的所述第二测量值是瓦尔萨尔瓦LVOT梯度的测量值。

9.如权利要求7或8所述的方法,其中所述阈值为20mmHg的瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

10.如权利要求1-9中任一项所述的方法,其中与继续以所述开始剂量施用所述肌球蛋白抑制剂相比,所述患者的不良事件的风险降低。

11.如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述第一治疗期为约4周。

12.如权利要求11所述的方法,其中所述第二治疗期为约4周。

13.如权利要求12所述的方法,其中所述第一治疗期,第二治疗期和第三治疗期各自为约4周。

14.如权利要求1-13中的一项所述的方法,其中所述患者罹患有症状的阻塞性肥厚型心肌病。

15.如权利要求14所述的方法,其中所述患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级阻塞性肥厚型心肌病。

16.如权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581、阿夫凯泰及其药学上可接受的盐。

17.如权利要求16所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接

受的盐。

18.如权利要求16所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

19.如权利要求18中的一项所述的方法,其中所述开始剂量为每天约5mg的玛伐凯泰。

20.如权利要求19所述的方法,其中所述第一减少剂量为每天小于约5mg的玛伐凯泰。

21.如权利要求20所述的方法,其中所述第一减少剂量选自由以下组成的组:每天约2.5mg的玛伐凯泰、每天约1mg的玛伐凯泰或每天0mg的玛伐凯泰。

22.如权利要求21所述的方法,其中所述第二减少剂量为每天约1mg的玛伐凯泰或每天0mg的玛伐凯泰。

23.如权利要求19所述的方法,其中所述第一减少剂量为每天约2.5mg的玛伐凯泰并且所述第二减少剂量为每天0mg的玛伐凯泰。

24.权利要求1-23中任一项所述的方法,其中在所述第一治疗期和第二治疗期结束时或接近结束时所述患者的左心室射血分数大于或等于约50%。

25.一种治疗有需要的患者的有症状的阻塞性肥厚型心肌病的方法,其包括:

向所述患者施用开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰持续第一治疗期,其中所述第一治疗期为约4周;

当在所述第一治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的瓦尔萨尔瓦左心室流出道(LVOT)梯度低于20mmHg时,向所述患者施用每天2.5mg的玛伐凯泰持续第二治疗期,其中所述第二治疗期为约4周;并且

当在所述第二治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的瓦尔萨尔瓦左心室流出道(LVOT)梯度低于20mmHg时,向所述患者施用每天0mg的玛伐凯泰持续第三治疗期,其中所述第三治疗期为约4周。

26.如权利要求25所述的方法,其中所述第二治疗期紧接着所述第一治疗期。

27.如权利要求25或26所述的方法,其中所述第三治疗期紧接着所述第二治疗期。

28.如权利要求25-27中任一项所述的方法,其进一步包括当在所述第三治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的左心室射血分数的测量值大于或等于约50%时,向所述患者施用每天2.5mg的玛伐凯泰持续第四治疗期,其中所述第四治疗期为约4周。

29.如权利要求28所述的方法,其中所述第四治疗期紧接着所述第三治疗期。

30.如权利要求25-29中任一项所述的方法,其中所述患者的LVEF大于或等于约50%。

31.一种用肌球蛋白抑制剂治疗有需要的患者的方法,所述方法包括以下步骤:

(a)在第一治疗期期间施用开始剂量的肌球蛋白抑制剂;

(b)评估所述患者的左心室流出道阻塞以获得第一评估结果并确定所述第一评估结果是否低于第一阈值;

(c)当所述第一评估结果低于第一阈值时,在第二治疗期期间施用第二剂量,其中所述第二剂量小于所述开始剂量;

(d)评估所述患者的左心室流出道阻塞以获得第二评估结果并确定所述第二评估结果是否低于第二阈值;以及

(e)当所述第二评估结果低于第二阈值时,在第三治疗期期间施用第三剂量,其中所述第三剂量小于所述第二剂量。

32.如权利要求31所述的方法,其进一步包括以下步骤:

(f)在所述第三治疗期结束时或接近结束时,评估所述患者的左心室流出道阻塞以获得第三评估结果并确定所述第三评估结果是否大于或等于第三阈值,并评估所述患者的左心室射血分数(LVEF);以及

(g)当所述第三评估结果大于或等于第三阈值,且所述患者的所述LVEF大于或等于LVEF阈值时,在第四治疗期期间施用第四剂量,其中所述第四剂量大于所述第三剂量。

33.如权利要求31所述的方法,其进一步包括以下步骤:

(f)在所述第三治疗期结束时或接近结束时,评估所述患者的所述左心室射血分数(LVEF);以及

(g)当所述患者的LVEF大于或等于安全阈值时,在第四治疗期期间施用第四剂量,其中所述第四剂量大于所述第三剂量。

34.如权利要求32或33所述的方法,其进一步包括以下步骤:

(h)在所述第四治疗期结束时或接近结束时,评估所述患者的左心室流出道阻塞以获得第四评估结果并确定所述第四评估结果是否大于或等于所述第四阈值,并评估所述患者的所述左心室射血分数(LVEF);以及

(i)当所述第四评估结果大于或等于所述第四阈值,且所述患者的所述LVEF大于或等于LVEF阈值时,在第五治疗期期间施用所述第五剂量,其中所述第五剂量大于所述第四剂量。

35.如权利要求31的方法,其中所述第一次评估和第二次评估是通过非侵入性技术进行的。

36.如权利要求32所述的方法,其中所述第三次评估是通过非侵入性技术进行的。

37.如权利要求35或36所述的方法,其中所述非侵入性技术包括超声心动描记术。

38.如权利要求35或36所述的方法,其中所述非侵入性技术包括心脏成像技术。

39.如权利要求35-38中任一项所述的方法,其中所述非侵入性技术包括使用瓦尔萨尔瓦动作测量LVOT梯度。

40.如权利要求39所述的方法,其中所述第一评估结果是第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度,并且所述第二评估结果是第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

41.如权利要求40所述的方法,其中所述第一阈值和所述第二阈值各自为瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

42.如权利要求41所述的方法,其中所述第一阈值和所述第二阈值各自为20mmHg的瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

43.如权利要求31-42中任一项所述的方法,其中所述方法减轻了不良事件的风险。

44.如权利要求43所述的方法,其中所述不良事件是收缩功能障碍。

45.如权利要求43所述的方法,其中所述不良事件是心力衰竭。

46.如权利要求43-45中任一项所述的方法,其中与继续以所述开始剂量施用所述肌球蛋白抑制剂相比,所述患者的不良事件的风险降低。

47.如权利要求31-46中任一项所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581和阿夫凯泰及其药学上可接受的盐。

48.如权利要求47所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接

受的盐。

49.如权利要求47所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

50.如权利要求49所述的方法,其中所述开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰。

51.如权利要求50所述的方法,其中所述第二剂量为每天小于5mg的玛伐凯泰。

52.如权利要求51所述的方法,其中所述第二剂量为每天2.5mg的玛伐凯泰。

53.如权利要求51所述的方法,其中所述第三剂量为每天小于2.5mg的玛伐凯泰。

54.如权利要求52所述的方法,其中所述第三剂量为每天0mg的玛伐凯泰或每天1mg的玛伐凯泰。

55.如权利要求31-54中任一项所述的方法,其中所述患者罹患阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)。

56.如权利要求55所述的方法,其中所述患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级oHCM。

57.如权利要求31所述的方法,其中在所述第三治疗期期间施用0mg的剂量。

58.如权利要求31-57中任一项所述的方法,其中直到所述第三治疗期之后才增加向所述患者施用的所述肌球蛋白抑制剂的剂量。

59.如权利要求32所述的方法,其中所述LVEF阈值为55%。

60.如权利要求33所述的方法,其中所述安全阈值为50%。

61.如权利要求31-60中任一项所述的方法,其进一步包括在所述第一治疗期结束时或接近结束时以及在所述第二治疗期结束时或接近结束时评估所述患者的左心室射血分数(LVEF)。

62.如权利要求61所述的方法,其进一步包括当在所述第一治疗期或所述第二治疗期结束时或接近结束时的所述LVEF评估小于50%时暂时停止治疗。

63.如权利要求31-62中任一项所述的方法,其中所述第一治疗期为约四周并且所述第二治疗期为约四周。

64.如权利要求63所述的方法,其中所述第一治疗期为约四周,所述第二治疗期为约四周,并且所述第三治疗期为约四周。

65.一种使用玛伐凯泰治疗有需要的患者的方法,所述方法包括以下步骤:

(a)在第一治疗期间期间,向所述患者施用每天5mg的玛伐凯泰;

(b)使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;

(c)当所述第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度低于20mmHg时,在第二治疗期期间每天向所述患者施用每天2.5mg的玛伐凯泰;

(d)使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;以及

(e)当所述第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度低于20mmHg时,每天向所述患者施用0mg或1mg的玛伐凯泰持续第三治疗期。

66.如权利要求65所述的方法,其进一步包括以下步骤:

(f)在所述第三治疗期结束时或接近结束时,使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度并评估所述患者的所述左心室射血分数(LVEF);以及

(g)当所述患者的所述第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于30mmHg且所述LVEF大于或等于55%时,每天向所述患者施用2.5mg的玛伐凯泰持续第四治疗期。

67.如权利要求65所述的方法,其进一步包括以下步骤:

(f)在所述第三治疗期结束时或接近结束时,评估所述患者的所述左心室射血分数(LVEF);以及

(g)当患者的LVEF大于或等于50%时,每天向所述患者施用2.5mg的玛伐凯泰持续第四治疗期。

68.如权利要求66或67所述的方法,其进一步包括以下步骤:

(h)在所述第四治疗期结束时或接近结束时,使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第四瓦尔萨尔瓦LVOT梯度并评估所述患者的所述左心室射血分数(LVEF);以及

(i)当所述患者的所述第四瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于30mmHg且所述LVEF大于或等于55%时,每天向所述患者施用5mg的玛伐凯泰持续第五治疗期。

69.一种向患者施用玛伐凯泰的方法,其中所述患者罹患oHCM,所述方法包括以下步骤:

(a)向所述患者施用开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰持续第一治疗期;

(b)使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;

(c)当所述第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于20mmHg时,向所述患者施用每天2.5mg的玛伐凯泰持续第二治疗期;

(d)使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;

(e)当所述第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于20mmHg时,向所述患者施用每天0mg的玛伐凯泰持续第三治疗期;

(f)评估所述患者以确定第一左心室射血分数(LVEF);以及

(g)当所述第一LVEF大于或等于50%时,向所述患者施用每天2.5mg的玛伐凯泰持续第四治疗期。

70.如权利要求69所述的方法,其进一步包括以下步骤:

(h)使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度,并评估所述患者以确定第二左心室射血分数(LVEF);以及

(i)当所述第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于30mmHg且所述第二LVEF大于或等于55%时,向所述患者施用每天5mg的玛伐凯泰持续第五治疗期。

71.如权利要求69或70所述的方法,其中与继续以所述开始剂量施用所述肌球蛋白抑制剂相比,所述患者的收缩功能障碍和/或心力衰竭的风险降低。

72.如权利要求69-71中任一项所述的方法,其中所述第一治疗期为约四周并且所述第二治疗期为约四周。

73.如权利要求72所述的方法,其中所述第三治疗期为约四周。

74.如权利要求73所述的方法,其中所述第四治疗期为约十二周。

75.如权利要求69-74中任一项所述的方法,其中所述患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级oHCM。

76.一种向患者施用玛伐凯泰的方法,其中所述患者罹患oHCM,所述方法包括以下步

骤:

向所述患者施用开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰持续第一治疗期;

使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;

在第二治疗期期间施用第二剂量的玛伐凯泰,其中如果所述第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于20mmHg,则所述第二剂量为每天2.5mg,并且其中如果所述第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于20mmHg,则所述第二剂量为每天5mg;

使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;

在第三治疗期期间施用第三剂量的玛伐凯泰,其中如果所述第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于20mmHg,则所述第三剂量小于所述第二剂量,且所述第三剂量为每天2.5mg、1mg或0mg;并且其中如果所述第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于20mmHg,则所述第三剂量与所述第二剂量相同,且所述第三剂量为每天5mg或2.5mg。

77.如权利要求76所述的方法,其中所述患者在所述第三治疗期期间接受每天0mg的第三剂量;所述方法进一步包括以下步骤:

评估所述患者以确定左心室射血分数(LVEF);以及

在第四治疗期期间施用第四剂量的玛伐凯泰,其中如果所述LVEF大于或等于50%,则所述第四剂量为每天2.5mg,并且其中如果所述LVEF小于50%,则所述第四剂量为每天0mg。

78.如权利要求76所述的方法,其中所述患者在所述第三治疗期期间接受每天1mg、每天2.5mg或每天5mg的第三剂量;所述方法进一步包括以下步骤:

使用瓦尔萨尔瓦动作评估患者的LVOT梯度以确定第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度,并评估所述患者以确定左心室射血分数(LVEF);以及

在第四治疗期期间施用第四剂量的玛伐凯泰,其中如果所述第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于30mmHg且所述LVEF大于或等于55%,则所述第四剂量大于所述第三剂量且所述第四剂量为每天2.5mg、5mg或10mg,并且其中如果所述第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于30mmHg或所述LVEF小于55%,则所述第四剂量与所述第三剂量相同且所述第四剂量为每天1mg、2.5mg或5mg。

79.如权利要求76-78中任一项所述的方法,其中与如果所述患者以所述开始剂量接受玛伐凯泰的继续施用相比,所述患者的收缩功能障碍和/或心力衰竭的风险降低。

80.如权利要求76-79中任一项所述的方法,其中所述第一治疗期为约四周并且所述第二治疗期为约四周。

81.如权利要求80所述的方法,其中所述第三治疗期为约四周。

82.如权利要求81所述的方法,其中所述第四治疗期为约十二周。

83.如权利要求76-82中任一项所述的方法,其中所述患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级oHCM。

84.一种用肌球蛋白抑制剂治疗有需要的患者的方法,其包括:

向所述患者施用开始剂量的肌球蛋白抑制剂持续第一治疗期;

向所述患者施用第二剂量的肌球蛋白抑制剂持续第二治疗期,其中:

如果在所述第一治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的LVOT梯度低于阈值,则所述第二剂量小于所述开始剂量,并且

如果在所述第一治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的LVOT梯度大于或等于

所述阈值,则所述第二剂量与所述开始剂量相同;并且

向所述患者施用第三剂量的所述肌球蛋白抑制剂持续第三治疗期,其中:

如果在所述第二治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的LVOT梯度低于所述阈值,则所述第三剂量小于所述第二剂量,并且

如果在所述第二治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的LVOT梯度大于或等于所述阈值,则所述第三剂量与所述第二剂量相同。

85.如权利要求84所述的方法,其中所述第二治疗期紧接着所述第三治疗期。

86.如权利要求85所述的方法,其中所述第三治疗期紧接着所述第二治疗期。

87.如权利要求84-86中任一项所述的方法,其进一步包括向所述患者施用第四剂量的所述肌球蛋白抑制剂持续第四治疗期,其中:

如果所述第三剂量小于所述第二剂量,且所述第二剂量小于所述开始剂量,且在所述第三治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的左心室射血分数的测量值大于或等于约50%,则所述第四剂量与之前施用的最低剂量和所述第四治疗期相同,并且

如果所述第三剂量等于所述第二剂量且/或所述第二剂量等于所述开始剂量,则所述第四治疗期比所述第三治疗期长。

88.如权利要求87所述的方法,其中所述第四治疗期紧接着所述第三治疗期。

89.如权利要求84-88中任一项所述的方法,其中第一治疗期、第二治疗期和第三治疗期为约四周。

90.如权利要求84-89中任一项所述的方法,其中所述阈值为20mmHg。

91.如权利要求84-90中任一项所述的方法,其中当所述第三剂量小于所述第二剂量,且所述第二剂量小于所述开始剂量,且在所述第三治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的LVEF的测量值大于或等于约50%时,所述第四治疗期为约4周。

92.如权利要求84-90中任一项所述的方法,其中当所述第三剂量等于所述第二剂量和/或所述第二剂量等于所述开始剂量时,所述第四治疗期为约12周。

93.如权利要求84-92中任一项所述的方法,其中所述患者的LVEF大于或等于约50%。

94.如权利要求84-93中任一项所述的方法,其中所述LVOT梯度是瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

95.如权利要求84-94中任一项所述的方法,其中与继续以所述开始剂量施用所述肌球蛋白抑制剂相比,所述患者的不良事件的风险降低。

96.如权利要求84-95中任一项所述的方法,其中所述第一治疗期、第二治疗期和第三治疗期各自为约4周。

97.如权利要求84-96中任一项所述的方法,其中所述患者罹患有症状的阻塞性肥厚型心肌病。

98.如权利要求97所述的方法,其中所述患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级阻塞性肥厚型心肌病。

99.如权利要求84-98中任一项所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581、阿夫凯泰及其药学上可接受的盐。

100.如权利要求99所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接

受的盐。

101.如权利要求99所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

102.如权利要求101所述的方法,其中所述开始剂量为每天约5mg的玛伐凯泰。

103.如权利要求102所述的方法,其中所述第二剂量为每天小于约5mg的玛伐凯泰,或其中所述第二剂量选自由以下组成的组:每天约2.5mg的玛伐凯泰、每天约1mg的玛伐凯泰或每天0mg的玛伐凯泰。

104.如权利要求103所述的方法,其中所述第三剂量为每天小于约2.5mg的玛伐凯泰或其中所述第三剂量为每天1mg或每天0mg。

105.如权利要求104所述的方法,其中所述第二剂量为每天约2.5mg的玛伐凯泰并且所述第三剂量为每天0mg的玛伐凯泰。

106.如权利要求84-105中任一项所述的方法,其中所述第四剂量选自由以下组成的组:每天2.5mg、5mg和10mg的玛伐凯泰。

107.一种用肌球蛋白抑制剂治疗有需要的患者的方法,所述方法包括:

在起始阶段开始时每天至少一次施用开始剂量的肌球蛋白抑制剂;并且

在起始阶段期间对所述患者的左心室流出道阻塞进行一次或多次评估,以获得一个或多个评估结果;以及

根据所述一个或多个评估结果停止施用所述肌球蛋白抑制剂。

108.如权利要求107所述的方法,其进一步包括在所述停止之后恢复所述肌球蛋白抑制剂的施用。

109.如权利要求108所述的方法,其中在评估所述患者的LVEF之后恢复施用,其中当LVEF大于或等于安全阈值时恢复施用。

110.如权利要求107-109中任一项所述的方法,其中所述一次或多次评估通过非侵入性技术进行。

111.如权利要求110所述的方法,其中所述非侵入性技术包括超声心动描记术。

112.如权利要求110所述的方法,其中所述非侵入性技术包括心脏成像技术。

113.如权利要求110所述的方法,其中所述非侵入性技术包括使用瓦尔萨尔瓦动作测量LVOT梯度,并且所述一个或多个评估结果是一个或多个瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

114.如权利要求113所述的方法,其包括当瓦尔萨尔瓦LVOT梯度低于20mmHg时停止所述肌球蛋白抑制剂的施用。

115.如权利要求110-114中任一项所述的方法,其包括在所述起始阶段期间通过非侵入性技术对所述患者的左心室流出道阻塞进行两次或更多次的评估,以获得两个或更多个评估结果。

116.如权利要求115所述的方法,其中所述非侵入性技术包括使用瓦尔萨尔瓦动作测量LVOT梯度,并且所述两个或更多个评估结果是两个或更多个瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

117.如权利要求116所述的方法,其包括当所述两个或更多个瓦尔萨尔瓦LVOT梯度中的至少两个低于20mmHg时停止所述肌球蛋白抑制剂的施用。

118.如权利要求107-117中任一项所述的方法,其中所述方法减轻了所述患者的不良事件的风险。

119.如权利要求118所述的方法,其中所述不良事件是收缩功能障碍。

120.如权利要求118所述的方法,其中所述不良事件是心力衰竭。

121.如权利要求118-120中任一项所述的方法,其中与继续施用所述肌球蛋白抑制剂相比,所述患者的不良事件的风险降低。

122.如权利要求107-121中任一项所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581和阿夫凯泰,任选地以其药学上可接受的盐的形式。

123.如权利要求122所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接受的盐。

124.如权利要求122所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

125.如权利要求124所述的方法,其中所述开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰。

126.如权利要求107-125中任一项所述的方法,其中所述患者罹患oHCM。

127.如权利要求107-126中任一项所述的方法,其中所述起始阶段的持续时间为约4周至约6个月。

128.如权利要求127所述的方法,其中起始阶段的持续时间为约8周至约16周。

129.如权利要求109所述的方法,其中所述安全阈值为50%。

130.一种使用玛伐凯泰治疗有需要的患者的方法,其包括以下步骤:

(a)在起始阶段开始时,向所述患者施用开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰;并且

(b)在所述起始阶段期间的单独时间使用瓦尔萨尔瓦动作对所述患者的LVOT梯度进行两次或更多次评估,以获得两个或更多个瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;并且

(c)当所述两个或更多个瓦尔萨尔瓦LVOT梯度中的每个均低于20mmHg时,停止施用玛伐凯泰。

131.一种用肌球蛋白抑制剂治疗有需要的患者的方法,所述方法包括:

向所述患者施用开始剂量的所述肌球蛋白抑制剂;

在两个或更多个单独治疗期结束时或接近结束时评估所述患者的左心室流出道阻塞,以获得两个或更多个评估结果;以及

根据所述两个或更多个评估结果,施用第一减少剂量并随后施用第二减少剂量,其中所述评估结果低于阈值,其中所述第一减少剂量小于所述开始剂量,并且所述第二减少剂量小于所述第一减少剂量。

132.如权利要求131所述的方法,其中直到在所述两个或更多个单独的治疗期结束时或接近结束时完成所述两个或更多个评估结果,才增加向所述患者施用的所述肌球蛋白抑制剂的剂量。

133.如权利要求131或132所述的方法,其中所述两次或更多次评估通过非侵入性技术进行。

134.如权利要求133所述的方法,其中所述非侵入性技术包括超声心动描记术。

135.如权利要求133所述的方法,其中所述非侵入性技术包括心脏成像技术。

136.如权利要求133-135中任一项所述的方法,其中所述非侵入性技术包括使用瓦尔萨尔瓦动作测量LVOT梯度。

137.如权利要求136所述的方法,其中所述评估结果是瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

138.如权利要求137所述的方法,其中阈值是瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

139.如权利要求138所述的方法,其中所述阈值为20mmHg的瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

140.如权利要求131-139中任一项所述的方法,其中所述方法减轻了不良事件的风险。

141.如权利要求140所述的方法,其中所述不良事件是收缩功能障碍。

142.如权利要求140所述的方法,其中所述不良事件是心力衰竭。

143.如权利要求140-142中任一项所述的方法,其中与继续以所述开始剂量施用所述肌球蛋白抑制剂相比,所述患者的不良事件的风险降低。

144.如权利要求131-143中任一项所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581、阿夫凯泰及其药学上可接受的盐。

145.如权利要求144所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接受的盐。

146.如权利要求144所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

147.如权利要求146所述的方法,其中所述开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰。

148.如权利要求147所述的方法,其中所述第一减少剂量为每天小于5mg。

149.如权利要求148所述的方法,其中第二减少剂量为每天小于2.5mg。

150.如权利要求148所述的方法,其中第一减少剂量为每天2.5mg的玛伐凯泰。

151.如权利要求150所述的方法,其中所述第二减少剂量为每天1mg或每天0mg的玛伐凯泰。

152.如权利要求131-151中任一项所述的方法,其中所述患者罹患阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)。

153.如权利要求152所述的方法,其中所述患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级oHCM。

154.如权利要求131-153中任一项所述的方法,其中所述两个或更多个单独的治疗期包括第一治疗期和第二治疗期,并且其中所述两个或更多个评估结果包括在所述第一治疗期结束时或接近结束时的第一评估结果以及在所述第二治疗期结束时或接近结束时的第二评估结果。

155.如权利要求154所述的方法,其进一步包括在所述第二次评估之后,施用所述肌球蛋白抑制剂持续第三治疗期。

156.如权利要求154或155所述的方法,其中直到所述第三治疗期之后才增加向所述患者施用的所述肌球蛋白抑制剂的剂量。

157.如权利要求154-156中任一项所述的方法,其中所述第一治疗期为约四周并且所述第二治疗期为约四周。

158.如权利要求157所述的方法,其中所述第三治疗期为约四周。

159.如权利要求131-158中任一项所述的方法,其进一步包括在所述两个或更多个单独的治疗期结束时或接近结束时评估所述患者的所述左心室射血分数(LVEF)。

160.一种减轻因向患者施用肌球蛋白抑制剂而导致射血分数降低的心力衰竭风险的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述患者施用肌球蛋白抑制剂;

当所述患者的LVEF小于50%时暂时停止施用所述肌球蛋白抑制剂;

当所述患者的LVEF大于或等于50％时,恢复向所述患者施用所述肌球蛋白抑制剂;并且

当恢复施用后所述患者的LVEF小于50％时,永久停止施用所述肌球蛋白抑制剂。

161.如权利要求160所述的方法,其中所述LVEF是通过非侵入性技术确定的。

162.如权利要求161所述的方法,其中所述非侵入性技术是超声心动描记术。

163.如权利要求161所述的方法,其中所述非侵入性技术包括心脏成像技术。

164.如权利要求160-163中任一项所述的方法,其中恢复施用包括施用所述患者在暂时停止之前接受的相同剂量。

165.如权利要求160-163中任一项所述的方法,其中恢复施用包括施用比所述患者在暂时停止之前接受的所述剂量低的剂量。

166.如权利要求160-163中任一项所述的方法,其中恢复施用包括向所述患者施用最小剂量的肌球蛋白抑制剂,其中所述最小剂量是政府监管机构批准向患者施用的所述肌球蛋白抑制剂的最低剂量。

167.如权利要求166所述的方法,其中所述政府监管机构是美国、欧盟、瑞士、日本、中国、韩国、加拿大、墨西哥、澳大利亚、新西兰、巴西、俄罗斯、乌克兰、格鲁吉亚、越南、新加坡、马来西亚、菲律宾、印度、印度尼西亚、以色列、南非、哥伦比亚、哥斯达黎加、多米尼加共和国、厄瓜多尔、危地马拉、萨尔瓦多、洪都拉斯、埃及、叙利亚、阿尔及利亚、肯尼亚、摩洛哥或尼日利亚的机构。

168.如权利要求160-167中任一项所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581和阿夫凯泰及其药学上可接受的盐。

169.如权利要求168所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接受的盐。

170.如权利要求168所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

171.如权利要求160-170中任一项所述的方法,其中所述患者罹患阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)。

172.如权利要求171所述的方法,其中所述患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级oHCM。

173.一种减轻因向患者施用玛伐凯泰而导致射血分数降低的心力衰竭风险的方法,所述方法包括以下步骤:

以每天2.5mg的剂量向所述患者施用玛伐凯泰;

当所述患者的LVEF小于50％时,暂时停止施用玛伐凯泰;

当所述患者的LVEF大于或等于50％时,恢复以每天2.5mg的剂量向所述患者施用玛伐凯泰;并且

当恢复施用后所述患者的LVEF小于50％时,永久停止施用玛伐凯泰。

174.一种治疗有需要的患者的阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的玛伐凯泰,其中所述患者未接受强或中等CYP2C19诱导剂或强或中等CYP3A4诱导剂的伴随施用。

175.一种治疗有需要的患者的阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)的方法,其中所述患者正在

用强或中等CYP2C19诱导剂或强或中等CYP3A4诱导剂进行治疗,所述方法包括:

停止向所述患者施用所述强或中等CYP2C19诱导剂或者强或中等CYP3A4诱导剂;并且

向所述患者施用治疗有效量的玛伐凯泰,从而避免将玛伐凯泰与强或中等CYP2C19诱导剂或强或中等CYP3A4诱导剂组合使用。

176.一种向在接受肌球蛋白抑制剂疗法的同时起始使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的伴随疗法的患者施用肌球蛋白抑制剂的方法,所述方法包括:

在起始使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的伴随疗法之前的第一治疗期期间,施用第一日剂量的所述肌球蛋白抑制剂;

在第二治疗期期间施用第二日剂量的所述肌球蛋白抑制剂,所述第二日剂量小于所述第一日剂量,其中所述患者在所述第二治疗期期间接受使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的伴随疗法。

177.如权利要求176所述的方法,其进一步包括在所述第二治疗期期间评估所述患者的LVEF,并且如果LVEF低于安全阈值则暂时停止施用所述肌球蛋白抑制剂。

178.如权利要求177所述的方法,其中所述安全阈值为50%。

179.如权利要求177所述的方法,其进一步包括在停止施用后评估所述患者的LVEF和LVOT梯度,并且当所述LVOT梯度大于或等于阈值并且所述LVEF大于或等于LVEF阈值时恢复施用所述第一日剂量。

180.如权利要求179所述的方法,其中阈值是30mmHg并且所述LVEF阈值是55%。

181.如权利要求176-180中任一项所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581和阿夫凯泰及其药学上可接受的盐。

182.如权利要求181所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接受的盐。

183.如权利要求181所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

184.权利要求183所述的方法,其中所述第一日剂量为5mg、10mg或15mg的玛伐凯泰,并且所述第二日剂量为2.5mg、5mg或10mg的玛伐凯泰。

185.如权利要求176-184中任一项所述的方法,其中所述弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂选自由以下组成的组:西咪替丁、环丙沙星、地尔硫卓、非氨酯、剂量为20mg每天一次的奥美拉唑、异烟肼、氟康唑和维拉帕米。

186.如权利要求176-185中任一项所述的方法,其中所述患者罹患阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)。

187.如权利要求186所述的方法,其中所述患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级oHCM。

188.如权利要求177所述的方法,其中在所述第二治疗期期间评估所述患者的LVEF包括在开始所述伴随疗法后约四周评估所述患者的LVEF。

189.如权利要求176-188中任一项所述的方法,其中所述第二治疗期为至少12周,并且其中在所述第二治疗期的至少前12周期间所述第二日剂量不增加至更高剂量。

190.一种治疗正在施用第一日剂量的玛伐凯泰的患者的HCM的方法,其中所述患者然后需要除所述玛伐凯泰外同时使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂进行治疗,所述

方法包括:

除了施用所述弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂外,还向所述患者施用第二日剂量的玛伐凯泰,所述第二日剂量小于所述第一日剂量。

191.如权利要求190所述的方法,其中所述第一日剂量为每天5mg、10mg或15mg,并且所述第二日剂量为每天2.5mg、5mg或10mg。

192.一种对正在施用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的患者起始玛伐凯泰的伴随施用的方法,其中所述患者需要玛伐凯泰和所述弱CYP2C19抑制剂或所述中等CYP3A4抑制剂的伴随施用,并且其中所述患者正在接受弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的稳定疗法,所述方法包括:

向所述患者伴随施用日剂量为每天5mg的玛伐凯泰和所述弱CYP2C19抑制剂或所述中等CYP3A4抑制剂的稳定疗法。

193.一种向在接受肌球蛋白抑制剂疗法的同时起始或增加使用负性肌力药物的伴随疗法的剂量的患者施用肌球蛋白抑制剂的方法,所述方法包括:

(a)在第一治疗期期间施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂;

(b)在第二治疗期期间继续施用所述肌球蛋白抑制剂,其中在所述第二治疗期期间所述患者起始或增加使用负性肌力药物的伴随疗法的剂量;并且

(c)在所述第二治疗期期间提供LVEF的超声心动图监测。

194.如权利要求193所述的方法,其中提供LVEF的超声心动图监测直到达到稳定的剂量和临床反应。

195.如权利要求193或194所述的方法,其进一步包括在所述第二治疗期期间提供密切的医学监督。

196.如权利要求193-195中任一项所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

197.一种当由数据处理硬件执行时使所述数据处理硬件进行操作的计算机实施的方法,所述操作包括:

获得与患者相关的医疗保健专业人员(HCP)评估记录,所述HCP评估记录包括程序结果;

使用所述HCP评估记录确定所述患者是否被授权接收授权使用处方药物的处方授权;以及

当所述患者被授权接收所述处方药物时:

获得与所述患者相关的药房评估记录,所述药房评估记录包括所述患者的医学状况;

使用所述药房评估记录确定药房是否被授权将所述处方药物分配给所述患者;以及

当所述药房被授权将所述处方药物分配给所述患者时:

生成配药授权;以及

将所述配药授权传送到所述药房。

198.如权利要求197所述的方法,其中所述程序结果包括超声心动图结果。

199.如权利要求197或198所述的方法,其中所述HCP评估记录和所述药房评估记录中的至少一个包括潜在的药物间相互作用。

200.如权利要求197-199中任一项所述的方法,其中获得所述HCP评估记录包括从远离所述数据处理硬件的数据库检索所述HCP评估记录。

201.如权利要求197-200中任一项所述的方法,其中确定所述患者是否被授权接收所述处方授权是响应于接收处方请求。

202.如权利要求197-201中任一项所述的方法,其中所述配药授权包括:

所述患者被授权接收的所述处方药物的量;以及

所述患者被授权接收所述处方药物的时间段。

203.如权利要求197-202中任一项所述的方法,其中所述操作进一步包括,在经过所述时间段之后:

确定与所述患者相关的更新的程序结果是否可用;

当所述更新的程序结果可用时,使用所述更新的程序结果更新所述配药授权;以及

当所述更新的程序结果不可用时,拒绝更新所述配药授权。

204.如权利要求197-203中任一项所述的方法,其中更新所述配药授权包括以下中的至少一项:

调整所述患者被授权接收的所述处方药物的量;以及

调整所述患者被授权接收所述处方药物的所述时间段。

205.如权利要求197-204中任一项所述的方法,其中所述操作进一步包括,当所述患者没有被授权接收所述处方药物或当所述药房没有被授权将所述处方药物分配给所述患者时,为监管机构生成报告。

206.如权利要求197-205中任一项所述的方法,其中所述处方药物包括玛伐凯泰。

207.一种系统,其包括:

数据处理硬件;以及

与所述数据处理硬件通信的存储器硬件,所述存储器硬件存储指令,所述指令当在所述数据处理硬件上执行时使得所述数据处理硬件进行方法权利要求197-206中任一项所述的操作。

208.一种减轻正在被施用肌球蛋白抑制剂的患者的因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险的方法,所述方法包括:

提供数据存储设施,所述数据存储设施包括包含患者HCP评估记录和患者药房评估记录的数据库,其中,每个患者HCP评估记录包括关于所述患者的超声心动图日期、根据所述超声心动图确定的LVEF、根据所述超声心动图确定的VLVOT、临床心力衰竭事件的经历以及潜在药物间相互作用的风险的信息,并且其中,每个患者药房评估记录包括关于所述患者的医学状况、伴随药物和补充剂以及潜在药物间相互作用的信息;

提供具有与通信网络联接的一个或多个处理器的中央控制器,所述中央控制器与所述数据存储设施联接以通过所述网络从所述数据存储设施读取数据和向所述数据存储设施写入数据,其中:

所述中央控制器通过所述网络控制向所述数据存储设施传送数据和从所述数据存储设施接收数据,

所述中央控制器被编程为通过所述网络输出HCP授权,以便为所述患者开具所述肌球蛋白抑制剂的处方,其中所述HCP授权的输出取决于进入到每个患者HCP评估记录中的关于超声心动图日期、超声心动图结果、临床心力衰竭事件经历和药物间相互作用的风险的令人满意的HCP信息,并且其中所述中央控制器因不令人满意的HCP信息而阻止所述HCP授权

输出,

所述中央控制器还被编程为通过所述网络向所述患者输出所述肌球蛋白抑制剂的配药授权,其中所述药房授权的输出取决于所述HCP授权的输出以及进入到每个患者药房评估记录中的关于患者的医学状况、伴随药物和补充剂以及潜在药物间相互作用的令人满意的药房信息,并且其中所述中央控制器因不令人满意的药房信息和/或缺乏HCP授权而阻止所述配药授权输出,并且

其中,所述中央控制器管理向监管机构或其他监督机构报告关于临床心力衰竭事件经历的不令人满意信息的一个或多个方面。

209.一种当由数据处理硬件执行时使所述数据处理硬件进行操作的计算机实施的方法,所述方法包括:

获得与患者相关的医疗保健专业人员(HCP)评估记录,所述HCP评估记录包括程序结果;

获得与所述患者相关的药房评估记录,所述药房评估记录包括所述患者的医学状况;

使用所述HCP评估记录确定所述患者是否被授权接收授权使用处方药物的处方授权;以及

当所述患者被授权接收所述处方药物时:

使用所述药房评估记录确定药房是否被授权将所述处方药物分配给所述患者;以及

当所述药房被授权将所述处方药物分配给所述患者时:

生成配药授权;以及

将所述配药授权传送到所述药房。

210.如任何前述权利要求所述的方法,其中所述程序结果包括超声心动图结果。

211.如任何前述权利要求所述的方法,其中所述HCP评估记录和所述药房评估记录中的至少一个包括潜在的药物间相互作用。

212.如任何前述权利要求所述的方法,其中获得所述HCP评估记录包括从远离所述数据处理硬件的数据库检索所述HCP评估记录。

213.如任何前述权利要求所述的方法,其中确定所述患者是否被授权接收所述处方授权是响应于接收处方请求。

214.如任何前述权利要求所述的方法,其中所述配药授权包括:

所述患者被授权接收的所述处方药物的量;以及

所述患者被授权接收所述处方药物的时间段。

215.如任何前述权利要求所述的方法,其中所述操作进一步包括,在经过所述时间段之后:

确定与所述患者相关的更新的程序结果是否可用;

当所述更新的程序结果可用时,使用所述更新的程序结果更新所述配药授权;以及

当所述更新的程序结果不可用时,拒绝更新所述配药授权。

216.如任何前述权利要求所述的方法,其中更新所述配药授权包括以下中的至少一项:

调整所述患者被授权接收的所述处方药物的量;以及

调整所述患者被授权接收所述处方药物的所述时间段。

217.如任何前述权利要求所述的方法,其中所述操作进一步包括,当所述患者没有被授权接收所述处方药物或当所述药房没有被授权将所述处方药物分配给所述患者时,为监管机构生成报告。

218.如任何前述权利要求所述的方法,其中所述处方药物包括玛伐凯泰。

219.一种系统,其包括:

数据处理硬件;以及

与所述数据处理硬件通信的存储器硬件,所述存储器硬件存储指令,所述指令当在所述数据处理硬件上执行时使得所述数据处理硬件进行方法权利要求209-218中任一项所述的操作。

施用肌球蛋白抑制剂的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年4月26日提交的美国临时申请号63/335,028;于2022年4月26日提交的美国临时申请号63/335,209和于2022年4月28日提交的美国临时申请号63/336,254的权益和优先权,每个临时申请的全部内容以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及向患者施用肌球蛋白抑制剂的方法和包括分发控制在内的相关风险减轻方法。

背景技术

[0004] 肥厚型心肌病(HCM)是一种由肌球蛋白-肌动蛋白横桥数量过多引起的心脏病,其导致过度收缩力以及松弛和顺应性受损。据了解,肌球蛋白抑制剂(诸如玛伐凯泰(mavacamten))可通过抑制过多的肌球蛋白-肌动蛋白横桥形成来降低心肌收缩力。肌球蛋白抑制剂已被研究用于治疗心脏疾患,包括阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)、非阻塞性肥厚型心肌病(nHCM)和射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)。最近,肌球蛋白抑制剂玛伐凯泰已在3期临床试验中被证明具有临床益处。具体而言,在3期EXPLORER-HCM临床试验中,玛伐凯泰治疗可有效降低LVOT梯度,并改善代表性oHCM患者群体的症状、运动表现和健康状况。(Olivotto等人,2020,The Lancet,396(10253),759-769.)如果获得批准,玛伐凯泰将成为第一个获得FDA批准的肌球蛋白抑制剂。然而,由于肌球蛋白抑制剂的作用机制,必须以减轻收缩力过度降低风险的方式施用这些药物,因为收缩力过度降低可能导致收缩功能障碍和心力衰竭。因此,需要最大限度提高临床益处同时最大限度降低不良事件风险、患者负担、成本和施用复杂性的肌球蛋白抑制剂施用方法。

发明内容

[0005] 本公开涉及向患者安全施用肌球蛋白抑制剂的方法。本文描述了此类方法的各个方面和实施方案。在一些实施方案中,所述方法包括多个治疗期,在此期间向患者施用肌球蛋白抑制剂,或任选地在此期间暂时停止施用。在一些情况下,可能会永久停止施用。评估可以在治疗期结束时或接近结束时进行,并且评估结果可用于确定在所述治疗期期间所施用的剂量是否应在随后的治疗期期间增加、维持、减少或停止。评估和相应的剂量调整提供了肌球蛋白抑制剂的安全且有效的施用。本公开的其他方面包括伴随施用其他药物与肌球蛋白抑制剂的方法,以及施用肌球蛋白抑制剂以避免药物间相互作用的方法。本公开的其他方面包括控制肌球蛋白抑制剂的分布以减轻风险的方法。

附图说明

[0006] 图1是用于施用肌球蛋白抑制剂的给药方案的起始阶段的示意图。

[0007] 图2是用于施用肌球蛋白抑制剂的给药方案的维持阶段的示意图。

[0008] 图3是作为用于施用肌球蛋白抑制剂的给药方案的一部分的治疗中断(暂时停止)的示意图。

[0009] 图4是用于施用玛伐凯泰的示例性给药方案的起始阶段的示意图。

[0010] 图5是用于施用玛伐凯泰的示例性给药方案的维持阶段的示意图。

[0011] 图6是作为用于施用玛伐凯泰的示例性给药方案的一部分的治疗中断(暂时停止)的示意图。

[0012] 图7是KCCQ-23临床总结评分的图表:随时间推移相对于基线的平均变化。

[0013] 图8是KCCQ-23临床总结评分的图表:从基线到第30周的变化的累积分布。

[0014] 图9是HCMSQ呼吸短促领域的图表:随时间推移相对于基线的平均变化。

[0015] 图10是HMCSQ呼吸短促领域的图表:从基线到第30周的变化的累积分布。

[0016] 图11是起始肌球蛋白抑制剂治疗后前14周期间超声心动图评估、PSF提交和配药的示例性计划表。

[0017] 图12是起始肌球蛋白抑制剂治疗后第一年期间超声心动图评估和配药的示例性计划表。

[0018] 图13A-D是根据实施例2依据方案#1模拟的患者百分比的时间过程的图表,其中(A)LVEF≤50%,(B)VLVOT≤30mmHg,(C)玛伐凯泰血浆浓度>700ng/mL,和(D)玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL,按患者表型分开。

[0019] 图14A-D是根据实施例2依据方案#2模拟的患者百分比的时间过程的图表,其中(A)LVEF≤50%,(B)VLVOT≤30mmHg,(C)玛伐凯泰血浆浓度>700ng/mL,和(D)玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL,按患者表型分开。

[0020] 图15A-D是根据实施例2依据方案#3模拟的患者百分比的时间过程的图表,其中(A)LVEF≤50%,(B)VLVOT≤30mmHg,(C)玛伐凯泰血浆浓度>700ng/mL,和(D)玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL,按患者表型分开。

[0021] 图16A和16B是根据实施例2依据(A)方案#1和(B)方案#2模拟的LVEF<50%的患者百分比的时间过程图表,按PM和非PM表型分开。

[0022] 图17示出了实施例1中描述的临床研究的主要复合功能终点(Primary Composite Functional Endpoint)的亚组分析。

[0023] 图18示出了实施例1中描述的临床研究的LVOT峰值梯度从基线到第30周变化的累积分布。

[0024] 图19示出了实施例1中描述的临床研究的pVO2从基线到第30周变化的累积分布。

[0025] 图20A和20B是来自强、中等和弱CYP2C19和CYP3A4抑制的模拟的(A)AUC和(B)Cmax几何平均比率的稳态玛伐凯泰总结。

[0026] 图21是用于授权分配药物处方的示例性系统的示意图。

[0027] 图22是授权分配药物处方的方法的操作的示例性安排的流程图。

[0028] 图23是可用于实施本文所述系统和方法的示例性计算设备的示意图。

[0029] 图24是授权分配药物处方的方法的操作的另一个示例性安排的流程图。

具体实施方式

[0030] 定义

[0031] 虽然本文示出并描述了本发明的各种实施方案和方面,但对于本领域的技术人员而言显而易见的是,此类实施方案和方面仅以举例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员现将会想到众多的变动、改变和替代。应当理解,在实践本发明时,可采用本文所述的本发明的实施方案的各种另选方案。

[0032] 本文所使用的小节标题仅出于组织性目的并且不解释为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文档或文档的部分,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文,均据此全文明确地以引用方式并入以用于任何目的。

[0033] 以下文档全文以引用方式并入:

[0034] • The American Society of Echocardiography,Recommendations for Cardiac Chamber Quantification in Adults:A Quick Reference Guidefrom the ASE Workflow and Lab Management Task Force,July 2018

[0035] • Lang et al.,Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults:An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, Journal of the American Soci ety of Echocardiography,January 2015

[0036] • Nagueh et al,Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography:An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, Journal of the American Society of Echocardiography,2016;29:277-314

[0037] • Caballero et al.,Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data:results from the NORRE Study,European Heart Journal-Cardiovascular Imaging(2015)16,1031-1041

[0038] • Jozine M.ter Maaten et al.,Connectin heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction;the role of endothelial dysfunction and inflammation,European Journal of Heart Failure(2016)18,588-598

[0039] • ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing,American Thoracic Society/American College of Chest Physicians,November 1,2001

[0040] • Zaid et al.Pre-and Post-Operative Diastolic Dysfunction in Patients with Valvular Heart Disease,Journal of the American College of Cardiology, 2013,62(21),1922-1930

[0041] • Gupta et al.,Racial differences in circulating natriuretic peptide levels;the atherosclerosis risk in communities study,Journal of the American Heart Association,2015;4:e001831

[0042] • Eugene Braunwald,Cardiomyopathies:An Overview,Circ Res.2017;121: 711-721

[0043] • Towbin and Jefferies,Cardiomyopathies Due to Left Ventricular Noncompaction,Mitochondrial and Storage Diseases and Inborn Errors of Metabolism,Circ Res.2017;121:838-854

[0044] • Cirino and Ho,Hypertrophic Cardiomyopathy Overview.2008In:Adam et

al.,eds.,GeneReviews®,Seattle(WA):University of Washington,Seattle;1993-2020.

[0045] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。与本文所描述的那些设备和材料类似或等效的设备和材料可用于本发明的实践。提供以下定义是为了便于理解本文中频繁使用的某些术语,并不意味着限制本公开的范围。

[0046] 如本文所用的术语“一个”意指一个或多个。

[0047] 术语“包含”、“包括”和“具有”及其派生词在本文中作为综合性、开放式术语可互换使用。例如,使用“包含”、“包括”或“具有”意味着包含、具有或包括的任何元素都不是包含该动词的从句主语所涵盖的唯一元素。

[0048] 如本文所用,术语“约”意指包括指定值在内的值范围,本领域的普通技术人员会合理地认为该值范围与指定值相似。在一些实施方案中,术语“约”意指在使用本领域通常可接受的测量的标准偏差内。在一些实施方案中,“约”意指扩展至指定值的+/-10%的范围。在一些实施方案中,“约”意指指定值。

[0049] 如本文所用,“治疗(treatment/treating)”或“改善”在本文中可互换使用。这些术语是指用于获得有益或期望结果(包括但不限于治疗益处)的方法。治疗益处意指根除或改善正在治疗的潜在病症和/或根除或改善与潜在病症相关的一种或多种生理症状使得在受试者中观察到改善,尽管受试者可能仍患有潜在病症。治疗包括通过施用组合物使疾病的临床症状发展减慢;压制疾病,即,使得疾病的临床症状减轻;抑制疾病,即,在症状最初出现后通过施用组合物来阻止临床症状的发展;和/或缓解疾病,即,在临床症状最初出现后通过施用组合物引起临床症状消退。例如,本文所述的某些方法通过减少或降低HCM的发生或进展来治疗肥厚型心肌病(HCM),或者通过减轻HCM的症状来治疗HCM。HCM的症状或指示HCM的测试结果是本领域普通技术人员已知或可确定的,并且可包括但不限于呼吸短促(尤其是在运动期间)、胸痛(尤其是在运动期间)、晕厥(尤其是在运动期间或刚运动后)、心跳加快、扑动或剧烈的感觉、房性和室性心律失常、心脏杂音、左心室肥厚和非扩张、心肌增厚、左心室壁增厚、左心室流出道(LVOT)压力梯度升高、以及运动后或瓦尔萨尔瓦(Valsalva)LVOT梯度升高。

[0050] “患者”或“受试者”是指罹患或易患可通过使用本文提供的方法治疗的疾病或疾患的活生物体。该术语不一定表示受试者已被诊断患有特定疾病,但通常是指在医疗监督下的个体。非限制性实例包括人、其他哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、狗、猫、猴、山羊、绵羊、奶牛、鹿以及其他非哺乳动物。在一些实施方案中,患者或受试者是人。在一些实施方案中,患者罹患阻塞性HCM。

[0051] 如本文所用,所公开的化合物的“施用”包括使用任何合适的制剂或施用途径,例如如本文所述,向受试者递送如本文所述的化合物或其前药或其他药学上可接受的衍生物。在一些实施方案中,施用是口服施用。

[0052] 如本文所用,关于治疗期的“接近结束”是指治疗期的一部分,该部分在整个治疗期的一半以上,并且在治疗期结束前的约两周内。在一些实施方案中,接近治疗期结束是指整个治疗期一半以上并且在治疗期结束前约1周内(例如约3天内、约1天内)。在一些实施方案中,接近治疗期结束是在治疗期结束前+/-约两周内。在一些实施方案中,接近治疗期结束是在治疗期结束前+/-约一周内。在一些实施方案中,接近治疗期结束是指整个治疗期一

半以上并且在治疗期的最后两周内。在一些实施方案中,接近治疗期结束是治疗期的最后一周,例如4周治疗期的第4周。

[0053] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和动物的组织接触,而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症且与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0054] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制成其酸盐或碱盐而被改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性基团(诸如胺)的矿物酸盐或有机酸盐;以及酸性基团(诸如羧酸)的碱式盐或有机盐。药学上可接受的盐包括常规的无毒盐或母体化合物的季铵盐,例如由无毒的无机酸或有机酸形成的盐。例如,这样的常规无毒盐包括由无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磺酸、磷酸和硝酸)衍生的盐;以及由有机酸(例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、帕莫酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙磺酸)制备的盐。

[0055] 肌球蛋白抑制剂正在被研究用于治疗心脏疾患,包括阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)、非阻塞性肥厚型心肌病(nHCM)和射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)。虽然肌球蛋白抑制剂已被证明例如通过减少左心室流出道阻塞提供临床益处,但由于其作用机制,它们也存在过度降低左心室(LV)收缩力的风险。LV收缩力过度降低通常会导致收缩功能障碍,例如左心室射血分数(LVEF)低于50%,这可能导致心力衰竭和死亡。当肌球蛋白抑制剂的血浆浓度超出治疗范围时,肌球蛋白抑制剂可导致LVEF降低。许多药代动力学因素都会影响药物的血浆浓度,包括所施用的剂量和代谢速率。例如,玛伐凯泰主要由CYP2C19酶代谢。一些个体的CYP2C19酶发生突变,导致他们以不同的速率代谢玛伐凯泰,从而影响血浆浓度。根据CYP2C19的突变,个体可分组为不良代谢者、中等代谢者、正常代谢者、快速代谢者和超快速代谢者。例如,持续数周时间接受日剂量为5mg的玛伐凯泰的CYP2C19不良代谢者,由于玛伐凯泰的代谢速率慢,可能达到高于治疗范围的高玛伐凯泰血浆浓度,这造成不良事件的高风险。作为另一个实例,持续数周时间接受日剂量为5mg的玛伐凯泰的CYP2C19超快速代谢者,由于玛伐凯泰代谢速率较快,可能具有低于治疗范围的低玛伐凯泰血浆浓度,这造成降低的治疗益处的可能性(例如,降低LVOT梯度)。因此,玛伐凯泰和其他肌球蛋白抑制剂的代谢在预期患者群体中可能会有所不同。需要使治疗益处最大化同时使不良事件的风险、患者负担、成本和施用复杂性最小化的肌球蛋白抑制剂的施用方法。

[0056] 本文公开了治疗心脏疾患的方法。本文公开的某些方法减轻此类治疗期间心力衰竭和收缩功能障碍的风险。在一些实施方案中,与其他施用方法相比,风险降低了例如至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。所述方法可包括肌球蛋白抑制剂的特定施用方法,包括剂量调整(减少和/或增加),以及特定评估方法,诸如超声心动描记术、左心室流出道阻塞评估和LVEF评估,这些方法可用于指导肌球蛋白抑制剂的施用。在一些实施方案中,本公开的方法减轻、管理、减少或降低此类不良事件的风险。

[0057] 在一些实施方案中,本方法的一个方面包括在开始用肌球蛋白抑制剂治疗后在一次或多次评估中确定LVOT梯度或左心室流出道阻塞的另一种度量,并根据此类评估根据需要调整剂量。LVOT梯度被用作治疗oHCM及以左心室流出道阻塞为特征的相关心脏疾患的治疗益处的度量。当起始肌球蛋白抑制剂疗法后LVOT梯度迅速下降时,这可以推断患者对肌

球蛋白抑制剂的暴露量很高。高水平暴露于肌球蛋白抑制剂会造成收缩功能障碍和心力衰竭的风险。根据本公开的方面,通过在起始阶段期间的两个或更多个单独治疗期结束时或接近结束时评估LVOT梯度(或左心室流出道阻塞的另一种度量),并根据这些评估中的低LVOT梯度减少所施用的肌球蛋白抑制剂的剂量,可减轻收缩功能障碍和心力衰竭的风险。作为一个具体的实例,可以通过在首次施用肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)后的第4周和第8周评估瓦尔萨尔瓦LVOT梯度,并当瓦尔萨尔瓦LVOT梯度低于阈值(例如,20mmHg)时减少在第4周和第8周后施用的肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)的剂量来减轻收缩功能障碍和心力衰竭的风险。该标准利用治疗早期的夸大药理作用,在经历LVEF降低发作之前,前瞻性地减少LVEF随后降低可能性较大的患者的剂量。

[0058] 基于两次或更多次LVOT评估的剂量调整还可与涉及在开始使用肌球蛋白抑制剂治疗之后(以及可选之前)在一次或多次评估中确定LVEF并基于LVEF修改治疗(例如,通过暂时停止)的方法相结合。包括LVEF评估可能为肌球蛋白抑制剂治疗提供进一步的风险减轻。LVEF是收缩功能障碍的直接度量,收缩功能障碍可导致心力衰竭。在起始肌球蛋白抑制剂疗法期间,使用LVEF和LVOT梯度提供两次测量以减轻收缩功能障碍和心力衰竭的风险。LVOT梯度和LVEF均可使用非侵入性技术(诸如非侵入性成像技术(例如,超声心动描记术、心脏磁共振成像))测定。当使用非侵入性技术(例如,成像技术、超声心动描记术)来确定LVOT梯度和LVEF时,可以消除对其他程序(包括侵入性程序)的需要。例如,可以消除测定血浆浓度(例如,“谷值”测量值)的需要。

[0059] 使用一次或多次评估还允许对广泛的患者群体进行施用,例如通过允许使用“统一剂量学”,而不管患者的基因型如何。不同的患者对肌球蛋白抑制剂将具有不同的反应,因此,一些患者发生不良事件的风险较大。例如,不同患者的不同暴露水平可能会使一些患者处于临更大的不良事件风险。特别是,作为肌球蛋白抑制剂不良代谢者的患者(例如,由于CYP2C19(对于玛伐凯泰)或CYP2D6(对于阿夫凯泰(aficamten))不良代谢者表型)在给定剂量下会经历更高且具有潜在危险的暴露水平,其中给定剂量可能是大患者群体,诸如中等代谢者、正常代谢者、快速代谢者和/或超快速代谢者的理想开始剂量。特别是在起始治疗(“起始阶段”)期间,通过根据相关评估结果提供减少剂量和暂时停止的可能性,所有患者都可以以相同的开始剂量开始治疗,而无需昂贵或耗时的基因分型测定。将通过减少所施用剂量或暂时停止施用来减轻风险的患者可通过在起始阶段的评估(例如LVOT和/或LVEF)及时识别,并在暴露过高之前给予剂量减少或暂时停止。不良事件风险低的患者能够根据相同给药方案在起始阶段期间维持较高的剂量,而不是接受较低的、可能效果较差的剂量。

[0060] 在一些实施方案中,本方法包括减轻、管理、减少或降低肌球蛋白抑制剂疗法的不良事件的风险的方法。

[0061] 在一些实施方案中,本方法包括减轻、管理、减少或降低由于肌球蛋白抑制剂疗法引起的不良事件的风险的方法。

[0062] 在一些实施方案中,本方法包括减轻、管理、减少或降低肌球蛋白抑制剂疗法期间心力衰竭的风险的方法。

[0063] 在一些实施方案中,本方法涉及减轻、管理、减少或降低肌球蛋白抑制剂疗法期间收缩功能障碍的风险的方法。

[0064] 在一些实施方案中,本方法涉及减轻、管理、减少或降低肌球蛋白抑制剂疗法期间因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险的方法。

[0065] 在一些实施方案中,通过在起始阶段期间提供剂量减少和/或治疗中断(暂时停止)来减轻、管理、减少或降低起始阶段期间的风险。术语暂时中止和治疗中断在本文中可互换使用。

[0066] 在一些实施方案中,通过在维持阶段期间提供剂量调整和/或治疗中断(暂时停止)来减轻、管理、减少或降低维持阶段期间的风险。

[0067] 在一些实施方案中,起始阶段为约2周至约36周。在一些实施方案中,起始阶段为约4周至约24周。在一些实施方案中,起始阶段为约4周至约16周(例如,12周)。在一些实施方案中,起始阶段为约8周至约24周。在一些实施方案中,起始阶段为约8周至约16周。在一些实施方案中,起始阶段为约4周至约12周。在一些实施方案中,起始阶段为约12周。在一些实施方案中,起始阶段为约8周。在一些实施方案中,起始阶段为约6周。在一些实施方案中,起始阶段为约4周。在一些实施方案中,起始阶段为约16周。

[0068] 在一些实施方案中,本方法包括治疗疾病的方法,或施用肌球蛋白抑制剂,同时减轻、管理、减少或降低肌球蛋白抑制剂疗法的不良事件的风险(例如,心力衰竭、收缩功能障碍或由于收缩功能障碍引起的心力衰竭)的方法。

[0069] 本方法适用于使用肌球蛋白抑制剂治疗患有心脏疾患、心脏病、心血管疾病或其症状的患者。所述方法适用于具有不同心脏疾患和不同特征、基因型和表型的多样化患者群体。

[0070] 在一些实施方案中,患者是肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)的不良代谢者。在一些实施方案中,患者是肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)的正常代谢者。在其他实施方案中,患者是肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)的中等、快速或超快速代谢者。本公开的方法可以提供向患者施用肌球蛋白抑制剂,而不管患者代谢肌球蛋白抑制剂(诸如玛伐凯泰)的相对能力如何。给药方法和评估确保在多样化患者群体中提供安全施用肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰),所述患者群体包括不良代谢者、中等代谢者、正常代谢者、快速代谢者和超快速代谢者。该给药方法还提供了起始施用,而无需进行可能既昂贵又耗时的基因分型测定来确定患者的代谢物基因型。这种统一的剂量学允许在门诊及时评估患者的反应,降低成本并降低施用的复杂性。例如,医生、药剂师和其他相关方不需要接受关于基因分型方案(因为不需要进行基因分型)或关于多基因型特定的给药方法(这会进一步增加复杂性和用药错误的风险)的培训和认证。本公开的方法还可提供向患者施用肌球蛋白抑制剂,而不管患者的体重如何。

[0071] 肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)不良代谢者包括具有CYP2C19多态性的个体。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)的不良代谢者是亚洲血统。在某些情况下,不良代谢者是南亚血统。在一些实施方案中,亚洲血统包括但不限于日本人群体、中国人群体、泰国人群体、韩国人群体、菲律宾人群体、印度尼西亚人群体和越南人群体。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)的不良代谢者不是亚洲血统。

[0072] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)的不良代谢者具有CYP2C19不良代谢者基因型。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)的不良代谢者具有CYP2C19*2/*2、*2/*3或*3/*3基因型。

[0073] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)的不良代谢者是亚洲后裔。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)的不良代谢者是日本后裔。

[0074] 肌球蛋白抑制剂(例如,阿夫凯泰)的不良代谢者可包括具有CYP2D6多态性的个体。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂(例如,阿夫凯泰)的不良代谢者具有CYP2D6不良代谢者基因型。

[0075] 在一些实施方案中,通过本文所述方法治疗的患者被诊断患有和/或罹患选自由以下组成的组的心脏疾患:肥厚型心肌病(HCM)、舒张功能障碍、左心室肥大、恶性左心室肥大、心绞痛、缺血、限制性心肌病(RCM)、射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)及其组合。在一些情况中,通过本文所述方法治疗的患者被诊断患有和/或罹患HCM和/或HFpEF。

[0076] 在一些实施方案中,通过本文所述方法治疗的患者被诊断患有和/或罹患阻塞性HCM(oHCM)。在一些此类情况中,患者被诊断患有和/或罹患有症状的NYHA II-III级阻塞性HCM。在一些此类情况中,患者是成年人。在其他情况下,患者是儿科患者。

[0077] NYHA功能分级将心力衰竭症状的严重程度分级为四个功能等级之一。NYHA功能分级广泛用于临床实践和研究,因为它提供了严重程度的标准描述,可用于评估对治疗和指导管理的反应。基于症状严重程度和身体活动的NYHA功能分级为:

[0078] • I级:身体活动不受限。普通的身体活动不会引起过度的呼吸困难、疲劳或心悸

[0079] • II级:身体活动轻微受限。静息时感觉舒适,但普通的身体活动会导致过度的呼吸困难、疲劳或心悸。

[0080] • III级:身体活动明显受限。静息时感觉舒适,但低于普通的身体活动会导致过度的呼吸困难、疲劳或心悸。

[0081] • IV级:无法在没有不适感的情况下进行任何身体活动。静息时可能出现症状。如果进行任何身体活动,不适感会增加。

[0082] 在一些实施方案中,患者被诊断患有和/或罹患HFpEF。

[0083] 在一些实施方案中,患者罹患心血管疾病的症状,例如呼吸短促、头晕、胸痛、晕厥或日常生活活动受限(例如,个人护理、活动或进食受限)。

[0084] 在一些实施方案中,受试者被诊断患有和/或罹患选自以下的疾患(例如,心脏疾患):瓣膜型主动脉瓣狭窄、混合性LV收缩和舒张功能障碍、特发性RV肥大、慢性肾病、主动脉瓣闭锁不全、法洛四联症、二尖瓣狭窄、努南综合征(Noonan Syndrome)或急性冠脉综合征。

[0085] 在一些实施方案中,患者具有正常的收缩期收缩力或收缩期过度收缩力,其中患者的左心室射血分数>50%。

[0086] 在一些实施方案中,患者患有心肌舒张功能障碍、左心室充盈压升高、左心室肥大和/或左心房增大(LAE)中的任何一种或组合。

[0087] 存在舒张功能障碍或一系列疾病的重要特征,包括但不限于肥厚型心肌病(HCM)、射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)、左心室肥大(LVH)-包括主动松弛障碍和室僵硬障碍(糖尿病性HFpEF)。可使用一种或多种技术和测量来诊断舒张功能障碍,所述技术和测量包括:导管操作、E/e'、左心房大小和BNP或NT-proBNP。

[0088] 患有HCM的个体可基于是否存在左心室流出道阻塞(LVOT)进行细分。存在LVOT阻塞,即阻塞性HCM(oHCM)与较严重的症状以及较大的心力衰竭和心血管死亡风险相关。有限

的数据支持在该患者亚群中进行药物治疗(β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、丙吡胺),并且持续有症状的患者可能会转诊进行侵入性室间隔减容疗法(septal reduction therapy)。

[0089] 射血分数是正常或过度收缩的收缩功能的指标,即在具有正常或过度收缩的收缩功能的患者中射血分数大于约52%或50%。

[0090] 以壁厚度表征的LVH可使用一种或多种技术和测量来诊断,所述技术和测量包括:超声心动图、心脏MRI、非侵入性成像技术(例如,组织多普勒成像)和E/e'。

[0091] 需要治疗舒张功能障碍的患者包括来自以oHCM、nHCM、LVH或HFpEF为特征的患者群体的患者。需要治疗舒张功能障碍的患者包括表现出如通过超声心动描记术测量的左心室僵硬或如通过心脏磁共振测量的左心室僵硬的患者。

[0092] 在一些实施方案中,有需要的患者表现出如通过超声心动描记术测量的左心室僵硬。

[0093] 用于使用超声心动描记术诊断舒张功能障碍的更多决定因素在J Am Soc Echocardiogr.29(4):277-314(2016)中有所描述,该文献的全部内容以引用的方式并入本文以用于所有目的。

[0094] 在一些实施方案中,有需要的患者表现出如通过心脏磁共振测量的左心室僵硬。心脏磁共振用于确定峰值充盈率、峰值充盈时间和峰值舒张应变率。因此,在一些实施方案中,当满足以下特征中的至少一个时,患者具有如通过心脏磁共振测量的左心室僵硬:异常峰值充盈率、峰值充盈时间或峰值舒张应变率。

[0095] 在一些实施方案中,有需要的患者罹患舒张功能障碍、左心室肥大、左心室流出道阻塞、左心室壁厚度(或质量指数)增加、室间隔(IVS)壁厚度增加、心脏弹性较差或下降、舒张期左心室松弛较差或下降、左心房异常高压、E/e'比率降低、运动能力或耐力降低、峰值耗氧量(VO_2)降低、左心室舒张压增加、或它们的任何组合。

[0096] 在一些实施方案中,有需要的患者罹患肥厚型心肌病(HCM),其特征在于选自升高水平的NT-proB型利钠肽(NT-proBNP)、升高水平的心肌肌钙蛋白I的至少一种生物标志物。在另一个实施方案中,有需要的HCM患者具有发展HCM的倾向。

[0097] 在一些实施方案中,有需要的患者罹患胸痛、呼吸困难、心绞痛、晕厥或头晕。

[0098] 在一些情况中,当肌球蛋白抑制剂与改变一种或多种细胞色素P450(CYP)酶的活性的化合物(例如,CYP诱导剂、CYP抑制剂)伴随施用时,患者可能处于肌球蛋白抑制剂高暴露水平的风险。例如,接受主要由CYP2C19代谢的肌球蛋白抑制剂的患者在伴随施用强CYP2C19抑制剂时,可能会经历过高且不安全的肌球蛋白抑制剂暴露水平。在一些情况中,当肌球蛋白抑制剂与改变一种或多种CYP酶的活性的化合物(例如,CYP诱导剂、CYP抑制剂)伴随施用时,患者可能处于肌球蛋白抑制剂低于有效暴露水平的风险。例如,接受主要由CYP2D6代谢的肌球蛋白抑制剂的患者在伴随施用强CYP2D6诱导剂时可能会经历肌球蛋白抑制剂低于有效暴露。在一些情况中,当正在接受肌球蛋白抑制剂和改变一种或CYP酶的活性的化合物的伴随施用的患者改变该化合物的剂量(例如,停止该化合物的施用)时,可能会发生肌球蛋白抑制剂暴露过高或过低的风险。本公开包括与肌球蛋白抑制剂伴随施用其他药物以减轻、管理、减少和/或降低上述风险的方法。

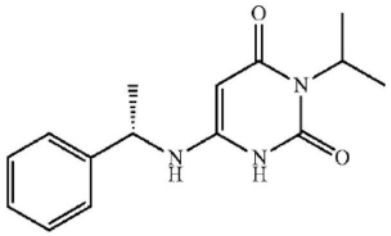
[0099] 在一些实施方案中,在肌球蛋白抑制剂疗法(例如,使用玛伐凯泰)期间,向患者伴随施用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂。例如,在一些实施方案中,患者没有接受弱

CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂,但随后在肌球蛋白抑制剂疗法期间起始施用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂。在一些实施方案中,弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂选自由以下组成的组:西咪替丁、环丙沙星、地尔硫卓、非氨酯(felbamate)、剂量为20mg每天一次的奥美拉唑、异烟肼、氟康唑(fluconazole)和维拉帕米(verapamil)。

[0100] 在一些实施方案中,在肌球蛋白抑制剂疗法(例如,使用阿夫凯泰)期间,向患者伴随施用弱CYP2D6抑制剂或诱导剂。

[0101] 玛伐凯泰主要由CYP2C19酶代谢,其次由CYP3A4酶代谢。因此,伴随施用抑制CYP2C19和/或CYP3A4的药物可能会影响玛伐凯泰的代谢以及患者对玛伐凯泰的结构暴露。本发明人已确定,在某些条件下可以安全地实现玛伐凯泰和弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的伴随施用。实施例5和图17证明了在本文所述条件下伴随施用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂预期的暴露变化程度。本文以下描述了伴随施用的方法。

[0102] 本文描述的方法包括施用肌球蛋白抑制剂。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。玛伐凯泰具有以下结构:

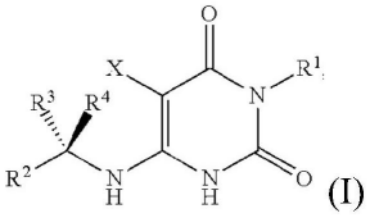
[0103] 

玛伐凯泰。

[0104] 玛伐凯泰也称为MYK-461。其化学名称为(S)-3-异丙基-6-((1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或3-(1-甲基乙基)-6[[(1S)-1-苯基乙基]氨基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮。

[0105] 玛伐凯泰可根据美国专利号9,181,200中描述的制备方法获得,该专利的全部内容以引用方式并入本文并用于所有目的。

[0106] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是式(I)的化合物:

[0107] 

(I)

[0108] 或其药学上可接受的盐,其中

[0109] R^1为C_{1-8}烷基、C_{3-8}环烷基或苯基,其中R^1任选地被一个或两个卤基取代;

[0110] R^2为任选地被一个或多个卤基取代的苯基;

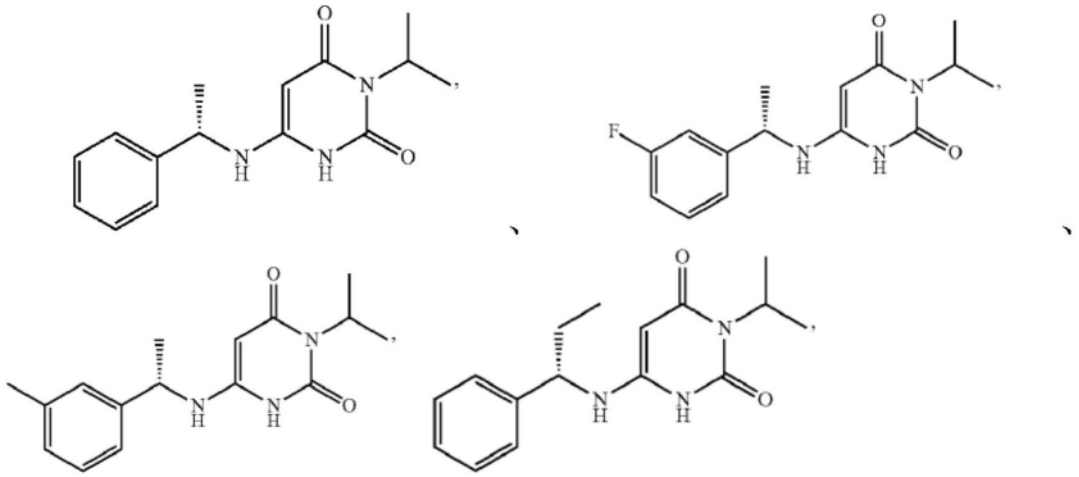
[0111] R^3为C_{1-8}烷基或C_{3-8}环烷基,其中每个R^3任选地被卤基、羟基或C_{1-2}烷氧基取代;

[0112] R^4为H;并且

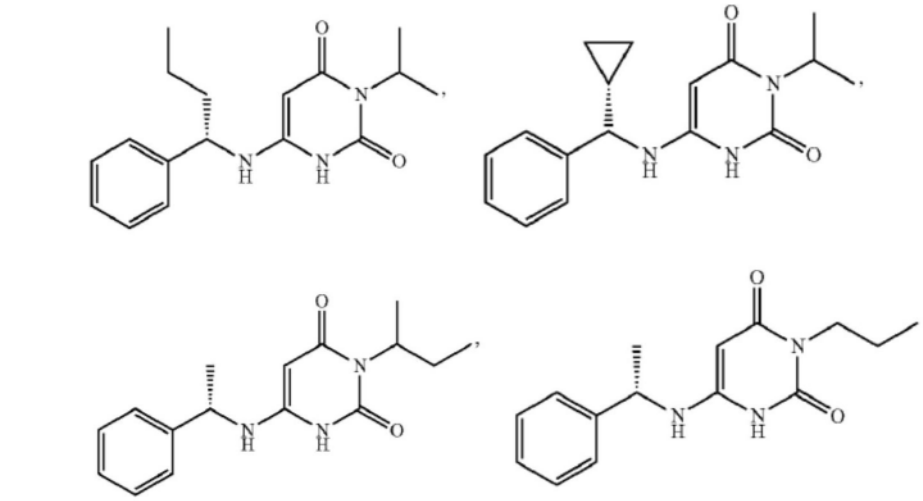
[0113] X为H。

[0114] 在一些实施方案中,式(I)的肌球蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐选自由以下

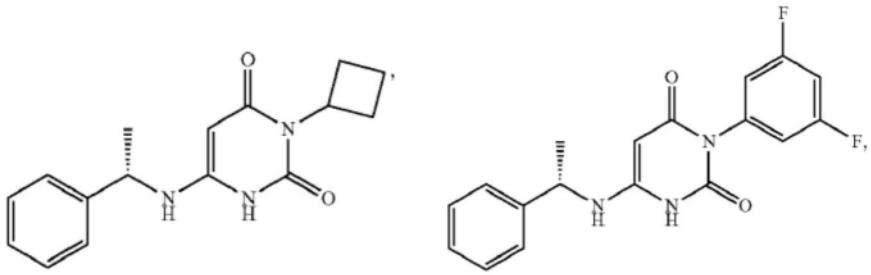
组成的组(I)：

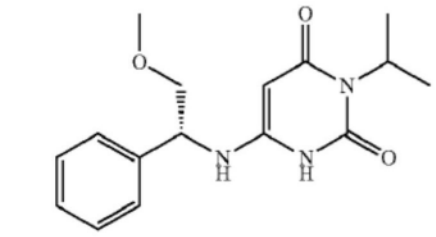


[0115]

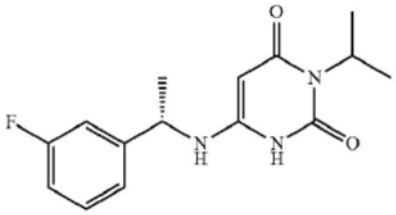


[0116]





[0117] 在一些实施方案中,式(I)的肌球蛋白抑制剂是具有以下结构的MYK-581或其药学上可接受的盐：

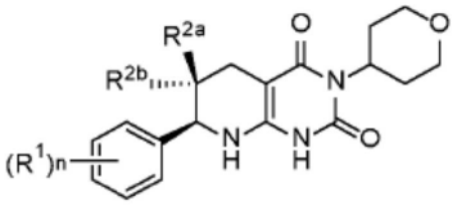
[0118] 

MYK-581。

[0119] MYK-581的化学名称是(S)-6-((1-(3-氟苯基)乙基)氨基)-3-异丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0120] 式(I)的肌球蛋白抑制剂,包括组(I)的化合物、玛伐凯泰或MYK-581或其药学上可接受的盐,可根据美国专利号9,181,200中描述的制备方法获得,该专利的全部内容以引用方式并入本文并用于所有目的。

[0121] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是式(II)的化合物:

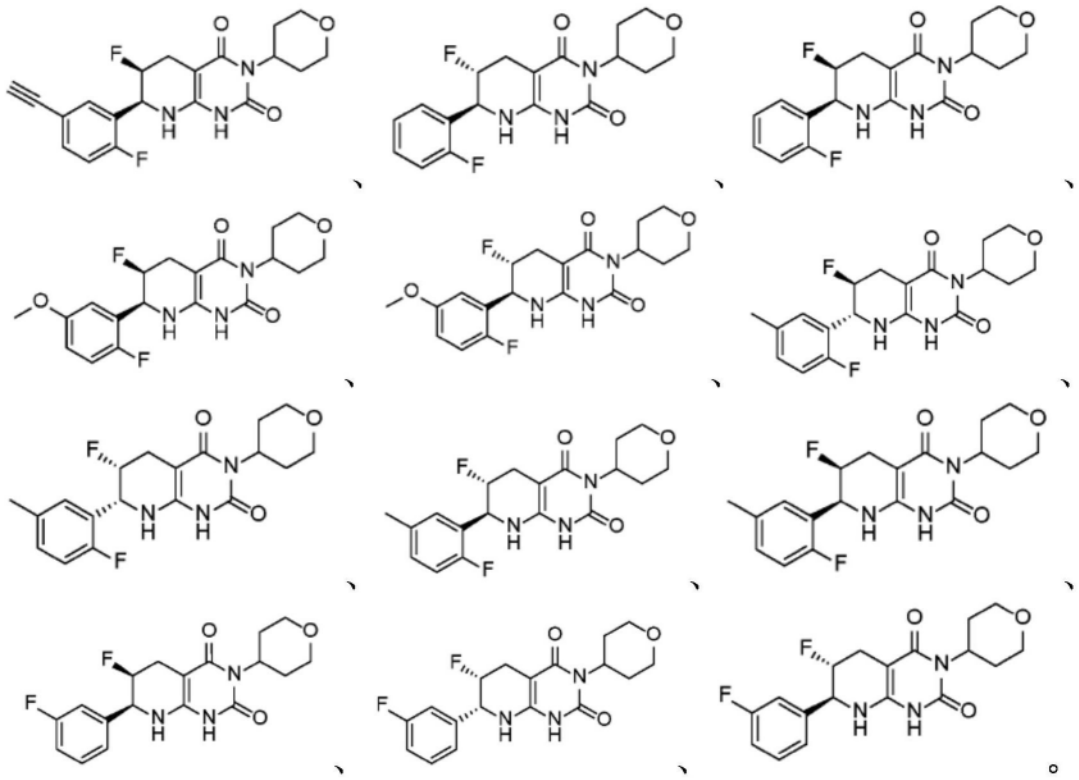
[0122] 

(II)

[0123] 或其药学上可接受的盐,其中

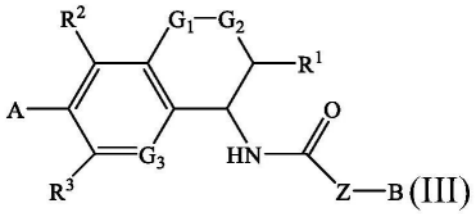
[0124] R^1为氟、氯、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基或C_{2-4}炔基,其中至少一个R^1为氟;并且R^{2a}和R^{2b}中的一者为氟,R^{2a}和R^{2b}中的另一者为H,并且n是1或2。

[0125] 在一些实施方案中,式(II)的肌球蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐选自由以下组成的组(II):

[0126] 

[0127] 式(II)的肌球蛋白抑制剂,包括组(II)的化合物或其药学上可接受的盐,可根据2019年10月29日提交的国际申请号PCT/US2019/058297中描述的制备方法获得,该专利的全部内容以引用方式并入本文并用于所有目的。

[0128] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是式(III)的化合物:

[0129] 

[0130] 或其药学上可接受的盐,其中

[0131] G_1为-CR^4R^5-或-O-;

[0132] G_2为键或-CR^6R^7-;

[0133] G_3为-CR^8-或-N-;

[0134] R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7和R^8各自独立地为H、C_1-C_6烷基、卤基或羟基;

[0135] R^2为H、C_2-C_6烷基、卤基或羟基;

[0136] Z为键、C_1-C_6烷基、-O-、-N(R^9)-、-R^XO-、-OR^Y或-R^ZS-;

[0137] R^9为H、C_1-C_6烷基或环烷基;

[0138] A选自由取代的C_2炔基、未取代的C_2炔基、取代的苯基、未取代的苯基和含有至少一个环N原子的5元或6元杂芳基组成的组,其中5元或6元杂芳基未被取代或被一个或多个R^{10}取代基取代:

[0139] 每个R^{10}独立地为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_6炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、或-C(O)OR^a;

[0140] B选自由H、C_1-C_6烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基组成的组，其中B的C_1-C_6烷基、环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基未被取代或被一个或多个R^{11}取代基取代；

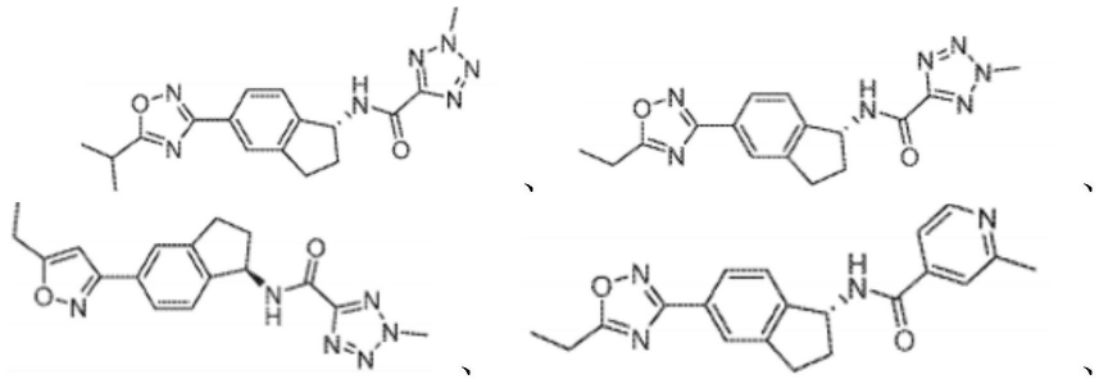
[0141] 每个R^{11}独立地选自由以下组成的组：取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、未取代的C_1-C_6烷基、被一个或多个R^{12}取代基取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_6炔基、卤基、-OR^b、-C(O)R^c、-C(O)OR^d、氧代基和-NR^eR^f；

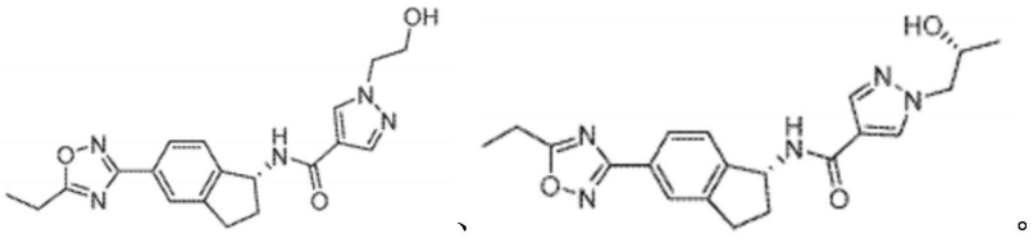
[0142] 每个R^{12}独立地选自由卤基、-OR^b、-C(O)R^g、-C(O)OR^h和-C(O)NR^iR^j组成的组；

[0143] 每个R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、R^i和R^j独立地为H或C_1-C_6烷基；并且

[0144] R^X、R^Y和R^Z各自为C_1-C_6烷基。

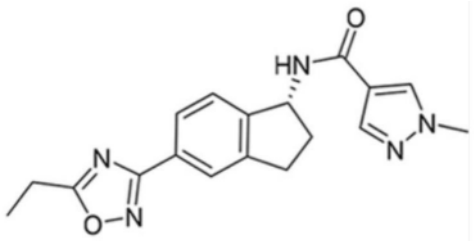
[0145] 在一些实施方案中，式(III)的肌球蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐选自由以下组成的组(III)：

[0146] 

[0147] 

[0148] 式(III)的肌球蛋白抑制剂，包括组(III)的化合物或其药学上可接受的盐，可根据2019年7月25日公布的国际公布号WO 2019/144041中描述的制备方法获得，该公布的全部内容以引用方式并入本文并用于所有目的。

[0149] 在一些实施方案中，肌球蛋白抑制剂是阿夫凯泰或其药学上可接受的盐。阿夫凯泰具有以下结构：

[0150] 

[0151] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂包括公布为WO2020/005887、WO2020/005888、WO2020/047447的PCT专利申请中公开的化合物,所述专利申请的全部内容以引用方式并入本文并用于所有目的。

[0152] 本发明的肌球蛋白抑制剂通常以药物组合物的形式施用。用于施用式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或玛伐凯泰和/或MYK-581或其药学上可接受的盐的药物组合物可方便地以单位剂型提供,并且可通过药学和药物递送领域已知的任何方法制备。此类方法包括将活性成分与含有一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。一般来讲,药物组合物通过使活性成分与液体载体或微细固体载体或两者均匀并紧密地结合,随后在需要时使产物成型为所需制剂来制备。在药物组合物中,活性剂通常以足以对心肌收缩力产生期望效果(即降低HCM中通常超常的收缩期收缩力)并改善舒张期左心室松弛的量包含在内。这种改善的松弛可减轻肥厚型心肌病的症状和舒张功能障碍的其他病因。它还可以改善舒张功能障碍导致冠状动脉血流受损的影响,作为心绞痛和缺血性心脏病的辅助药剂改善冠状动脉血流受损。它还可以对HCM和左心室肥大的其他原因的不良左心室重塑带来益处,所述其他原因是由于例如瓣膜性心脏病或系统性高血压引起的长期容量或压力过载。

[0153] 包含式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或玛伐凯泰和/或MYK-581或其药学上可接受的盐的药物组合物可以是适合口服使用的形式,例如作为片剂、糖锭、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散粉末或颗粒剂、乳剂、硬胶囊或软胶囊、糖浆剂、酏剂、溶液、口腔贴剂、口腔凝胶、口香糖、咀嚼片、泡腾粉和泡腾片。意图用于口服使用的组合物可根据本领域中已知用于制造药物组合物的任何方法来制备,并且此类组合物可包含选自由甜味剂、调味剂、着色剂、抗氧化剂和防腐剂组成的组的一种或多种剂,以便提供药学上优良且可口的制剂。片剂含有与非毒性药学上可接受的赋形剂混合的活性成分,所述赋形剂适用于片剂的制造。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,诸如纤维素、二氧化硅、氧化铝、碳酸钙、碳酸钠、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,诸如玉米淀粉或海藻酸;粘结剂,例如PVP、纤维素、PEG、淀粉、明胶或阿拉伯树胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以为未包衣的,或可通过已知技术对其进行肠溶或其他方式的包衣,以延迟崩解和胃肠道中的吸收,并从而在较长时段提供持续作用。例如,可以使用延时材料,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可被包衣以形成用于控释的渗透型治疗片剂。

[0154] 用于口服使用的制剂也可以硬明胶胶囊形式制备,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者以软明胶胶囊形式制备,其中活性成分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。此外,乳剂可用非水混溶性成分诸如油来制备,并且用表面活性剂诸如单双甘油酯、PEG酯等来稳定。

[0155] 在一些实施方案中,式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或玛伐凯泰和/或MYK-581可以药学上可接受的盐的形式使用。药学上可接受的盐的实例包括与无机碱形成的盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐以及与碱性或酸性氨基酸形成的盐。在其他实施方案中,式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或玛伐凯泰和/或MYK-581可以游离碱的形式使用。

[0156] 本公开包括玛伐凯泰或其药学上可接受的盐的新型药物剂型。本文所述的剂型适合口服施用于患者。剂型可以是适合口服施用的任何形式,包括但不限于胶囊或片剂。在一些实施方案中,本公开提供了含有1-25mg(例如,1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、6mg、7mg、7.5mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、12.5mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg或25mg)的玛伐凯泰或其药学上可接受的盐的单个单位剂量胶囊或片剂。在一些实施方案中,单位剂量中玛伐凯泰的量为约2mg至5mg、约5mg至10mg、约2.5mg或约5mg。在一些实施方案中,单个单位剂型为胶囊。在一些实施方案中,单个单位剂型为片剂。在一些实施方案中,该药物组合物是填充有玛伐凯泰、二氧化硅、甘露醇、羟丙甲纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁的胶囊。在一些实施方案中,胶囊壳含有明胶,并且可选地含有二氧化钛、黑色氧化铁、红色氧化铁和/或黄色氧化铁。

[0157] 本文描述了安全施用肌球蛋白抑制剂的方法。这些方法的各个方面包括:基于随时间对患者的评估,特别是对左心室流出道阻塞和/或左心室射血分数的评估,调整随时间向患者施用的肌球蛋白抑制剂的剂量;当满足某些条件时,包括停止施用的方法;当患者接受伴随施用某些其他药物时,向患者施用肌球蛋白抑制剂的方法;施用肌球蛋白抑制剂以避免有害的药物相互作用的方法;以及控制肌球蛋白抑制剂的分布以减轻风险的方法。

[0158] 肌球蛋白抑制剂可以通过本领域已知和描述的合适方式施用。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂口服施用。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂以药物组合物的形式施用。在一些实施方案中,药物组合物是口服剂型。

[0159] 口服剂型的实例包括片剂、糖锭、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散粉末或颗粒剂、乳剂、硬胶囊或软胶囊、糖浆剂、酏剂、溶液、口腔贴剂、口腔凝胶、口香糖、咀嚼片、泡腾粉和泡腾片。在一些实施方案中,口服剂型是胶囊。在其他实施方案中,口服剂型是片剂。

[0160] 根据本公开,肌球蛋白抑制剂的剂量可以随时间进行调整,即增加剂量、减少剂量、维持剂量或中断给药(暂时停止)。在一些实施方案中,剂量是逐步调整的。图1显示肌球蛋白抑制剂的给药方案的起始阶段,在此期间剂量可从一个治疗期调整到下一个治疗期。在起始阶段,施用开始剂量,然后维持或减少。图2显示维持阶段,在此期间可以通过中断治疗、维持剂量或增加剂量来调整剂量。图3显示给药方案的治疗中断方面,其中治疗可以被中断然后以较低的剂量重新开始。例如,玛伐凯泰的日剂量可以在以下日剂量的一些或全部之间调整:0mg、2.5mg、5mg、10mg和15mg。例如,可以施用5mg QD的剂量,然后增加至10mg QD、减少至2.5mg QD、或维持在5mg QD。在一些实施方案中,分步给药可以包括1mg作为额外剂量。在一些实施方案中,分步给药可以包括7.5mg作为额外剂量。在本文所述实施方案中,可以包括7.5mg作为额外剂量水平;描述从5mg QD增加到10mg QD的实施方案可以替代地使用从5mg QD增加到7.5mg QD,并且根据相关评估的结果,在后续治疗期间可以进一步从7.5mg QD增加到10mg QD和从10mg QD增加到15mg QD。

[0161] 在一些实施方案中,剂量是每天一次(QD)施用的总日剂量。在其他实施方案中,剂

量是每天分两次单独施用而施用的总日剂量(每天两次,B.I.D.)。

[0162] 本公开涉及向患者安全施用肌球蛋白抑制剂的方法。本文描述了此类方法的各个方面和实施方案。在一些实施方案中,所述方法包括多个治疗期,在此期间向患者施用肌球蛋白抑制剂,或任选地在此期间暂时停止施用。评估可以在治疗期结束时或接近结束时进行,并且评估结果可用于确定在所述治疗期所施用的剂量是否应在随后的治疗期间增加、维持、减少或停止。评估和相应的剂量调整提供了肌球蛋白抑制剂的安全且有效的施用。

[0163] 评估在下文中详细描述,但可能包括对左心室流出道阻塞(例如,瓦尔萨尔瓦LVOT梯度)的评估和/或对左心室射血分数(LVEF)的评估。评估可以在治疗期期间进行,或者在治疗期结束时或接近结束时进行,例如在多周治疗期的最后一周期间进行。可以根据评估结果调整从一个治疗期到下一个治疗期的肌球蛋白抑制剂的剂量。在一些实施方案中,一个治疗期(例如,第一治疗期)后紧接着下一个治疗期(例如,第二治疗期)。例如,第一治疗期从第1-28天,可以后面紧接着第二治疗期从第29-56天,其中肌球蛋白抑制剂在第1-56天每天施用一次。当存在多个治疗期时,每个治疗期可以直接跟在前一个治疗期之后,由此肌球蛋白抑制剂从一个治疗期到下一个治疗期施用而不中断。在其他实施方案中,可以在治疗期间之间中断肌球蛋白抑制剂的施用。

[0164] 在一些实施方案中,在第一治疗期期间施用肌球蛋白抑制剂的开始剂量。参考图1,在第一治疗期期间施用开始剂量,并在第一治疗期结束时或接近结束时进行评估,以确定在第二治疗期期间施用的剂量。在一些实施方案中,第一治疗期是起始阶段的一部分,在此期间肌球蛋白抑制剂的剂量不增加,并且在此期间肌球蛋白抑制剂的剂量可能会减少。如图1所示,从第一治疗期到第二治疗期,以及从第二治疗期到第三治疗期,剂量可以减少或维持,但不能增加。例如,如图4所示,玛伐凯泰的起始阶段的开始剂量可为5mg QD玛伐凯泰。在一些实施方案中,第一治疗期的持续时间为约1周至约12周。在一些实施方案中,第一治疗期的持续时间为约2周至约12周。在一些实施方案中,第一治疗期的持续时间为约2周至约8周。在一些实施方案中,第一治疗期的持续时间为约2周至约6周。在一些实施方案中,第一治疗期的持续时间为约3周至约4周。在一些实施方案中,第一治疗期的持续时间为约4周。在一些实施方案中,第一治疗期的持续时间为约20天至约35天。在一些实施方案中,第一治疗期的持续时间为约22天至约28天。

[0165] 在一些实施方案中,在第二治疗期期间(即,在第一治疗期之后)施用第二剂量的肌球蛋白抑制剂。如图1所示,第二剂量根据第一评估结果确定,并在第二治疗期期间施用。评估也会在第二治疗期结束时或接近结束时进行,以确定第三治疗期期间所施用的剂量。在一些实施方案中,第二治疗期是起始阶段的一部分,在此期间肌球蛋白抑制剂的剂量不增加,并且在此期间肌球蛋白抑制剂的剂量可能会减少。在一些实施方案中,第二剂量小于或等于开始剂量。在一些实施方案中,第二剂量小于开始剂量。在一些实施方案中,第二剂量与开始剂量相同。例如,如图4所示,玛伐凯泰的第二剂量可为2.5mg QD玛伐凯泰。作为另一个实例,如图4所示,玛伐凯泰的第二剂量可为5mg QD玛伐凯泰。在一些实施方案中,第二治疗期的持续时间为约1周至约12周。在一些实施方案中,第二治疗期的持续时间为约2周至约12周。在一些实施方案中,第二治疗期的持续时间为约2周至约8周。在一些实施方案中,第二治疗期的持续时间为约2周至约6周。在一些实施方案中,第二治疗期的持续时间为约3周至约4周。在一些实施方案中,第二治疗期的持续时间为约4周。在一些实施方案中,第

二治疗期的持续时间为约20天至约35天。在一些实施方案中,第二治疗期的持续时间为约22天至约28天。

[0166] 在一些实施方案中,在第三治疗期期间(即,在第二治疗期之后)施用第三剂量的肌球蛋白抑制剂。如图1所示,第三剂量根据第二评估结果确定,并在第三治疗期期间施用。评估也会在第三治疗期结束时或接近结束时进行,以确定第四治疗期期间所施用的剂量。在一些实施方案中,第三治疗期是起始阶段的一部分,在此期间肌球蛋白抑制剂的剂量不增加,并且在此期间肌球蛋白抑制剂的剂量可能会减少。在一些实施方案中,第三剂量小于或等于开始剂量。在一些实施方案中,第三剂量小于开始剂量。在一些实施方案中,第三剂量与开始剂量相同。在一些实施方案中,第三剂量小于或等于第二剂量。在一些实施方案中,第三剂量小于第二剂量。在一些实施方案中,第三剂量与第二剂量相同。在一些实施方案中,第三剂量为2.5mg QD玛伐凯泰。例如,玛伐凯泰的第三剂量可为5mg QD玛伐凯泰。作为另一个实例,第三剂量可为1mg QD玛伐凯泰。在一些情况下,玛伐凯泰的第三剂量为0mg QD玛伐凯泰。图4示出了可在第三治疗期期间作为第三剂量施用的不同剂量的实例。在治疗期期间施用0mg肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)是指停止给患者服用肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)的一段时间。在一些实施方案中,第三剂量为0mg QD或1mg QD玛伐凯泰,并且患者是不良代谢者。在一些实施方案中,第三剂量为0mg QD或1mg QD玛伐凯泰,并且患者接受CYP2C19抑制剂或诱导剂(例如,弱CYP2C19抑制剂或诱导剂)或CYP3A4抑制剂或诱导剂(例如,弱或中等CYP3A4抑制剂或诱导剂)的伴随施用。在一些实施方案中,在第三治疗期期间不施用肌球蛋白抑制剂。在一些实施方案中,第三治疗期的持续时间为约1周至约12周。在一些实施方案中,第三治疗期的持续时间为约2周至约12周。在一些实施方案中,第三治疗期的持续时间为约2周至约8周。在一些实施方案中,第三治疗期的持续时间为约2周至约6周。在一些实施方案中,第三治疗期的持续时间为约3周至约4周。在一些实施方案中,第三治疗期的持续时间为约4周。在一些实施方案中,第三治疗期的持续时间为约20天至约35天。在一些实施方案中,第三治疗期的持续时间为约22天至约28天。

[0167] 在一些实施方案中,在第四治疗期期间(即,在第三治疗期之后)施用第四剂量的肌球蛋白抑制剂。如图1所示,第四治疗期可被视为起始阶段之后的维持阶段的开始。如图2所示,维持阶段根据评估结果(例如LVEF和LVOT梯度的评估结果)采用增加剂量、维持相同剂量或中断治疗(暂时停止)的标准。在一些实施方案中,第四治疗期是维持阶段的一部分,在此期间可增加肌球蛋白抑制剂的剂量。在一些实施方案中,第四剂量大于第三剂量。在一些实施方案中,在第四剂量大于第三剂量的情况下,这代表在治疗期间第一剂量增加。因此,第四剂量可以是第一增加的剂量并且第四治疗期可以是在此期间施用增加的剂量的第一治疗期。在一些实施方案中,第四剂量与第三剂量相同。在一些实施方案中,第四剂量为0mg、1mg、2.5mg、5mg或10mg QD玛伐凯泰。图5示出了用于确定第四剂量的标准的实例。在一些实施方案中,第四治疗期的持续时间为约2周至约26周(或6个月)。在一些实施方案中,第四治疗期的持续时间为约4周至约24周。在一些实施方案中,第四治疗期的持续时间为约4周至约16周。在一些实施方案中,第四治疗期的持续时间为约8周至约24周。在一些实施方案中,第四治疗期的持续时间为约8周至约16周。在一些实施方案中,第四治疗期的持续时间为约12周(或约3个月)。在一些实施方案中,第四治疗期的持续时间为约80天至约100天。在一些实施方案中,第四治疗期的持续时间为约84天至约90天。

[0168] 在一些实施方案中,在第五治疗期期间(即,在第四治疗期之后)施用第五剂量的肌球蛋白抑制剂。在一些实施方案中,第五治疗期是维持阶段的一部分,在此期间可增加肌球蛋白抑制剂的剂量。第五剂量可根据图2确定。在一些实施方案中,第五剂量大于第四剂量。在一些实施方案中,第五剂量与第四剂量相同。在一些实施方案中,第五剂量为2.5mg、5mg、10mg或15mg QD玛伐凯泰。图5示出了在维持阶段期间用于确定第五剂量的标准的实例。在一些实施方案中,第五治疗期的持续时间为约2周至约26周(或6个月)。在一些实施方案中,第五治疗期的持续时间为约4周至约24周。在一些实施方案中,第五治疗期的持续时间为约4周至约16周。在一些实施方案中,第五治疗期的持续时间为约8周至约24周。在一些实施方案中,第五治疗期的持续时间为约8周至约16周。在一些实施方案中,第五治疗期的持续时间为约12周(或约3个月)。在一些实施方案中,第五治疗期的持续时间为约80天至约100天。在一些实施方案中,第五治疗期的持续时间为约84天至约90天。

[0169] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在第五治疗期之后的额外治疗期(即第六治疗期、第七治疗期等)。这些额外治疗期可以是维持阶段的一部分,在此期间可增加肌球蛋白抑制剂的剂量。在一些实施方案中,在额外治疗期期间所施用的剂量根据图2确定。在一些实施方案中,额外治疗期的持续时间等于第四和/或第五治疗期。

[0170] 在一些实施方案中,例如在第一治疗期、第二治疗期、第三治疗期、第四治疗期或第五治疗期期间,暂时停止肌球蛋白抑制剂的施用。如图3所示,可根据评估结果(例如基于LVEF)指示暂时停止(治疗中断)。在一些实施方案中,暂时停止的持续时间为约1周至约12周,例如,持续时间为约2-8周、约3-4周或约4周。在一些实施方案中,患者的LVEF低于安全阈值(例如,如本文所述)会触发暂时停止。在一些实施方案中,患者的LVOT梯度低于阈值(例如,如本文所述)会触发暂时停止。例如,如图6所示,阈值可以是50%。因此,在用肌球蛋白抑制剂进行多个治疗期的治疗过程中,当治疗期期间的评估显示LVEF和/或LVOT梯度低于阈值时,可以暂时停止肌球蛋白抑制剂的施用;并且可以通过在紧接进行评估的治疗期之后的治疗期期间不施用肌球蛋白抑制剂来实施暂时停止。

[0171] 在一些实施方案中,永久停止肌球蛋白抑制剂的施用。例如,可以在第二治疗期、第三治疗期、第四治疗期或第五治疗期后实施永久停止。在一些实施方案中,在先前的治疗期期间暂时停止治疗后,永久停止施用。在一些实施方案中,在治疗在先前的治疗期期间暂时停止并在暂时停止之后恢复后永久停止施用。如图3所示,如果在接受最低剂量(两次)时LVEF第二次小于安全阈值,则可能永久停止施用。可以根据评估(例如,LVEF评估,其结果是LVEF低于安全阈值)来确定永久停止。具体地,在一些实施方案中,当之前由于LVEF小于50%而停止施用时,当在恢复施用后进行的评估中LVEF小于50%时,永久停止施用。例如,如图6所示,当之前在以2.5mg QD玛伐凯泰施用期间由于LVEF小于50%而停止施用时,当在以2.5mg QD玛伐凯泰恢复施用后进行的评估中LVEF小于50%时,则永久停止施用。在一些实施方案中,尽管满足永久停止的标准,但如果停止是由于暂时性因素,则可以恢复治疗。

[0172] 本文描述的某些方法包括起始阶段。在一些实施方案中,起始阶段包括第一治疗期和第二治疗期。在一些实施方案中,起始阶段包括第一治疗期、第二治疗期和第三治疗期。在一些实施方案中,起始阶段包括第一治疗期、第二治疗期、第三治疗期和第四治疗期。在一些实施方案中,起始阶段包括第一治疗期、第二治疗期和第三治疗期,以及第四治疗期的一部分。在一些实施方案中,在起始阶段期间,肌球蛋白抑制剂的剂量不增加。在一些实

施方案中,在起始阶段期间,肌球蛋白抑制剂不会达到稳态药代动力学,或者在某些患者(例如,不良代谢者)中直到起始阶段结束时或接近结束时才达到稳态药代动力学。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰,并且在患者中每天施用约10周后达到稳态药代动力学。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰,并且在某些患者(例如,不良代谢者)中每天施用约12周后达到稳态药代动力学。

[0173] 本文描述的某些方法包括维持阶段。在一些实施方案中,维持阶段包括第四治疗期。在一些实施方案中,维持阶段包括第五治疗期。在一些实施方案中,维持阶段包括第四治疗期和第五治疗期之后的附加治疗期。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂在维持阶段期间处于稳定状态,或者在维持阶段开始时或接近开始时达到稳定状态。

[0174] 在一些实施方案中,将肌球蛋白抑制剂与弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂伴随施用。在一些实施方案中,将肌球蛋白抑制剂与弱CYP2D6抑制剂(例如阿夫凯泰)伴随施用。当与此类剂伴随施用时,可能需要额外步骤来提供肌球蛋白抑制剂的安全施用。如上所述,玛伐凯泰主要由CYP2C19代谢,其次由CYP3A4代谢。因此,尤其是在具有不良代谢者基因型的患者中,抑制这些酶的剂可导致玛伐凯泰代谢降低和潜在的高暴露量。在一些实施方案中,当患者正在接受肌球蛋白抑制剂疗法时,起始弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的伴随施用。在一些实施方案中,例如在第三治疗期、第四治疗期或第五治疗期期间或之后,当患者正在接受稳定剂量的肌球蛋白抑制剂时,起始伴随施用。在一些实施方案中,弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂选自由以下组成的组:西咪替丁、环丙沙星、地尔硫卓、非氨酯、剂量为20mg每天一次的奥美拉唑、异烟肼、氟康唑和维拉帕米。

[0175] 本文公开了用于安全地伴随施用肌球蛋白抑制剂与弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的某些方法。在一些实施方案中,在起始使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的伴随疗法之前的第一治疗期期间施用第一日剂量的肌球蛋白抑制剂;并且在第二治疗期期间施用小于第一日剂量的第二日剂量的肌球蛋白抑制剂,其中患者在第二治疗期期间接受使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的伴随疗法。在一些实施方案中,公开了一种治疗正在被施用第一日剂量的玛伐凯泰患者的HCM的方法,其中所述患者需要除了玛伐凯泰之外还使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂进行同时治疗,所述方法包括除了施用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂之外,还向患者施用第二日剂量的玛伐凯泰,所述第二日剂量小于第一日剂量。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰,第一日剂量为5mg、10mg或15mg QD玛伐凯泰,并且第二日剂量为2.5mg、5mg或10mg QD玛伐凯泰。

[0176] 当患者正在接受使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的稳定疗法时,可以以5mg的开始剂量开始施用玛伐凯泰。本文公开了向正在接受弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的施用的患者施用玛伐凯泰的方法,所述方法包括:(a)确定患者正在接受使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的稳定疗法;以及(b)以每天5mg的日剂量起始向患者施用玛伐凯泰。

[0177] 本文还公开了向在接受肌球蛋白抑制剂疗法的同时起始或增加使用负性肌力药物的伴随疗法的剂量的患者施用肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)的方法,该方法包括:(a)在第一治疗期期间施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂;(b)在第二治疗期期间继续施用肌球蛋白抑制剂,其中在第二治疗期期间患者起始或增加使用负性肌力药物的伴随疗法的

剂量;和(c)在第二治疗期期间提供对LVEF的超声心动图监测。在一些实施方案中,提供LVEF的超声心动图监测,直到达到稳定的剂量和临床反应。在一些实施方案中,在第二治疗期期间提供密切的医疗监督。

[0178] 实施例4描述了一项使用药物间相互作用模拟的研究,据此提出玛伐凯泰与CYP2C19和CYP3A4的强和中等诱导剂均有禁忌。

[0179] 本文还公开了一种治疗有需要的患者的阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的玛伐凯泰,其中患者未接受强或中等CYP2C19诱导剂或强或中等CYP3A4诱导剂的伴随施用。

[0180] 本文还公开了一种治疗有需要的患者的阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)的方法,其中患者正在用强或中等CYP2C19诱导剂或强或中等CYP3A4诱导剂进行治疗,该方法包括:停止向患者施用强或中等CYP2C19诱导剂或强或中等CYP3A4诱导剂;并向受试者施用治疗有效量的玛伐凯泰,从而避免将玛伐凯泰与强或中等CYP2C19诱导剂或强或中等CYP3A4诱导剂组合使用。

[0181] 在一些实施方案中,本公开的方法包括对患者进行一次或多次评估。图1-3示出了评估和相应剂量调整的示例性示意图。可以使用一次或多次评估来确定向患者施用肌球蛋白抑制剂的剂量。例如,治疗期期间或治疗期结束时的评估可用于确定下一个治疗期期间要施用的肌球蛋白抑制剂的剂量,例如在下一个治疗期期间增加、维持、减少或停止剂量。例如,图1示出在治疗期结束时进行或获得,并用于指导后续治疗期所施用的剂量的LVOT梯度的评估。在一些实施方案中,评估在治疗期结束时或接近结束时进行,例如在多周治疗期的最后一周期间进行。

[0182] 在一些实施方案中,对患者的左心室流出道阻塞进行评估。在一些实施方案中,对患者的LVOT梯度进行评估。在一些实施方案中,在静息时测量LVOT压力梯度。在一些实施方案中,在进行瓦尔萨尔瓦动作期间或之后立即测量个体的跨LVOT的压力梯度("瓦尔萨尔瓦LVOT梯度")。在一些实施方案中,在运动后测量个体的LVOT压力梯度。在一些实施方案中,对患者的LVEF进行评估。

[0183] 在一些实施方案中,使用非侵入性技术进行评估。在一些实施方案中,非侵入性技术是成像技术(例如,心脏成像技术)。在一些实施方案中,非侵入性技术是超声心动描记术。在一些实施方案中,非侵入性技术是二维超声心动描记术。在一些实施方案中,二维超声心动描记术用于确定LVEF。在一些实施方案中,非侵入性技术是多普勒超声心动描记术。在一些实施方案中,多普勒超声心动描记术用于确定LVOT梯度。在一些实施方案中,非侵入性技术是经胸廓超声心动描记术。在替代的实施方案中,非侵入性技术是经食管心动图描记术。心脏成像技术可用作一种非侵入性技术。例如,可以使用心脏磁共振成像。心脏磁共振成像可用于测量LVEF。用于测量LVEF和/或LVOT梯度的一种替代的技术是心脏导管插入术。

[0184] 在一些实施方案中,在两个或更多个治疗期中的每个治疗期结束时(例如,在起始阶段),对患者的左心室流出道阻塞(例如,LVOT梯度)进行评估,例如,如图1所示。基于这些评估,可以减少向患者施用的剂量,以减轻收缩功能障碍和心力衰竭的风险。对左心室流出道阻塞进行多次(即两次或更多次)评估以及相应的剂量调整有若干益处。首先,通过在起始阶段提供一次以上的可导致剂量减少的评估,可以在第二次(或后续)评估中鉴定将从剂

量减少中受益的患者,而这些患者在第一次评估中未被识别(例如,由于在第一次评估中未发现危险的暴露水平),从而减轻这些患者发生不良事件的风险。同时,可以使用更高的开始剂量,因为根据对左心室流出道阻塞的评估有多次减少剂量的机会,从而使整个患者群体以更高的剂量开始治疗是安全的。这通过使患者群体中的很大一部分在治疗起始阶段接受较大的治疗剂量而使他们以较低的不良事件风险获益。此外,通过提供一次以上评估,没有必要在第一次评估后进行过于保守的剂量减少,因为第二次(或后续)评估可以识别将从剂量减少中获益的另外患者。这使得更多患者能够在整个起始阶段保持开始剂量,而不是减少剂量然后稍后增加。此外,通过在起始阶段期间提供一次以上可导致剂量减少的评估,对于单次剂量减少仍导致药物暴露过多的患者,可以将其剂量减少得更低,或暂时停药。实施例2描述了玛伐凯泰的示例性给药方案,并且提供数据显示在起始阶段期间提供两次LVOT梯度评估并允许相应剂量减少的益处。

[0185] 在一些实施方案中,在多个治疗期期间对患者的LVOT梯度和LVEF两者进行评估。除了LVOT梯度评估之外,使用LVEF评估可提供进一步风险减轻。在一些实施方案中,治疗期间施用的剂量是基于在先前治疗期期间(例如,在先前治疗期的最后一周)对LVOT梯度和LVEF的评估来确定的。在一些实施方案中,并且在一些治疗期期间,LVOT梯度和LVEF结果并行用于确定剂量调整,即,用于下一个治疗期的剂量。例如,如图2所示,如果LVEF低于安全阈值,则无论LVOT梯度结果如何,在下一个治疗期期间停止施用;并且如果LVOT梯度低于阈值,则在下一个治疗期期间减少剂量(或者增加剂量),而不考虑LVEF结果,除非LVEF结果要求停止施用。在一些实施方案中,将LVOT梯度和LVEF结果组合使用来确定下一个治疗期的剂量。例如,再次参考图2,如果LVEF高于阈值并且LVOT梯度高于阈值,则增加剂量;但如果LVEF低于阈值或LVOT梯度低于阈值,则维持剂量。在一些实施方案中,当LVEF低于安全阈值(例如,50%)时,则无论在同一评估中测量的LVOT梯度如何,停止施用(暂时或永久)。

[0186] 在一些实施方案中,该方法不包括在治疗期间评估患者体内肌球蛋白抑制剂的药代动力学,例如,该方法不包括在治疗期间评估肌球蛋白抑制剂(例如,玛伐凯泰)的血浆浓度。

[0187] 在一些实施方案中,进行治疗前评估(或“基线”评估)。在一些实施方案中,在开始施用肌球蛋白抑制剂之前长达约12周进行治疗前评估(例如,在开始施用之前长达约8周、长达约4周、约8-12周、约6-10周、约4-8周、约2-6周或约1-4周)。治疗前评估可包括例如通过超声心动描记术进行的LVEF的评估。可以从治疗前评估中获得治疗前评估结果。一些方法可进一步包括确定治疗前评估结果是否高于或低于阈值。一些方法可进一步包括确定患者的LVEF是否低于治疗前LVEF阈值。在一些实施方案中,治疗前LVEF阈值是40%和65%之间的百分比值,例如约60%、约55%、约52%或约50%。在一些实施方案中,治疗前LVEF阈值为约55%。在一些实施方案中,治疗前LVEF阈值为约50%。在一些实施方案中,当来自治疗前评估的LVEF低于治疗前LVEF阈值时,则不向患者施用肌球蛋白抑制剂,并且当来自治疗前评估的LVEF高于治疗前LVEF阈值时,则以开始剂量施用肌球蛋白抑制剂持续第一治疗期。

[0188] 在一些实施方案中,进行或获得第一次评估。参考图1,作为非限制性示例,第一次评估可在第一治疗期结束时或接近结束时进行。在一些实施方案中,第一次评估在第一治疗期的最后一周期间进行(例如,如本文所述)。例如,第一治疗期的持续时间可为28天,并

且第一评估结果可以在第一治疗期的第22天和第28天之间进行。在一些实施方案中,在治疗期的最后一周期间进行评估。在一些实施方案中,第一次评估包括通过非侵入性技术评估左心室流出道阻塞以获得第一评估结果。该方法可进一步包括确定第一评估结果是否高于或低于阈值。如图1所示,第一次评估可包括评估LVOT梯度。在一些实施方案中,第一次评估包括使用瓦尔萨尔瓦动作评估LVOT梯度以获得第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。在一些实施方案中,非侵入性技术是超声心动描记术。在一些实施方案中,非侵入性技术是成像技术。该方法可进一步包括确定第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度是否小于瓦尔萨尔瓦LVOT梯度阈值。瓦尔萨尔瓦LVOT梯度阈值可以是20mmHg和30mmHg之间的值,例如20mmHg、25mmHg或30mmHg。在一些实施方案中,瓦尔萨尔瓦LVOT梯度阈值为约20mmHg。

[0189] 在一些实施方案中,第一次评估包括(例如,进一步包括)评估LVEF以获得第一LVEF。该方法可还包括确定第一LVEF是否高于或低于LVEF阈值。LVEF阈值可以是40%和65%之间的百分比值,例如,约60%、约55%、约52%或约50%。在一些实施方案中,LVEF阈值为约55%。在一些实施方案中,LVEF阈值为约50%。可以使用超声心动描记术来评估第一LVEF。可以使用成像技术来评估第一LVEF。

[0190] 在一些实施方案中,进行或获得第二次评估。参考图1,第二次评估可在第二治疗期结束时或接近结束时进行。在一些实施方案中,第二次评估在第二治疗期的最后一周期间进行(例如,如本文所述)。在一些实施方案中,第二次评估包括通过非侵入性技术评估左心室流出道阻塞以获得第二评估结果。该方法可进一步包括确定第二评估结果是否高于或低于阈值。如图1所示,第二次评估可包括评估LVOT梯度。在一些实施方案中,第二次评估包括使用瓦尔萨尔瓦动作评估LVOT梯度以获得第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。在一些实施方案中,非侵入性技术是超声心动描记术。在一些实施方案中,非侵入性技术是成像技术。该方法可进一步包括确定第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度是否小于瓦尔萨尔瓦LVOT梯度阈值。瓦尔萨尔瓦LVOT梯度阈值可以是20mmHg和30mmHg之间的值,例如20mmHg、25mmHg或30mmHg。在一些实施方案中,瓦尔萨尔瓦LVOT梯度阈值为约20mmHg。

[0191] 在一些实施方案中,第二次评估包括(例如,进一步包括)评估LVEF以获得第二LVEF。该方法可还包括确定第二LVEF是否高于或低于LVEF阈值。LVEF阈值可以是40%和65%之间的百分比值,例如,约60%、约55%、约52%或约50%。在一些实施方案中,LVEF阈值为约55%。在一些实施方案中,LVEF阈值为约50%。可以使用超声心动描记术来评估第二LVEF。可以使用成像技术来评估第二LVEF。

[0192] 例如在起始阶段期间,还可进行或获得与第一次和第二次评估类似的额外评估。

[0193] 在一些实施方案中,进行或获得第三次评估。在一些实施方案中,第三次评估在第三治疗期结束时或接近结束时进行(例如,如本文所述)。例如,第三次评估可在第三治疗期的最后一周期间进行。在一些实施方案中,第三次评估可以被视为从起始阶段到维持阶段的过渡点。在一些实施方案中,第三次评估包括通过非侵入性技术评估左心室流出道阻塞以获得第三评估结果。该方法可进一步包括确定第三评估结果是否高于或低于阈值。在一些实施方案中,第三次评估包括使用瓦尔萨尔瓦动作评估LVOT梯度以获得第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。在一些实施方案中,非侵入性技术是超声心动描记术。在一些实施方案中,非侵入性技术是成像技术。该方法可进一步包括确定第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度是否大于瓦尔萨尔瓦LVOT梯度阈值。瓦尔萨尔瓦LVOT梯度阈值可以是20mmHg和35mmHg之间的值,例如

20mmHg、25mmHg、30mmHg或35mmHg。

[0194] 在一些实施方案中,第三次评估包括评估LVEF以获得第三LVEF。该方法可还包括确定第三LVEF是否高于或低于LVEF阈值。LVEF阈值可以是40%和65%之间的百分比值,例如,约60%、约55%、约52%或约50%。在一些实施方案中,LVEF阈值为约55%。在一些实施方案中,LVEF阈值为约50%。可以使用超声心动描记术来评估第三LVEF。可以使用成像技术来评估第三LVEF。

[0195] 例如在第四或第五治疗期结束时或接近结束时(例如,如本文所述),还可进行或获得类似于第三次评估的额外评估。

[0196] 本文描述的各项评估可进一步包括评估患者的其他症状,例如其他oHCM症状(诸如新的或恶化的呼吸困难、胸痛、疲劳、心悸、腿部水肿或N末端(NT)激素原b型利钠肽(NT proBNP)升高)。

[0197] 可以基于一个或多个评估结果(例如,LVOT梯度和/或LVEF)来调整肌球蛋白抑制剂的剂量,如本文所述。在一些实施方案中,当第一评估结果低于阈值LVOT梯度时,则减少开始剂量,例如减少至第二剂量。参考图1,当LVOT梯度小于阈值时,减少剂量,并且当LVOT梯度大于或等于阈值时,维持剂量。参考图4作为示例,当第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于20mmHg时,则开始剂量5mg QD玛伐凯泰减少至2.5mg QD。然后施用第二剂量(例如,2.5mg QD玛伐凯泰),直到进行另一次评估。再次参考图1,在一些实施方案中,当第一评估结果大于或等于阈值LVOT梯度时,则维持开始剂量,例如第二剂量与开始剂量相同。再次参考图4作为示例,当第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于20mmHg时,则继续施用5mg QD玛伐凯泰,直到进行另一次评估。

[0198] 在一些实施方案中,当第二评估结果低于阈值LVOT梯度时,则减少第二剂量,例如减少至第三剂量。参考图1,当LVOT梯度小于阈值时,减少剂量或停止,并且当LVOT梯度大于或等于阈值时,维持剂量。参考图4作为示例,第8周时,当瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于20mmHg时,减少剂量,并且当瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于20mmHg时,维持剂量。在一些实施方案中,当第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于20mmHg时,则将2.5mg QD玛伐凯泰的剂量减少至1mg QD或减少至0mg(或者将5mg QD玛伐凯泰的剂量减少至2.5mg QD)。然后施用第三剂量(例如,0或1mg QD玛伐凯泰,或者2.5mg QD),直到进行另一次评估。在一些实施方案中,当第二评估结果大于或等于阈值LVOT梯度时,则维持第二剂量,例如第三剂量与第二剂量相同。在一些实施方案中,当第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于20mmHg时,则继续施用第二剂量(例如,2.5mg或5mg QD玛伐凯泰)(作为第三剂量),直至进行另一次评估。

[0199] 在一些实施方案中,当第三评估结果高于阈值LVOT梯度时,则增加第三剂量,例如增加至第四剂量。图1示出了进行到维持阶段的给药方案。图2示出了维持阶段标准,借此LVOT梯度例如与LVEF评估组合来指导剂量调整。如果LVEF大于LVEF阈值,则当LVOT梯度大于或等于阈值时,可以增加剂量。参考图5作为示例,当第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于30mmHg时,则将第三剂量(例如,0mg或1mg QD玛伐凯泰)增加至2.5mg(或者将2.5mg的剂量增加至5mg QD,或者将5mg的剂量增加至10mg QD或7.5mg QD)。然后施用第四剂量(例如,2.5mg QD玛伐凯泰,或者5mg、7.5mg或10mg QD),直到进行另一次评估。在一些实施方案中,当第三评估结果低于阈值LVOT梯度时,则维持第三剂量,例如第四剂量与第三剂量相同。在一些实施方案中,当第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于30mmHg时,则继续施用第三剂量(例如,

0mg、1mg、2.5mg或5mg QD玛伐凯泰)(作为第四剂量),直至进行另一次评估。

[0200] 在一些实施方案中,第三次评估包括评估LVEF。在一些实施方案中,将LVEF与LVEF阈值进行比较(例如,约50%、约52%、约55%或约60%)。在一些实施方案中,当第三次评估的LVEF小于LVEF阈值(例如,55%)时,即使瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于阈值瓦尔萨尔瓦LVOT梯度(例如,瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于30mmHg),也不增加剂量。图2示出LVEF和LVOT梯度都必须大于等于各自的阈值才能增加剂量。参考图5作为示例,第12周时,当瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于30mmHg且LVEF大于或等于55%时,增加剂量;否则,维持剂量(假设不符合暂时停止(剂量中断)的标准)。

[0201] 在一些实施方案中,当第四评估结果大于或等于阈值LVOT梯度时,则增加第四剂量,例如增加至第五剂量。该评估和剂量调整的标准也可以遵循如图2所示的维持阶段标准。在一些实施方案中,当第四瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于30mmHg时,则增加肌球蛋白抑制剂的剂量(例如,从0mg或1mg增加至2.5mg QD玛伐凯泰,从2.5mg增加至5mg QD玛伐凯泰,从5mg增加至10mg QD玛伐凯泰,或从10mg增加至15mg QD玛伐凯泰,或者从5mg增加至7.5mg QD或从7.5mg增加至10mg QD)。然后施用第五剂量,直到进行另一次评估。在一些实施方案中,当第四次评估低于阈值LVOT梯度时,则维持第四剂量,例如第五剂量与第四剂量相同。在一些实施方案中,当第四瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于30mmHg时,则继续施用第四剂量(例如,0mg、1mg、2.5mg、5mg、7.5mg或10mg QD玛伐凯泰)(作为第五剂量),直至进行另一次评估。

[0202] 在一些实施方案中,第四次评估包括评估LVEF。在一些实施方案中,例如,如图2所示,将LVEF与LVEF阈值进行比较(例如,约50%、约52%、约55%或约60%)。在一些实施方案中,当第四次评估的LVEF小于LVEF阈值(例如,55%)时,即使瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于阈值LVOT梯度(例如,瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于30mmHg),也不增加剂量。

[0203] 在一些实施方案中,例如在维持阶段期间,当肌球蛋白抑制剂的剂量增加时,则进行额外的评估。在一些实施方案中,额外的评估是LVEF评估。例如,当在第三治疗期结束时(例如,在维持阶段开始时)在第三次评估之后增加肌球蛋白抑制剂的剂量时,则在第四治疗期期间进行LVEF的额外的评估。在一些实施方案中,在剂量增加后约4周进行LVEF的额外的评估。

[0204] 参考图3,在一些实施方案中,当评估结果包括LVEF并且LVEF小于安全阈值(例如小于50%)时,则中断(暂时停止)肌球蛋白抑制剂的施用。在一些实施方案中,当评估结果包括LVEF并且LVEF大于或等于安全阈值(例如小于50%)时,则继续施用肌球蛋白抑制剂(例如以相同或不同的剂量)。LVEF评估结果可能在第一、第二、第三、第四或第五治疗期结束时或接近结束时确定。在一些实施方案中,LVEF的评估在治疗期(例如,第一治疗期)结束时或接近治疗期结束时发生,并且暂时停止包括在下一个治疗期(例如,第二治疗期)期间不施用肌球蛋白抑制剂。

[0205] 仍参考图3,在一些实施方案中,在暂时停止之后,在后续LVEF评估显示LVEF大于或等于安全阈值(例如,50%)后恢复肌球蛋白抑制剂的施用。在一些实施方案中,以比紧接暂时停止之前接受的剂量更低的剂量恢复施用。在一些实施方案中,例如当确定停止是由于暂时性因素(例如心房颤动或其他不受控制的心动过速或严重感染)引起时,以与紧接暂时停止之前接受的剂量相同的剂量恢复施用。在一些实施方案中,以最小剂量恢复剂量,该

最小剂量是政府监管机构批准向患者施用的肌球蛋白抑制剂的最低剂量。在一些实施方案中,政府监管机构是美国、欧盟、瑞士、日本、中国、韩国、加拿大、墨西哥、澳大利亚、新西兰、巴西、俄罗斯、乌克兰、格鲁吉亚、越南、新加坡、马来西亚、菲律宾、印度、印度尼西亚、以色列、南非、哥伦比亚、哥斯达黎加、多米尼加共和国、厄瓜多尔、危地马拉、萨尔瓦多、洪都拉斯、埃及、叙利亚、阿尔及利亚、肯尼亚、摩洛哥或尼日利亚的机构。

[0206] 在一些实施方案中,当评估结果包括LVEF,且LVEF小于安全阈值(例如,小于50%),并且先前暂时停止肌球蛋白抑制剂的施用然后恢复时,则永久停止肌球蛋白抑制剂的施用。

[0207] 再次参考图3,在一些实施方案中,当评估结果包括,LVEF,且LVEF小于安全阈值(例如,小于50%),并且在先前评估期间由于LVEF小于50%而先前暂时停止肌球蛋白抑制剂的施用然后先前恢复时,则永久停止肌球蛋白抑制剂的施用。

[0208] 参考图6作为示例,在一些实施方案中,当评估结果包括LVEF且LVEF小于50%且患者正在接受2.5mg QD玛伐凯泰,并且先前在患者正在接受2.5mg QD玛伐凯泰的时在先前评估期间由于LVEF小于50%而暂时停止肌球蛋白抑制剂的施用,并且然后先前以2.5mg QD玛伐凯泰的剂量恢复时,则永久停止肌球蛋白抑制剂的施用。

[0209] 还可以在涉及伴随施用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的方法中进行评估。在一些实施方案中,评估包括在起始伴随施用的治疗期期间评估患者的LVEF,并且如果LVEF低于安全阈值则暂时停止肌球蛋白抑制剂的施用。在一些实施方案中,安全阈值为50%。在一些实施方案中,评估包括在停止施用后评估患者的LVEF和LVOT梯度,并且当LVOT梯度高于阈值LVOT梯度并且LVEF大于或等于阈值LVEF时恢复施用。在一些实施方案中,阈值LVOT梯度为30mmHg,并且阈值LVEF为55%。在一些实施方案中,评估患者的LVEF包括在开始伴随疗法后约四周或在开始伴随疗法后的第四周期间评估患者的LVEF。

[0210] 在一些实施方案中,本方法包括设定、遵循和/或执行与将肌球蛋白抑制剂或其药物组合物分配到药房和患者有关的协议和限制。这些协议和限制可能是风险评价与减轻策略(REMS)计划的一部分。在一些实施方案中,REMS计划的目的是减轻因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险。在一些实施方案中,REMS将教导开处方者、患者和药房有关因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险,在REMS中认证开处方者和药房,使患者登记加入REMS,并限制仅由认证药房向拥有由认证开处方者书写的处方的纳入患者和拥有当前患者状态表(PSF)的患者分配玛伐凯泰,所述当前患者状态表表明已经以所需的频率进行了超声心动图检查(例如,如本文所述的用于瓦尔萨尔瓦LVOT梯度和LVEF的超声心动图评估)。在一些实施方案中,按照REMS要求向认证药房分发玛伐凯泰。

[0211] 在一些实施方案中,本风险减轻方法包括按照如本文所述的评估提交患者状态表(PSF)。例如,在通过超声心动图评估LVOT梯度和/或LVEF之后,完成PSF并提交给风险管理管理员。在一些实施方案中,PSF在超声心动描记术评估的1天、2天或3天内(例如,2天内)完成并提交。在一些实施方案中,PSF含有医生关于评估结果的陈述,例如LVOT梯度是否高于或低于阈值和/或LVEF是否高于或低于阈值。

[0212] 在一些实施方案中,本风险减轻方法包括配药限制,其中请求、供应和/或接收一定天数的药物。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂(或其药物组合物)的配药限制为28至90天的供应量,或28至56天的供应量,或30-40天的供应量,例如35天的供应量。例如,在一

些实施方案中,该方法包括请求向药房、医院、医生或患者分配肌球蛋白抑制剂(或其药物组合物),其中请求的量等于配药限制(例如,35天的供应量)。

[0213] 图8示出起始肌球蛋白抑制剂治疗后前14周期间超声心动图评估、PSF提交和配药的计划表。实施规则如下。每个"第X周echo"都应发生在该周内(例如,第4周echo应发生在第22天和第28天之间)。将教导开处方者在治疗起始时安排患者的第4周、第8周和第12周echo,以支持间隔约4周的安排。将教导开处方者在echo后2天内提交他们的PSF。REMS管理员门户中将设置一个截止日期,以便在echo截止日期后的3天内提交PSF(例如,第4周的截止日期为第31天)。配药将被暂停,直到收到PSF。一旦收到PSF,就会进行药房授权和配药(例如,对于第4周,这可以在第22天和第31天之间的任何时间进行)。药房必须在PSF提交截止日期前确认PSF提交并授权配药(例如,对于第4周,药房必须在第31天前授权配药)。根据此规则,患者将从进行echo之日起到PSF提交截止日期后的4天收到新的配药(基于从药房授权到患者收到药物的标准时间范围0至4天,平均为2天)。35天的配药限制确保在开处方者解释第一次echo、提交PSF、药房授权配药并将药物运送给患者时,药物获取不会中断。图9示出了起始肌球蛋白抑制剂治疗后第一年期间超声心动图评估和配药的计划表。在第2年及以后,当患者服用稳定剂量(即12周内剂量没有变化)时,配药将增加到90天的期限;如果患者需要改变剂量,则该配药将有35天的期限。一旦患者回到稳定剂量,配药将恢复至90天的期限。

[0214] 在一些实施方案中,本文公开了一种控制肌球蛋白抑制剂分发的方法,该方法包括:在风险减轻计划中对医疗保健提供者和药房进行认证;将患者纳入风险减轻计划;接收患者状态表,该表包含关于患者在使用肌球蛋白抑制剂治疗期间进行的一次或多次超声心动图评估的信息;接收已进行药物间相互作用筛查的确认;处理患者状态表;以及授权将肌球蛋白抑制剂分配给药房,其中所述授权受制于配药限制。

[0215] 在一些实施方案中,患者状态表中关于一次或多次超声心动图评估的信息包括(i)关于患者在使用肌球蛋白抑制剂治疗期间的瓦尔萨尔瓦LVOT梯度的信息和(ii)关于患者在使用肌球蛋白抑制剂治疗期间的LVEF的信息。在一些实施方案中,关于瓦尔萨尔瓦LVOT梯度的信息是关于瓦尔萨尔瓦LVOT梯度是否已经确定的信息。在一些实施方案中,关于瓦尔萨尔瓦LVOT梯度的信息是关于瓦尔萨尔瓦LVOT梯度是高于还是低于一个或多个阈值的信息。在一些实施方案中,关于LVEF的信息是关于LVEF是否已确定的信息。在一些实施方案中,关于LVEF的信息是关于LVEF是高于还是低于一个或多个阈值的信息。在一些实施方案中,该方法进一步包括提供关于药物间相互作用的信息。在一些实施方案中,配药限制是向药房提供28至90天的供应量,或28至56天的供应量,或30至40天的供应量,例如35天的供应量的肌球蛋白抑制剂。在一些实施方案中,必须在规定的时间窗口内,例如,在本文所述的治疗期结束时或接近结束时提交患者状态表。在一些实施方案中,该方法包括验证超声心动图检查在规定的时间窗口内进行,和/或包含超声心动图信息的患者状态表在规定的时间窗口内提交。在一些实施方案中,如果未在规定的时间窗口内收到患者状态表和/或如果未在规定的时间窗口内进行超声心动图检查,则不授权配药。

[0216] 在一些实施方案中,该方法进一步包括暂停分配药物直到收到患者状态表。在一些实施方案中,该方法进一步包括暂停分配药物直至收到完整的患者状态表,并且当收到不完整的患者状态表时继续暂停分配药物。在一些实施方案中,该方法进一步包括当患者

状态表指示患者的LVEF小于50％时暂停分配药物。在一些实施方案中,通过基于网络的门户接收关于患者状态表中一次或多次超声心动图评估的信息。在一些实施方案中,接收已进行药物间相互作用筛查的确认包括接收来自药房和/或医疗保健提供者的确认。在一些实施方案中,接收已进行药物间相互作用筛查的确认包括接收来自药房和医疗保健提供者的确认。在一些实施方案中,接收已进行药物间相互作用筛查的确认进一步包括接收来自医疗保健提供者的不存在药物间相互作用的确认。在一些实施方案中,接收已进行药物间相互作用筛查的确认进一步包括接收来自药房的不存在药物间相互作用的确认。

[0217] 在一些实施方案中,通过数据存储设施接收患者状态表。该数据存储设施可以包括患者记录的数据库,每个患者记录具有用于输入玛伐凯泰的第一处方的配药授权字段。REMS的系统还可以包括具有与通信网络联接的一个或多个处理器的中央控制器,该中央控制器与数据存储设施联接以通过网络从数据存储设施读取数据和向数据存储设施写入数据。REMS系统还可以包括其中存储有玛伐凯泰的药物储存设施。该系统的中央控制器可以被编程为监控药物存储设施中的药物库存,并且进一步被编程为控制从药物存储设施分配玛伐凯泰。

[0218] 中央控制器可以通过网络控制与数据存储设施之间的数据的传送和接收。中央控制器可以被编程为通过网络向先前接受评估的特定患者输出的玛伐凯泰的第一处方第一配药授权(例如,如本文所述)。在一些实施方案中,配药授权的输出取决于评估的结果,例如,超声心动图、LVOT梯度、LVEF。中央控制器还可以被编程为输出在此期间授权患者使用玛伐凯泰的时间段,并安排对患者进行后续评估的计划,在授权为患者分配额外的玛伐凯泰之前,需要接收患者的后续测试结果。中央控制器可以被编程为根据后续测试结果采取动作,所述动作包括授权额外的处方、更改处方和输出停止处方的建议。

[0219] 参考图21,在一些实施方式中,示例性药物分配授权系统100包括远程系统140,其通过例如一个或多个网络与一个或多个用户设备10通信。远程系统140可以是单个计算机、多个计算机或者分布式系统(例如,云环境),其具有可扩展/弹性资源142,包括计算资源144(例如,数据处理硬件)和/或存储资源146(例如,内存硬件)。数据存储器148(即,远程存储设备)可以覆盖在存储资源146上,以允许一个或多个客户端(例如,用户设备10)或计算资源144可扩展地使用存储资源146。另外地或替代地,数据存储器148独立于远程系统140,并且远程系统140通过例如网络与数据存储器通信。

[0220] 远程系统140执行配药授权控制器150。配药授权控制器150获得或接收与患者14相关的医疗保健专业人员(HCP)评估记录20。HCP评估记录20包括本文所述的程序结果22或评估。在一些实施方式中,程序结果22包括超声心动图的结果。例如,超声心动图结果包括从超声心动图程序得出的左心室射血分数(LVEF)、左心室流出道(LVOT)梯度等。在一些实例中,HCP评估记录20包括风险事件(例如,一个或多个临床心力衰竭事件)和/或潜在药物间相互作用的风险。配药授权控制器150可以通过用户设备10(例如,在医生办公室、医院或其他医疗保健提供者机构)从医疗保健提供者12接收HCP评估记录20。

[0221] 配药授权控制器150还获得与患者14相关的药房评估记录30。药房评估记录30包括患者14的医学状况32(例如,心脏病、过敏症等)。另外地或替代地,药房评估记录30包括伴随使用的药物和补充剂和/或潜在的药物间相互作用。配药授权控制器150可以从药房34或代表药房34的其他实体获得或接收药房评估记录30。HCP评估记录20和/或药房评估记录

30可与任意数量的患者14的任意数量的其他记录20、30一起存储在数据存储器148中。医疗保健提供者12、药房34和任何其他实体可在记录20、30可用时自动将其上传到数据存储器148。或者,配药授权控制器150可请求记录20、30(例如,定期地或按要求),并将接收到的记录20、30存储在数据存储器148中。

[0222] 配药授权控制器150可使用HCP评估记录20确定患者14是否被授权接收授权患者14使用处方药物36的处方授权152。在一些实例中,处方药物包括肌球蛋白抑制剂,诸如玛伐凯泰。在一些实施方式中,配药授权控制器150响应于处方请求(例如来自患者14、医疗保健提供者12和/或药房34)确定患者14是否被授权接收处方药物36。在一些实例中,医疗保健提供者(例如,在药房34,诸如药剂师)确定处方授权152是否可用(例如,通过查询配药授权控制器150和/或数据存储器148)。当医疗保健提供者确定患者14具有处方授权152时,医疗保健提供者可以向配药授权控制器150提供药房评估记录30。也就是说,在一些实例中,医疗保健提供者(例如,药剂师)响应于接收或验证处方授权152而向配药授权控制器150和/或数据存储器148提供药房评估记录30。

[0223] 当患者14被授权接收处方授权152(例如,程序结果22指示患者14是处方药物36的令人满意的候选人)时,配药授权控制器150使用药房评估记录30确定药房34是否被授权向患者14分配处方药物36。例如,配药授权控制器150确定药房评估记录30是否包括令人满意的药房信息(例如,关于患者的医学状况32)、伴随药物和补充剂、和/或潜在的药物间相互作用(例如,患者14接受的不同药物之间)。

[0224] 当药房34被授权向患者14分配处方药物时,配药授权控制器150生成配药授权154并将处方授权152和/或配药授权154传送到药房34。

[0225] 如由配药授权154所授权,药房34可向患者14分配或分发处方药物36。例如,配药授权154包括患者14被授权接收的处方药物36的量和/或患者14被授权接收处方药物36的时间段(例如,规定服用处方药物36的时间和/或频率的剂量计划)。配药授权控制器150可以使用HCP评估记录20和/或药房评估记录30确定配药授权154指示处方药物36的非标准供应量(例如,大于或小于标准供应量或剂量的量和/或频率)。

[0226] 在调整向患者14分发处方药物36的量、时间段或任何其他参数之前,药房34可能需要更新的或新的配药授权154。在一些实施方案中,配药授权控制器150(例如,在经过一段时间之后)确定是否可获得与患者14相关的更新程序结果22。

[0227] 例如,配药授权控制器150确定是否可以从医疗保健提供者12或数据存储器148获得新的或更新的程序结果22(例如,患者14经历了第二次程序以获得更新的程序结果22)。当更新的程序结果22不可获得时,配药授权控制器150可拒绝更新配药授权154,从而禁止药房调整处方药物36的量或时间段(例如,拒绝任何补充)。当更新的程序结果22可获得时,配药授权控制器150可以使用更新的程序结果来更新配药授权154。例如,更新的配药授权调整患者14被授权接收的处方药物36的量和/或调整患者14被授权接收处方药物36的时间段(例如,剂量计划)。

[0228] 在一些实施方式中,当患者14没有被授权接收处方药物36和/或药房34没有被授权向患者14分配处方药物36时,配药授权控制器150生成报告。例如,当HCP评估记录20和/或药房评估记录30包括不令人满意的报告信息(例如,关于经历临床心力衰竭)时,配药授权控制器150自动生成包括或引用不令人满意的信息的报告,并将该报告传送给一个或多

个监管机构。

[0229] 图22是计算机实施方法2200的示例性操作布置的流程图,当该方法由数据处理硬件144执行时,会导致数据处理硬件144进行操作。方法2200在操作2202处包括获得与患者14相关的HCP评估记录20。HCP评估记录包括程序结果22。在操作2204处,方法2200包括使用HCP评估记录20确定患者14是否被授权接收授权使用处方药物36的处方授权152。当患者14被授权接收处方药物36时,方法2200包括在操作2206处获得与患者14相关的药房评估记录30。药房评估记录30包括患者14的医学状况32。在操作2208处,方法2200包括使用药房评估记录30确定药房34是否被授权向患者14分配处方药物36。当药房34被授权向患者14分配处方药物36时,方法2200还包括在操作2210处生成配药授权154以及在操作2212处将配药授权154传送到药房34。

[0230] 图24是计算机实施方法200的替代示例性操作布置的流程图,当该方法由数据处理硬件144执行时,会导致数据处理硬件144进行操作。方法200在操作202处包括获得与患者14相关的HCP评估记录20。HCP评估记录包括程序结果22。在操作204处,方法200包括获得与患者14相关联的药房评估记录30。药房评估记录30包括患者14的医学状况32。在操作206处,方法200包括使用HCP评估记录20确定患者14是否被授权接收授权使用处方药物36的处方授权152。当患者14被授权接收处方药物36时,方法200包括:在操作208处,使用药房评估记录30确定药房34是否被授权向患者14分配处方药物36,并且当药房34被授权向患者14分配处方药物36时,在操作210处,生成配药授权154,并且在操作212处,将分配授权154传送到药房34。

[0231] 图23是可用于实施本文件中所述的系统和方法的示例性计算设备2300的示意图。计算设备2300旨在代表各种形式的数字计算机,诸如笔记本电脑、台式机、工作站、个人数字助理、服务器、刀片服务器、大型机和其他适当的计算机。此处所示的组件、它们的连接和关系以及它们的功能意在仅是示例性的,并不意在限制本文件中描述和/或要求保护的发明的实施。

[0232] 计算设备2300包括处理器2310、存储器2320、存储设备2330、连接至存储器2320和高速扩展端口2350的高速接口/控制器2340、以及连接至低速总线2370和存储设备2330的低速接口/控制器2360。组件2310、2320、2330、2340、2350和2360中的每一个都使用各种总线相互连接,并且可以安装在公共主板上或以其他适当的方式安装。处理器2310可以处理供在计算设备2300内执行的指令,包括存储在存储器2320中或存储设备2330上的指令,以在外部输入/输出设备(诸如联接到高速接口2340的显示器2380)上显示图形用户界面(GUI)的图形信息。在其他实施方式中,可以在适当时使用多个处理器和/或多个总线,以及多个存储器和多种类型的存储器。此外,可以连接多个计算设备2300,每个设备提供必要操作的部分(例如,以服务器集群(server bank)、一组刀片服务器或多处理器系统的形式)。

[0233] 存储器2320非暂时性地存储计算设备2300内的信息。存储器2320可以是计算机可读介质、易失性存储器单元、或非易失性存储器单元。非暂时性存储器2320可以是用于暂时或永久存储程序(例如,指令序列)或数据(例如,程序状态信息)以供计算设备2300使用的物理设备。非易失性存储器的实例包括但不限于闪存和只读存储器(ROM)/可编程只读存储器(PROM)/可擦除可编程只读存储器(EPROM)/电子可擦除可编程只读存储器(EEPROM)(例如,通常用于固件,诸如启动程序)。易失性存储器的实例包括但不限于随机存取存储器

(RAM)、动态随机存取存储器(DRAM)、静态随机存取存储器(SRAM)、相变存储器(PCM)以及磁盘或磁带。

[0234] 存储设备2330能够为计算设备2300提供大容量存储。在一些实施方式中,存储设备2330是计算机可读介质。在各种不同的实施方式中,存储设备2330可以是软盘设备、硬盘设备、光盘设备、或磁带设备、闪存或其他类似的固态存储器设备、或设备阵列,包括存储区域网络或其他配置中的设备。在其他实施方式中,计算机程序产品有形地体现在信息载体中。该计算机程序产品包含指令,所述指令当执行时,进行一种或多种方法,诸如上面所描述的那些方法。信息载体是计算机或机器可读介质,诸如存储器2320、存储设备2330或处理器2310上的存储器。

[0235] 高速控制器2340管理计算设备2300的带宽密集型操作,而低速控制器2360管理较低带宽密集型操作。此类职责分配仅是示例性的。在一些实施方式中,高速控制器2340与存储器2320、显示器2380联接(例如,通过图形处理器或加速器)以及与可接受各种扩展卡(未示出)的高速扩展端口2350联接。在一些实施方式中,低速控制器2360与存储设备2330和低速扩展端口2390联接。可以包括各种通信端口(例如,USB、蓝牙、以太网、无线以太网)的低速扩展端口2390可以例如通过网络适配器与一个或多个输入/输出设备,例如键盘、指点设备、扫描仪或诸如交换机或路由器之类的网络设备联接。

[0236] 计算设备2300可以以多种不同的形式实施,如图所示。例如,它可以被实施为标准服务器2300a,或者在一组这样的服务器2300a中多次实施,被实施为笔记本电脑2300b,或者被实施为机架式服务器系统2300c的一部分。

[0237] 本文所述系统和技术的各种实施方式可在数字电子和/或光学电路、集成电路、专门设计的ASIC(专用集成电路)、计算机硬件、固件、软件和/或它们的组合中实现。这些各种实施方式可以包括在一个或多个计算机程序中的实施,这些计算机程序可以在可编程系统上执行和/或解释,该可编程系统包括至少一个可编程处理器,该可编程处理器可以是专用的或通用的,联接以从存储系统、至少一个输入设备和至少一个输出设备接收数据和指令,以及向存储系统、至少一个输入设备和至少一个输出设备传送数据和指令。

[0238] 软件应用程序(即软件资源)可以指使计算设备执行任务的计算机软件。在一些示例中,软件应用程序可能被称为“应用程序”、“app”或“程序”。示例应用程序包括但不限于系统诊断应用程序、系统管理应用程序、系统维护应用程序、文字处理应用程序、电子表格应用程序、消息传递应用程序、媒体流应用程序、社交网络应用程序和游戏应用程序。

[0239] 这些计算机程序(也称为程序、软件、软件应用程序或代码)包括可编程处理器的机器指令,并且可以用高级过程和/或面向对象的编程语言和/或汇编/机器语言来实施。如本文所用,术语“机器可读介质”和“计算机可读介质”是指用于向可编程处理器提供机器指令和/或数据的任何计算机程序产品、非瞬时计算机可读介质、装置和/或设备(例如磁盘、光盘、存储器、可编程逻辑设备(PLD)),包括将机器指令作为机器可读信号接收的机器可读介质。术语“机器可读信号”是指用于向可编程处理器提供机器指令和/或数据的任何信号。

[0240] 本说明书中描述的过程和逻辑流程可以由一个或多个可编程处理器(也称为数据处理硬件)执行,通过操作输入数据并生成输出来执行一个或多个计算机程序来执行功能。这些过程和逻辑流程也可以由专用逻辑电路(例如FPGA(现场可编程门阵列)或ASIC(专用集成电路))执行。适合于执行计算机程序的处理器包括例如通用和专用微处理器,以及任

何类型的数字计算机的一个或多个处理器。通常,处理器将从只读存储器或随机存取存储器或两者接收指令和数据。计算机的基本元件是一个用于执行指令的处理器和一个或多个用于存储指令和数据的存储设备。通常,计算机还将包括或可操作地联接以从一个或多个用于存储数据的大容量存储设备(例如磁盘、磁光盘或光盘)接收数据或向其传输数据,或两者兼而有之。然而,计算机不需要有这样的设备。适用于存储计算机程序指令和数据的计算机可读介质包括所有形式的非易失性存储器、介质和存储器设备,包括例如半导体存储器设备,例如EPROM、EEPROM和闪存设备;磁盘,例如内置硬盘或可移动磁盘;磁光盘;以及CD ROM和DVD-ROM磁盘。处理器和存储器可以由专用逻辑电路补充,或并入专用逻辑电路中。

[0241] 为了提供与用户的互动,可在计算机上实施本公开的一个或多个方面,所述计算机具有用于向用户显示信息的显示设备,例如CRT(阴极射线管)、LCD(液晶显示器)监控器或触摸屏,以及任选地键盘和指点设备,例如鼠标或轨迹球,用户可通过其向计算机提供输入。其他类型的设备也可用来提供与用户的互动;例如,提供给用户的反馈可以是任何形式的感官反馈,例如视觉反馈、听觉反馈或触觉反馈;且来自用户的输入可以任何形式被接收,包括声音、语音或触觉输入。此外,计算机可通过将文档发送到用户使用的设备以及从所述设备接收文档而与用户互动;例如,通过响应于从网页浏览器接收的请求而将网页发送到用户客户端设备的网页浏览器。

[0242] 下面描述本发明的进一步方面和实施方案。

[0243] 在一个方面,本文描述了使用肌球蛋白抑制剂治疗有需要的患者的方法,其包括:

[0244] 向所述患者施用开始剂量的肌球蛋白抑制剂持续第一治疗期;

[0245] 当在所述第一治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的左心室流出道阻塞的第一测量值低于阈值时,在第二治疗期期间向所述患者施用第一减少剂量的所述肌球蛋白抑制剂,其中所述第一减少剂量小于所述开始剂量;并且

[0246] 当在所述第二治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的左心室流出道阻塞的第二测量值低于阈值时,在第三治疗期期间向所述患者施用第二减少剂量的所述肌球蛋白抑制剂,其中所述第二减少剂量小于紧接在所述第二减少剂量之前施用的所述肌球蛋白抑制剂的剂量。

[0247] 在一些实施方案中,该方法进一步包括:

[0248] 获得在所述第一治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的左心室流出道阻塞的第一测量值;并且

[0249] 获得在所述第二治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的左心室流出道阻塞的第二测量值。

[0250] 在一些实施方案中,第二治疗期紧接着第一治疗期。

[0251] 在一些实施方案中,第三治疗期紧接着第二治疗期。

[0252] 在一些实施方案中,直到第三治疗期之后才增加向患者施用的肌球蛋白抑制剂的剂量。

[0253] 在一些实施方案中,使用超声心动描记术取得第一测量值和第二测量值。

[0254] 在一些实施方案中,左心室流出道阻塞的第一测量值是瓦尔萨尔瓦LVOT梯度的测量值。

[0255] 在一些实施方案中,左心室流出道阻塞的第二测量值是瓦尔萨尔瓦LVOT梯度的测

量值。

[0256] 在一些实施方案中,阈值为20mmHg的瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

[0257] 在一些实施方案中,与继续以开始剂量施用肌球蛋白抑制剂相比,患者的不良事件风险降低。

[0258] 在一些实施方案中,第一治疗期为约4周。

[0259] 在一些实施方案中,第二治疗期为约4周。

[0260] 在一些实施方案中,第一、第二和第三治疗期各自为约4周。

[0261] 在一些实施方案中,患者罹患有症状的阻塞性肥厚型心肌病。

[0262] 在一些实施方案中,患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级阻塞性肥厚型心肌病。

[0263] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581、阿夫凯泰及其药学上可接受的盐。

[0264] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接受的盐。

[0265] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

[0266] 在一些实施方案中,开始剂量为每天约5mg的玛伐凯泰。

[0267] 在一些实施方案中,第一减少剂量小于每天约5mg的玛伐凯泰。

[0268] 在一些实施方案中,第一减少剂量选自由以下组成的组:每天约2.5mg的玛伐凯泰、每天约1mg的玛伐凯泰或每天0mg的玛伐凯泰。

[0269] 在一些实施方案中,第二减少剂量为每天约1mg的玛伐凯泰或每天0mg的玛伐凯泰。

[0270] 在一些实施方案中,第一减少剂量为每天约2.5mg的玛伐凯泰,并且第二减少剂量为每天0mg的玛伐凯泰。

[0271] 在一些实施方案中,在第一治疗期和第二治疗期结束时或接近结束时患者的左心室射血分数大于或等于约50%。

[0272] 本文公开的另一个方面是治疗有需要的患者的有症状的阻塞性肥厚型心肌病的方法,其包括:

[0273] 向所述患者施用开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰持续第一治疗期,其中所述第一治疗期为约4周;

[0274] 当在所述第一治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的瓦尔萨尔瓦左心室流出道(LVOT)梯度低于20mmHg时,向所述患者施用每天2.5mg的玛伐凯泰持续第二治疗期,其中所述第二治疗期为约4周;并且

[0275] 当在所述第二治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的瓦尔萨尔瓦左心室流出道(LVOT)梯度低于20mmHg时,向所述患者施用每天0mg的玛伐凯泰持续第三治疗期,其中所述第三治疗期为约4周。

[0276] 在一些实施方案中,第二治疗期紧接着第一治疗期。

[0277] 在一些实施方案中,第三治疗期紧接着第二治疗期。

[0278] 在一些实施方案中,该方法进一步包括当在第三治疗期结束时或接近结束时取得的患者的左心室射血分数的测量值大于或等于约50%时,向患者施用每天2.5mg的玛伐凯泰持续第四治疗期,其中第四治疗期为约4周

[0279] 在一些实施方案中,第四治疗期紧接着第三治疗期。

[0280] 在一些实施方案中,患者的LVEF大于或等于约50%。

[0281] 本文描述的另一个方面是使用肌球蛋白抑制剂治疗有需要的患者的方法,该方法包括以下步骤:

[0282] (a)在第一治疗期期间施用开始剂量的肌球蛋白抑制剂;

[0283] (b)评估所述患者的左心室流出道阻塞以获得第一评估结果并确定所述第一评估结果是否低于第一阈值;

[0284] (c)当所述第一评估结果低于第一阈值时,在第二治疗期期间施用第二剂量,其中所述第二剂量小于所述开始剂量;

[0285] (d)评估所述患者的左心室流出道阻塞以获得第二评估结果并确定所述第二评估结果是否低于第二阈值;以及

[0286] (e)当所述第二评估结果低于第二阈值时,在第三治疗期期间施用第三剂量,其中所述第三剂量小于所述第二剂量。

[0287] 在一些实施方案中,该方法进一步包括以下步骤:

[0288] (f)在所述第三治疗期结束时或接近结束时,评估所述患者的左心室流出道阻塞以获得第三评估结果并确定所述第三评估结果是否大于或等于第三阈值,并评估所述患者的左心室射血分数(LVEF);以及

[0289] (g)当所述第三评估结果大于或等于第三阈值,且所述患者的所述LVEF大于或等于LVEF阈值时,在第四治疗期期间施用第四剂量,其中所述第四剂量大于所述第三剂量。

[0290] 在一些实施方案中,该方法进一步包括以下步骤:

[0291] (f)在所述第三治疗期结束时或接近结束时,评估所述患者的所述左心室射血分数(LVEF);以及

[0292] (g)当所述患者的LVEF大于或等于安全阈值时,在第四治疗期期间施用第四剂量,其中所述第四剂量大于所述第三剂量。

[0293] 在一些实施方案中,该方法进一步包括以下步骤:

[0294] (h)在所述第四治疗期结束时或接近结束时,评估所述患者的左心室流出道阻塞以获得第四评估结果并确定所述第四评估结果是否大于或等于所述第四阈值,并评估所述患者的所述左心室射血分数(LVEF);以及

[0295] (i)当所述第四评估结果大于或等于所述第四阈值,且所述患者的所述LVEF大于或等于LVEF阈值时,在第五治疗期期间施用所述第五剂量,其中所述第五剂量大于所述第四剂量。

[0296] 在一些实施方案中,第一次评估和第二次评估通过非侵入性技术进行。

[0297] 在一些实施方案中,第三次评估通过非侵入性技术进行。

[0298] 在一些实施方案中,非侵入性技术包括超声心动描记术。

[0299] 在一些实施方案中,非侵入性技术包括心脏成像技术。

[0300] 在一些实施方案中,非侵入性技术包括使用瓦尔萨尔瓦动作测量LVOT梯度。

[0301] 在一些实施方案中,第一评估结果是第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度,并且第二评估结果是第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

[0302] 在一些实施方案中,第一阈值和第二阈值各自为瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

[0303] 在一些实施方案中,第一阈值和第二阈值各自为20mmHg的瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

[0304] 在一些实施方案中,该方法减轻了不良事件的风险。

[0305] 在一些实施方案中,不良事件是收缩功能障碍。

[0306] 在一些实施方案中,不良事件是心力衰竭。

[0307] 在一些实施方案中,与继续以开始剂量施用肌球蛋白抑制剂相比,患者的不良事件风险降低。

[0308] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581和阿夫凯泰及其药学上可接受的盐。

[0309] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接受的盐。

[0310] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

[0311] 在一些实施方案中,开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰。

[0312] 在一些实施方案中,第二剂量为每天小于5mg的玛伐凯泰。

[0313] 在一些实施方案中,第二剂量为每天2.5mg的玛伐凯泰。

[0314] 在一些实施方案中,第三剂量为每天小于2.5mg的玛伐凯泰。

[0315] 在一些实施方案中,第三减少剂量为每天0mg的玛伐凯泰或每天1mg的玛伐凯泰。

[0316] 在一些实施方案中,患者罹患阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)。

[0317] 在一些实施方案中,患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级oHCM。

[0318] 在一些实施方案中,在第三治疗期期间施用0mg的剂量。

[0319] 在一些实施方案中,直到第三治疗期之后才增加向患者施用的肌球蛋白抑制剂的剂量。

[0320] 在一些实施方案中,LVEF阈值为55%。

[0321] 在一些实施方案中,安全阈值为50%。

[0322] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在第一治疗期结束时或接近结束时以及在第二治疗期结束时或接近结束时评估患者的左心室射血分数(LVEF)。

[0323] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在第一治疗期或第二治疗期结束时或接近结束时的LVEF评估小于50%时暂时停止治疗。

[0324] 在一些实施方案中,第一治疗期为约四周并且第二治疗期为约四周。

[0325] 在一些实施方案中,第一治疗期为约四周,第二治疗期为约四周,并且第三治疗期为约四周。

[0326] 本文公开的又一方面是一种使用玛伐凯泰治疗有需要的患者的方法,该方法包括以下步骤:

[0327] (a)在第一治疗期间期间,向所述患者施用每天5mg的玛伐凯泰;

[0328] (b)使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;

[0329] (c)当所述第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度低于20mmHg时,在第二治疗期期间每天向所述患者施用每天2.5mg的玛伐凯泰;

[0330] (d)使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;以及

[0331] (e)当所述第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度低于20mmHg时,每天向所述患者施用0mg或

1mg的玛伐凯泰持续第三治疗期。

[0332] 在一些实施方案中,该方法进一步包括以下步骤:

[0333] (f)在所述第三治疗期结束时或接近结束时,使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度并评估所述患者的所述左心室射血分数(LVEF);以及

[0334] (g)当所述患者的所述第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于30mmHg且所述LVEF大于或等于55%时,每天向所述患者施用2.5mg的玛伐凯泰持续第四治疗期。

[0335] 在一些实施方案中,该方法进一步包括以下步骤:

[0336] (f)在所述第三治疗期结束时或接近结束时,评估所述患者的所述左心室射血分数(LVEF);以及

[0337] (g)当患者的LVEF大于或等于50%时,每天向患者施用2.5mg的玛伐凯泰持续第四治疗期。

[0338] 在一些实施方案中,该方法进一步包括以下步骤:

[0339] (h)在所述第四治疗期结束时或接近结束时,使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第四瓦尔萨尔瓦LVOT梯度并评估所述患者的所述左心室射血分数(LVEF);以及

[0340] (i)当所述患者的所述第四瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于30mmHg且LVEF大于或等于55%时,每天向所述患者施用5mg的玛伐凯泰持续第五治疗期。

[0341] 本文公开的另一个方面是向患者施用玛伐凯泰的方法,其中患者罹患oHCM,该方法包括以下步骤:

[0342] (a)向所述患者施用开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰持续第一治疗期;

[0343] (b)使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;

[0344] (c)当所述第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于20mmHg时,向所述患者施用每天2.5mg的玛伐凯泰持续第二治疗期;

[0345] (d)使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;

[0346] (e)当所述第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于20mmHg时,向所述患者施用每天0mg的玛伐凯泰持续第三治疗期;

[0347] (f)评估所述患者以确定第一左心室射血分数(LVEF);以及

[0348] (g)当所述第一LVEF大于或等于50%时,向所述患者施用每天2.5mg的玛伐凯泰持续第四治疗期。

[0349] 在一些实施方案中,该方法进一步包括以下步骤:

[0350] (h)使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度,并评估所述患者以确定第二左心室射血分数(LVEF);以及

[0351] (i)当所述第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于30mmHg且所述第二LVEF大于或等于55%时,向所述患者施用每天5mg的玛伐凯泰持续第五治疗期。

[0352] 在一些实施方案中,与继续以开始剂量施用肌球蛋白抑制剂相比,患者的收缩功能障碍和/或心力衰竭的风险降低。

[0353] 在一些实施方案中,第一治疗期为约四周并且第二治疗期为约四周。

[0354] 在一些实施方案中,第三治疗期为约四周。

[0355] 在一些实施方案中,第四治疗期为约十二周。

[0356] 在一些实施方案中,患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级oHCM。

[0357] 本文公开的另一个方面是向患者施用玛伐凯泰的方法,其中患者罹患oHCM,该方法包括以下步骤:

[0358] 向所述患者施用开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰持续第一治疗期;

[0359] 使用瓦尔萨尔瓦动作评估所述患者的LVOT梯度以确定第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;

[0360] 在第二治疗期期间施用第二剂量的玛伐凯泰,其中如果所述第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于20mmHg,则所述第二剂量为每天2.5mg,并且其中如果所述第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于20mmHg,则所述第二剂量为每天5mg;

[0361] 使用瓦尔萨尔瓦动作评估患者的LVOT梯度以确定第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;

[0362] 在第三治疗期期间施用第三剂量的玛伐凯泰,其中如果所述第二瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于20mmHg,则所述第三剂量小于所述第二剂量,且所述第三剂量为每天2.5mg、1mg或0mg;并且其中如果所述第一瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于20mmHg,则所述第三剂量与所述第二剂量相同,且所述第三剂量为每天5mg或2.5mg。

[0363] 在一些实施方案中,患者在第三治疗期期间接受每天0mg的第三剂量;该方法进一步包括以下步骤:

[0364] 评估患者以确定第一左心室射血分数(LVEF);以及

[0365] 在第四治疗期期间施用第四剂量的玛伐凯泰,其中如果第一LVEF大于或等于50%,则第四剂量为每天2.5mg,并且其中如果第一LVEF小于50%,则第四剂量为每天0mg。

[0366] 在一些实施方案中,患者在第三治疗期期间接受每天1mg、每天2.5mg或每天5mg的第三剂量;该方法进一步包括以下步骤:

[0367] 使用瓦尔萨尔瓦动作评估患者的LVOT梯度以确定第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度,并评估患者以确定第一左心室射血分数(LVEF);以及

[0368] 在第四治疗期期间施用第四剂量的玛伐凯泰,其中如果第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度大于或等于30mmHg且第一LVEF大于或等于55%,则第四剂量大于第三剂量且第四剂量为每天2.5mg、5mg或10mg,并且其中如果第三瓦尔萨尔瓦LVOT梯度小于30mmHg或第一LVEF小于55%,则第四剂量与第三剂量相同且第四剂量为每天1mg、2.5mg或5mg。

[0369] 在一些实施方案中,与继续以开始剂量施用玛伐凯泰相比,患者的收缩功能障碍和/或心力衰竭的风险降低。

[0370] 在一些实施方案中,第一治疗期为约四周并且第二治疗期为约四周。

[0371] 在一些实施方案中,第三治疗期为约四周。

[0372] 在一些实施方案中,第四治疗期为约十二周。

[0373] 在一些实施方案中,患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级oHCM。

[0374] 本文公开的另一方面是一种使用肌球蛋白抑制剂治疗有需要的患者的方法,其包括:

[0375] 向所述患者施用开始剂量的肌球蛋白抑制剂持续第一治疗期;

[0376] 向所述患者施用第二剂量的肌球蛋白抑制剂持续第二治疗期,其中:

[0377] 如果在所述第一治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的LVOT梯度低于阈值,则所述第二剂量小于所述开始剂量,并且

[0378] 如果在所述第一治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的LVOT梯度大于或等于所述阈值,则所述第二剂量与所述开始剂量相同;并且

[0379] 向所述患者施用第三剂量的所述肌球蛋白抑制剂持续第三治疗期,其中:

[0380] 如果在所述第二治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的LVOT梯度低于所述阈值,则所述第三剂量小于所述第二剂量,并且

[0381] 如果在所述第二治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的LVOT梯度大于或等于所述阈值,则所述第三剂量与所述第二剂量相同。

[0382] 在一些实施方案中,第二治疗期紧接着第三治疗期。

[0383] 在一些实施方案中,第三治疗期紧接着第二治疗期。

[0384] 在一些实施方案中,该方法进一步包括向患者施用第四剂量的肌球蛋白抑制剂持续第四治疗期,其中:

[0385] 如果所述第三剂量小于所述第二剂量,且所述第二剂量小于所述开始剂量,且在所述第三治疗期结束时或接近结束时取得的所述患者的左心室射血分数的测量值大于或等于约50%,则所述第四剂量与之前施用的最低剂量和所述第四治疗期相同,并且

[0386] 如果所述第三剂量等于所述第二剂量且/或所述第二剂量等于所述开始剂量,则所述第四治疗期比所述第三治疗期长。

[0387] 在一些实施方案中,第四治疗期紧接着第三治疗期。

[0388] 在一些实施方案中,第一治疗期、第二治疗期和第三治疗期为约四周。

[0389] 在一些实施方案中,阈值为20mmHg。

[0390] 在一些实施方案中,当第三剂量小于第二剂量,且第二剂量小于开始剂量,且在第三治疗期结束时或接近结束时取得的患者的LVEF的测量值大于或等于约50%时,第四治疗期为约4周。

[0391] 在一些实施方案中,当第三剂量等于第二剂量和/或第二剂量等于开始剂量时,第四治疗期为约12周。

[0392] 在一些实施方案中,患者的LVEF大于或等于约50%。

[0393] 在一些实施方案中,LVOT梯度是瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

[0394] 在一些实施方案中,与继续以开始剂量施用肌球蛋白抑制剂相比,患者的不良事件风险降低。

[0395] 在一些实施方案中,第一、第二和第三治疗期各自为约4周。

[0396] 在一些实施方案中,患者罹患有症状的阻塞性肥厚型心肌病。

[0397] 在一些实施方案中,患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级阻塞性肥厚型心肌病。

[0398] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581、阿夫凯泰及其药学上可接受的盐。

[0399] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接受的盐。

[0400] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

[0401] 在一些实施方案中,开始剂量为每天约5mg的玛伐凯泰。

[0402] 在一些实施方案中,第二剂量为每天小于约5mg的玛伐凯泰。

[0403] 在一些实施方案中,第三剂量为每天小于约2.5mg的玛伐凯泰。

[0404] 在一些实施方案中,第二剂量选自由以下组成的组:每天约2.5mg的玛伐凯泰、每天约1mg的玛伐凯泰或每天0mg的玛伐凯泰。

[0405] 在一些实施方案中,第三剂量为每天约1mg的玛伐凯泰或每天0mg的玛伐凯泰。

[0406] 在一些实施方案中,第二剂量为每天约2.5mg的玛伐凯泰,并且第三剂量为每天0mg的玛伐凯泰。

[0407] 在一些实施方案中,第四剂量选自由以下组成的组:每天2.5mg、5mg和10mg的玛伐凯泰。

[0408] 本文还公开了一种使用肌球蛋白抑制剂治疗有需要的患者的方法,该方法包括:

[0409] 在起始阶段开始时每天至少一次施用开始剂量的肌球蛋白抑制剂;并且

[0410] 在起始阶段期间对所述患者的左心室流出道阻塞进行一次或多次评估,以获得一个或多个评估结果;以及

[0411] 根据所述一个或多个评估结果停止施用所述肌球蛋白抑制剂。

[0412] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在停止之后恢复肌球蛋白抑制剂的施用。

[0413] 在一些实施方案中,在评估患者的LVEF之后恢复施用,其中当LVEF大于或等于安全阈值时恢复施用。

[0414] 在一些实施方案中,一次或多次评估通过非侵入性技术进行。

[0415] 在一些实施方案中,非侵入性技术包括超声心动描记术。

[0416] 在一些实施方案中,非侵入性技术包括心脏成像技术。

[0417] 在一些实施方案中,非侵入性技术包括使用瓦尔萨尔瓦动作测量LVOT梯度,并且一个或多个评估结果是一个或多个瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

[0418] 在一些实施方案中,该方法包括当瓦尔萨尔瓦LVOT梯度低于20mmHg时停止肌球蛋白抑制剂的施用。

[0419] 在一些实施方案中,该方法包括在起始阶段期间通过非侵入性技术对患者的左心室流出道阻塞进行两次或更多次的评估,以获得两个或更多个评估结果。

[0420] 在一些实施方案中,非侵入性技术包括使用瓦尔萨尔瓦动作测量LVOT梯度,并且两个或更多个评估结果是两个或更多个瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

[0421] 在一些实施方案中,该方法包括当两个或更多个瓦尔萨尔瓦LVOT梯度中的至少两个低于20mmHg时停止肌球蛋白抑制剂的施用。

[0422] 在一些实施方案中,该方法减轻了患者不良事件的风险。

[0423] 在一些实施方案中,不良事件是收缩功能障碍。

[0424] 在一些实施方案中,不良事件是心力衰竭。

[0425] 在一些实施方案中,与继续施用肌球蛋白抑制剂相比,患者的不良事件风险降低。

[0426] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581和阿夫凯泰,任选地以其药学上可接受的盐的形式。

[0427] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接受的盐。

[0428] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

[0429] 在一些实施方案中,开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰。

[0430] 在一些实施方案中,患者罹患oHCM。

[0431] 在一些实施方案中,起始阶段的持续时间为约4周至约6个月。

[0432] 在一些实施方案中,起始阶段的持续时间为约8周至约16周。

[0433] 在一些实施方案中,安全阈值为50%。

[0434] 本文还公开了使用玛伐凯泰治疗有需要的患者的方法,其包括以下步骤:

[0435] (a)在起始阶段开始时,向所述患者施用开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰;并且

[0436] (b)在所述起始阶段期间的单独时间使用瓦尔萨尔瓦动作对所述患者的LVOT梯度进行两次或更多次评估,以获得两个或更多个瓦尔萨尔瓦LVOT梯度;并且

[0437] (c)当所述两个或更多个瓦尔萨尔瓦LVOT梯度中的每个均低于20mmHg时,停止施用玛伐凯泰。

[0438] 本文公开的另一个方面是使用肌球蛋白抑制剂治疗有需要的患者的方法,该方法包括:

[0439] 向所述患者施用开始剂量的所述肌球蛋白抑制剂;

[0440] 在两个或更多个单独治疗期结束时或接近结束时评估所述患者的左心室流出道阻塞,以获得两个或更多个评估结果;以及

[0441] 根据所述两个或更多个评估结果,施用第一减少剂量并随后施用第二减少剂量,其中所述评估结果低于阈值,其中所述第一减少剂量小于所述开始剂量,并且所述第二减少剂量小于所述第一减少剂量。

[0442] 在一些实施方案中,直到在两个或更多个单独的治疗期结束时或接近结束时完成两个或更多个评估结果,才增加向患者施用的肌球蛋白抑制剂的剂量。

[0443] 在一些实施方案中,两次或更多次评估通过非侵入性技术进行。

[0444] 在一些实施方案中,非侵入性技术包括超声心动描记术。

[0445] 在一些实施方案中,非侵入性技术包括心脏成像技术。

[0446] 在一些实施方案中,非侵入性技术包括使用瓦尔萨尔瓦动作测量LVOT梯度。

[0447] 在一些实施方案中,评估结果是瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

[0448] 在一些实施方案中,阈值为瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

[0449] 在一些实施方案中,阈值为20mmHg的瓦尔萨尔瓦LVOT梯度。

[0450] 在一些实施方案中,该方法减轻了不良事件的风险。

[0451] 在一些实施方案中,不良事件是收缩功能障碍。

[0452] 在一些实施方案中,不良事件是心力衰竭。

[0453] 在一些实施方案中,与继续以开始剂量施用肌球蛋白抑制剂相比,患者的不良事件风险降低。

[0454] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581、阿夫凯泰及其药学上可接受的盐。

[0455] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接受的盐。

[0456] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

[0457] 在一些实施方案中,开始剂量为每天5mg的玛伐凯泰。

[0458] 在一些实施方案中,第一减少剂量为每天小于5mg。

[0459] 在一些实施方案中,第二减少剂量为每天小于2.5mg。

[0460] 在一些实施方案中,第一减少剂量为每天2.5mg的玛伐凯泰。

[0461] 在一些实施方案中,第二减少剂量为每天1mg或每天0mg的玛伐凯泰。

[0462] 在一些实施方案中,患者罹患阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)。

[0463] 在一些实施方案中,患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级oHCM。

[0464] 在一些实施方案中,两个或更多个单独的治疗期包括第一治疗期和第二治疗期,并且其中两个或更多个评估结果包括在第一治疗期结束时或接近结束时的第一评估结果以及在第二治疗期结束时或接近结束时的第二评估结果。

[0465] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在第二次评估之后,施用肌球蛋白抑制剂持续第三治疗期。

[0466] 在一些实施方案中,直到第三治疗期之后才增加向患者施用的肌球蛋白抑制剂的剂量。

[0467] 在一些实施方案中,第一治疗期为约四周并且第二治疗期为约四周。

[0468] 在一些实施方案中,第三治疗期为约四周。

[0469] 在一些实施方案中,该方法包括在两个或更多个单独的治疗期结束时或接近结束时评估患者的左心室射血分数(LVEF)。

[0470] 本文公开的另一方面是减轻因向患者施用肌球蛋白抑制剂而导致射血分数降低的心力衰竭风险的方法,该方法包括以下步骤:

[0471] 向所述患者施用肌球蛋白抑制剂;

[0472] 当所述患者的LVEF小于50%时暂时停止施用所述肌球蛋白抑制剂;

[0473] 当所述患者的LVEF大于或等于50%时,恢复向所述患者施用所述肌球蛋白抑制剂;并且

[0474] 当恢复施用后所述患者的LVEF小于50%时,永久停止施用所述肌球蛋白抑制剂。

[0475] 在一些实施方案中,LVEF由非侵入性技术确定。

[0476] 在一些实施方案中,非侵入性技术是超声心动描记术。

[0477] 在一些实施方案中,非侵入性技术包括心脏成像技术。

[0478] 在一些实施方案中,恢复施用包括施用患者在暂时停止之前接受的相同剂量。

[0479] 在一些实施方案中,恢复施用包括施用比患者在暂时停止之前接受的剂量低的剂量。

[0480] 在一些实施方案中,恢复施用包括向患者施用最小剂量的肌球蛋白抑制剂,其中最小剂量是政府监管机构批准向患者施用的肌球蛋白抑制剂的最低剂量。

[0481] 在一些实施方案中,政府监管机构是美国、欧盟、瑞士、日本、中国、韩国、加拿大、墨西哥、澳大利亚、新西兰、巴西、俄罗斯、乌克兰、格鲁吉亚、越南、新加坡、马来西亚、菲律宾、印度、印度尼西亚、以色列、南非、哥伦比亚、哥斯达黎加、多米尼加共和国、厄瓜多尔、危地马拉、萨尔瓦多、洪都拉斯、埃及、叙利亚、阿尔及利亚、肯尼亚、摩洛哥或尼日利亚的机构。

[0482] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581和阿夫凯泰及其药学上可接受的盐。

[0483] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接受的盐。

[0484] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

[0485] 171.在一些实施方案中,患者罹患阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)。

[0486] 在一些实施方案中,患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级oHCM。

[0487] 本文还公开了减轻因向患者施用玛伐凯泰而导致射血分数降低的心力衰竭风险的方法,该方法包括以下步骤:

[0488] 以每天2.5mg的剂量向所述患者施用玛伐凯泰;

[0489] 当所述患者的LVEF小于50%时,暂时停止施用玛伐凯泰;

[0490] 当所述患者的LVEF大于或等于50%时,恢复以每天2.5mg的剂量向所述患者施用玛伐凯泰;并且

[0491] 当恢复施用后所述患者的LVEF小于50%时,永久停止施用玛伐凯泰。

[0492] 本文还公开了治疗有需要的患者的阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的玛伐凯泰,其中患者未接受强或中等CYP2C19诱导剂或强或中等CYP3A4诱导剂的伴随施用。

[0493] 本文还公开了治疗有需要的患者的阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)的方法,其中患者正在用强或中等CYP2C19诱导剂或强或中等CYP3A4诱导剂进行治疗,该方法包括:

[0494] 停止向所述患者施用所述强或中等CYP2C19诱导剂或者强或中等CYP3A4诱导剂;并且

[0495] 向所述患者施用治疗有效量的玛伐凯泰,从而避免将玛伐凯泰与强或中等CYP2C19诱导剂或强或中等CYP3A4诱导剂组合使用。

[0496] 本文公开的另一个方面是向在接受肌球蛋白抑制剂疗法的同时起始使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的伴随疗法的患者施用肌球蛋白抑制剂的方法,该方法包括:

[0497] 在起始使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的伴随疗法之前的第一治疗期期间,施用第一日剂量的所述肌球蛋白抑制剂;

[0498] 在第二治疗期期间施用第二日剂量的所述肌球蛋白抑制剂,所述第二日剂量小于所述第一日剂量,其中所述患者在所述第二治疗期期间接受使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的伴随疗法。

[0499] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在第二治疗期期间评估患者的LVEF,并且如果LVEF低于安全阈值则暂时停止施用肌球蛋白抑制剂。

[0500] 在一些实施方案中,安全阈值为50%。

[0501] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在停止施用后评估患者的LVEF和LVOT梯度,并且当LVOT梯度大于或等于阈值并且LVEF大于或等于LVEF阈值时恢复施用第一日剂量。

[0502] 在一些实施方案中,阈值为30mmHg并且LVEF阈值为55%。

[0503] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂选自由以下组成的组:组(I)的化合物、组(II)的化合物、组(III)的化合物、玛伐凯泰、MYK-581和阿夫凯泰及其药学上可接受的盐。

[0504] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰或其药学上可接受的盐。

[0505] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

[0506] 在一些实施方案中,第一日剂量为5mg、10mg或15mg的玛伐凯泰,并且第二日剂量

为2.5mg、5mg或10mg的玛伐凯泰。

[0507] 在一些实施方案中,弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂选自由以下组成的组:西咪替丁、环丙沙星、地尔硫卓、非氨酯、剂量为20mg每天一次的奥美拉唑、异烟肼、氟康唑和维拉帕米。

[0508] 在一些实施方案中,患者罹患阻塞性肥厚型心肌病(oHCM)。

[0509] 在一些实施方案中,患者罹患有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级oHCM。

[0510] 在一些实施方案中,在第二治疗期期间评估患者的LVEF包括在开始伴随疗法后约四周评估患者的LVEF。

[0511] 在一些实施方案中,第二治疗期为至少12周,并且其中在第二治疗期的至少前12周期间第二日剂量不增加至更高剂量。

[0512] 本文公开的另一方面是治疗正在施用第一日剂量的玛伐凯泰的患者的HCM的方法,其中所述患者然后需要除玛伐凯泰外同时使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂进行治疗,所述方法包括:

[0513] 除了施用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂外,还向患者施用第二日剂量的玛伐凯泰,所述第二日剂量小于第一日剂量。

[0514] 在一些实施方案中,第一个日剂量为每天5mg、10mg或15mg,并且第二日剂量为每天2.5mg、5mg或10mg。

[0515] 本文公开的另一方面是对正在施用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的患者起始玛伐凯泰的伴随施用的方法,其中患者需要玛伐凯泰和弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的伴随施用,并且其中患者正在接受弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的稳定疗法,该方法包括:

[0516] 向所述患者伴随施用日剂量为每天5mg的玛伐凯泰和所述弱CYP2C19抑制剂或所述中等CYP3A4抑制剂的稳定疗法。

[0517] 本文公开的另一方面是向在接受肌球蛋白抑制剂疗法的同时起始或增加使用负性肌力药物的伴随疗法的剂量的患者施用肌球蛋白抑制剂的方法,该方法包括:

[0518] (a)在第一治疗期期间施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂;

[0519] (b)在第二治疗期期间继续施用所述肌球蛋白抑制剂,其中在所述第二治疗期期间所述患者起始或增加使用负性肌力药物的伴随疗法的剂量;并且

[0520] (c)在所述第二治疗期期间提供LVEF的超声心动图监测。

[0521] 在一些实施方案中,提供LVEF的超声心动图监测,直到达到稳定的剂量和临床反应。

[0522] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在第二治疗期期间提供密切的医学监督。

[0523] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是玛伐凯泰。

[0524] 本文公开的另一个方面是计算机实施的方法,当由数据处理硬件执行时,所述方法使得数据处理硬件进行包括以下的操作:

[0525] 获得与患者相关的医疗保健专业人员(HCP)评估记录,所述HCP评估记录包括程序结果;

[0526] 使用所述HCP评估记录确定所述患者是否被授权接收授权使用处方药物的处方授权;以及

[0527] 当所述患者被授权接收所述处方药物时：

[0528] 获得与所述患者相关的药房评估记录，所述药房评估记录包括所述患者的医学状况；

[0529] 使用所述药房评估记录确定药房是否被授权将所述处方药物分配给所述患者；以及

[0530] 当所述药房被授权将所述处方药物分配给所述患者时：

[0531] 生成配药授权；以及

[0532] 将所述配药授权传送到所述药房。

[0533] 在一些实施方案中，程序结果包括超声心动图结果。

[0534] 在一些实施方案中，HCP评估记录和药房评估记录中的至少一个包括潜在的药物间相互作用。

[0535] 在一些实施方案中，获得HCP评估记录包括从远离数据处理硬件的数据库检索HCP评估记录。

[0536] 在一些实施方案中，确定患者是否被授权接收处方授权是响应于接收处方请求。

[0537] 在一些实施方案中，配药授权包括：

[0538] 所述患者被授权接收的所述处方药物的量；以及

[0539] 所述患者被授权接收所述处方药物的时间段。

[0540] 在一些实施方案中，操作进一步包括，在经过所述时间段之后：

[0541] 确定与所述患者相关的更新的程序结果是否可用；

[0542] 当所述更新的程序结果可用时，使用所述更新的程序结果更新所述配药授权；以及

[0543] 当所述更新的程序结果不可用时，拒绝更新所述配药授权。

[0544] 在一些实施方案中，更新配药授权包括以下中的至少一项：

[0545] 调整所述患者被授权接收的所述处方药物的量；以及

[0546] 调整所述患者被授权接收所述处方药物的所述时间段。

[0547] 在一些实施方案中，操作进一步包括，当患者没有被授权接收处方药物或当药房没有被授权将处方药物分配给患者时，为监管机构生成报告。

[0548] 在一些实施方案中，处方药物包括玛伐凯泰。

[0549] 本文还公开了一种系统，其包括：

[0550] 数据处理硬件；以及

[0551] 与数据处理硬件通信的存储器硬件，存储器硬件存储指令，该指令当在数据处理硬件上执行时使得数据处理硬件进行上述操作。

[0552] 本文还公开了减轻正在被施用肌球蛋白抑制剂的患者的因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险的方法，其包括：

[0553] 提供数据存储设施，所述数据存储设施包括包含患者HCP评估记录和患者药房评估记录的数据库，其中，每个患者HCP评估记录包括关于所述患者的超声心动图日期、根据所述超声心动图确定的LVEF、根据所述超声心动图确定的VLVOT、临床心力衰竭事件的经历以及潜在药物间相互作用的风险的信息，并且其中，每个患者药房评估记录包括关于所述患者的医学状况、伴随药物和补充剂以及潜在药物间相互作用的信息；

[0554] 提供具有与通信网络联接的一个或多个处理器的中央控制器,所述中央控制器与所述数据存储设施联接以通过所述网络从所述数据存储设施读取数据和向所述数据存储设施写入数据,其中:

[0555] 所述中央控制器通过所述网络控制向所述数据存储设施传送数据和从所述数据存储设施接收数据,

[0556] 所述中央控制器被编程为通过所述网络输出HCP授权,以便为所述患者开具所述肌球蛋白抑制剂的处方,其中所述HCP授权的输出取决于进入到每个患者HCP评估记录中的关于超声心动图日期、超声心动图结果、临床心力衰竭事件经历和药物间相互作用的风险的令人满意的HCP信息,并且其中所述中央控制器因不令人满意的HCP信息而阻止所述HCP授权输出,

[0557] 所述中央控制器还被编程为通过所述网络向所述患者输出所述肌球蛋白抑制剂的配药授权,其中所述药房授权的输出取决于所述HCP授权的输出以及进入到每个患者药房评估记录中的关于患者的医学状况、伴随药物和补充剂以及潜在药物间相互作用的令人满意的药房信息,并且其中所述中央控制器因不令人满意的药房信息和/或缺乏HCP授权而阻止所述配药授权输出,并且

[0558] 其中,所述中央控制器管理向监管机构或其他监督机构报告关于临床心力衰竭事件经历的不令人满意信息的一个或多个方面。

[0559] 本文还公开了计算机实施的方法,所述方法当由数据处理硬件执行时使得数据处理硬件进行包括以下的操作:

[0560] 获得与患者相关的医疗保健专业人员(HCP)评估记录,所述HCP评估记录包括程序结果;

[0561] 获得与所述患者相关的药房评估记录,所述药房评估记录包括所述患者的医学状况;

[0562] 使用所述HCP评估记录确定所述患者是否被授权接收授权使用处方药物的处方授权;以及

[0563] 当所述患者被授权接收所述处方药物时:

[0564] 使用所述药房评估记录确定药房是否被授权将所述处方药物分配给所述患者;以及

[0565] 当所述药房被授权将所述处方药物分配给所述患者时:

[0566] 生成配药授权;以及

[0567] 将所述配药授权传送到所述药房。

[0568] 在一些实施方案中,程序结果包括超声心动图结果。

[0569] 在一些实施方案中,HCP评估记录和药房评估记录中的至少一个包括潜在的药物间相互作用。

[0570] 在一些实施方案中,获得HCP评估记录包括从远离数据处理硬件的数据库检索HCP评估记录。

[0571] 在一些实施方案中,确定患者是否被授权接收处方授权是响应于接收处方请求。

[0572] 在一些实施方案中,配药授权包括:

[0573] 所述患者被授权接收的所述处方药物的量;以及

[0574] 所述患者被授权接收所述处方药物的时间段。

[0575] 在一些实施方案中,操作进一步包括,在经过所述时间段之后:

[0576] 确定与所述患者相关的更新的程序结果是否可用;

[0577] 当所述更新的程序结果可用时,使用所述更新的程序结果更新所述配药授权;以及

[0578] 当所述更新的程序结果不可用时,拒绝更新所述配药授权。

[0579] 在一些实施方案中,更新配药授权包括以下中的至少一项:

[0580] 调整所述患者被授权接收的所述处方药物的量;以及

[0581] 调整所述患者被授权接收所述处方药物的所述时间段。

[0582] 在一些实施方案中,操作进一步包括,当患者没有被授权接收处方药物或当药房没有被授权将处方药物分配给患者时,为监管机构生成报告。

[0583] 在一些实施方案中,处方药物包括玛伐凯泰。

[0584] 本文还公开了一种系统,其包括:

[0585] 数据处理硬件;以及

[0586] 与数据处理硬件通信的存储器硬件,存储器硬件存储指令,该指令当在数据处理硬件上执行时使得数据处理硬件进行上述方法中任一种中所述的操作。

[0587] 实施例

[0588] 实施例1.玛伐凯泰的剂量和施用

[0589] 图4-6示出了本实施例的给药方案。在起始阶段(图4)期间,给予患有阻塞性HCM的患者初始剂量为5mg玛伐凯泰,每天口服施用一次(QD),持续1-4周。在第四周期间,通过超声心动描记术对患者进行评估。具体来说,确定患者的瓦尔萨尔瓦LVOT梯度和LVEF。如图5所示,如果本次就诊或任何其他就诊的超声心动描记术显示LVEF<50%,则中断(即暂时停止)治疗4周。治疗中断4周后,再次进行超声心动图检查,并且如果LVEF≥50%,则以低于之前剂量水平一个剂量水平恢复治疗。再次参考图4,在第4周就诊时,确定瓦尔萨尔瓦LVOT梯度(VLVOT),并且如果VLVOT<20mmHg,则剂量减少至2.5mg QD。如果第4周就诊时VLVOT≥20mmHg,则剂量维持在5mg QD。

[0590] 再过4周后,即第8周就诊时(第8周期间),将再次对患者通过超声心动描记术进行评估。再次,如果LVEF<50%,则中断(即暂时停止)治疗至少4周。如果VLVOT<20mmHg,则减少剂量-接受2.5mg QD的患者将其剂量减少0mg QD(即暂停用药),并且接受5mg QD的患者将其剂量减少至2.5mg QD。如果VLVOT≥20mmHg,则维持剂量(即,2.5mg QD或5mg QD)。因此,第4周或第8周就诊时剂量不增加。

[0591] 再过4周后,即第12周就诊时(第12^{周}期间),将再次对患者通过超声心动描记术进行评估。再次,如果LVEF小于50%,则中断治疗。对于在第12周就诊时接受5mg QD或2.5mg QD的患者,如果LVEF≥55%且VLVOT≥30mmHg,则剂量增加一个级别。剂量水平为0mg、2.5mg、5mg、10mg和15mg(QD)。因此,例如,第12周就诊前接受5mg QD的患者,其LVEF≥55%和VLVOT≥30mmHg,第12周就诊后将增加至10mg QD。对于在12周就诊时中断/暂停服药(0mg)的患者,如果LVEF≥50%,则将重新开始2.5mg QD。

[0592] 如果剂量增加(包括从0mg增加至2.5mg QD),则患者将在剂量增加后4周再次就诊以评估LVEF。除非LVEF<50%,否则患者将继续服用相同剂量持续接下来的8周。从第12周开

始,患者将每12周进行一次门诊就诊,在此期间将确定LVEF和VLVOT,并且如果LVEF≥55%且VLVOT≥30mmHg,则剂量可增加一个级别。玛伐凯泰的最大剂量为15mg QD。如果治疗期间在2.5mg QD下LVEF<50%两次,则永久停止治疗。

[0593] 玛伐凯泰与CYP2C19的中等和强抑制剂的伴随施用是禁忌的。玛伐凯泰与CYP3A4的强抑制剂的伴随施用是禁忌的。玛伐凯泰与CYP3A4或CYP2C19的中等和强诱导剂的伴随施用是禁忌的。

[0594] 用于口服使用的玛伐凯泰胶囊

[0595] 警告:心力衰竭风险

[0596] • 由于收缩功能障碍玛伐凯泰可导致心力衰竭。

[0597] • 在使用玛伐凯泰之前和使用期间需要左心室射血分数(LVEF)的超声心动图评估。

[0598] • 不建议LVEF<55%的患者起始使用。如果LVEF<50%或如果临床状况恶化则中断。

[0599] • 某些CYP 450抑制剂诱导剂在服用玛伐凯泰的患者中是进击的,因为会增加心力衰竭的风险。

[0600] • 玛伐凯泰仅可通过称为玛伐凯泰REMS计划的受限计划获得。

[0601] 适应症和用法

[0602] 玛伐凯泰是一种心脏肌球蛋白抑制剂,被指示用于治疗患有有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级阻塞性肥厚型心肌病(HCM)的成年人,以改善功能能力和症状。

[0603] 剂量和施用

[0604] 必须根据临床状况和患者反应的超声心动图评估来使剂量个体化。请参照完整处方信息以获取说明。

[0605] 剂型和规格

[0606] 胶囊:2.5mg、5mg、10mg和15mg

[0607] 禁忌症

[0608] • 中等至强CYP2C19抑制剂或强CYP3A4抑制剂

[0609] • 中等至强CYP2C19诱导剂或中等至强CYP3A4诱导剂

[0610] 警告和注意事项

[0611] • 心力衰竭:在患有并发疾病的患者中考虑中断玛伐凯泰。

[0612] • 导致心力衰竭或有效性丧失的药物相互作用:告知患者可能存在药物相互作用,包括与非处方药物的相互作用。

[0613] • 胚胎-胎儿毒性:可能对胎儿造成伤害。告知有生育能力的女性在最后一次剂量后4个月内使用有效的避孕措施。使用不受CYP 450酶诱导影响的避孕药或添加非激素避孕措施。

[0614] 不良反应

[0615] 在>5%的患者中出现且使用玛伐凯泰的患者比使用安慰剂的患者更常见的不良反应有头晕(27%)和晕厥(6%)。

[0616] 药物相互作用

[0617] • 弱CYP2C19抑制剂和中等CYP3A4抑制剂:可能增加心力衰竭的风险。如果起始使

用抑制剂,则需要减少玛伐凯泰剂量并进行额外监测。

[0618] • 负性肌力药物:如果起始使用负性肌力药物,或增加负性肌力药物的剂量,建议进行密切的医学监督和LVEF监测。避免某些负性肌力药物的组合。

[0619] 完整处方信息

[0620] 警告:心力衰竭风险

[0621] 玛伐凯泰会降低左心室射血分数(LVEF),并可能由于收缩功能障碍导致心力衰竭。

[0622] 在使用玛伐凯泰治疗之前和治疗期间需要LVEF的超声心动图评估。不建议在LVEF<55%的患者中起始玛伐凯泰。如果任何一次就诊时LVEF<50%或如果患者经历心力衰竭症状或临床状况恶化,则中断玛伐凯泰。

[0623] 玛伐凯泰与某些细胞色素P450抑制剂的伴随使用或停止某些细胞色素P450诱导剂可能会增加因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险;因此,与以下同时使用玛伐凯泰是禁忌的:

[0624] • 中等至强CYP2C19抑制剂或强CYP3A4抑制剂

[0625] • 中等至强CYP2C19诱导剂或中等至强CYP3A4诱导剂

[0626] 由于因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险,玛伐凯泰仅可通过根据风险评价与减轻策略(REMS)名为玛伐凯泰REMS计划的限制计划获得。

[0627] 1.适应症和用法

[0628] 玛伐凯泰被指示用于治疗患有有症状的纽约心脏协会(NYHA)II-III级阻塞性肥厚型心肌病(HCM)的成年人,以改善功能能力和症状。

[0629] 2.剂量和施用

[0630] 2.1.治疗的起始、维持和中断

[0631] 确认有生育能力的女性没有妊娠并且使用有效的避孕措施。

[0632] 不建议在LVEF<55%的患者中起始或增量滴定玛伐凯泰。

[0633] 建议的开始剂量为5mg每天一次,不考虑食物;允许的后续剂量经滴定后为2.5mg、5mg、10mg或15mg每天一次。

[0634] 患者在服用玛伐凯泰时可能会出现心力衰竭。需要定期的LVEF和瓦尔萨尔瓦左心室流出道(LVOT)梯度评估,以便进行仔细滴定以达到适当的目标瓦尔萨尔瓦LVOT梯度,同时保持LVEF≥50%并避免心力衰竭症状(参见图4和图5)。

[0635] 每天给药需要数周才能达到稳态药物水平和治疗效果,并且代谢和药物相互作用中的遗传变异可导致暴露量的巨大差异。

[0636] 起始或滴定玛伐凯泰时,首先考虑LVEF,然后考虑瓦尔萨尔瓦LVOT梯度和患者临床状况,以指导适当的玛伐凯泰给药。遵循起始(图4)和维持(图5)算法,以获得适当的玛伐凯泰给药和监测计划。

[0637] 如果服用玛伐凯泰的同时LVEF<50%,则中断治疗。遵循中断(图6)算法来指导中断、重新开始或停止玛伐凯泰。如果在2.5mg时中断,则从2.5mg重新开始或永久停止。

[0638] 图4示出了起始阶段。图5示出了维持阶段。图6显示,如果LVEF<50%,则在任何门诊就诊时中断治疗。

[0639] 当存在可能损害收缩功能的并发疾病(例如严重感染)或心律失常(例如心房颤动

或其他无法控制的心动过速)时,延迟剂量增加。在患有并发疾病的患者中考虑中断玛伐凯泰。

[0640] 错过或延迟给药

[0641] 如果错过一次剂量,应尽快服用,并应在第二天的常规时间服用下一计划的剂量。一天中给药的准确时间并不重要,但不应同一天服用两剂。

[0642] 将胶囊整个吞下。请勿折断、打开或咀嚼胶囊。

[0643] 2.2.伴随施用弱CYP2C19或中等CYP3A4抑制剂

[0644] 在正在接受使用弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的稳定疗法的患者中以建议的开始剂量每天一次口服5mg来起始玛伐凯泰。

[0645] 在起始弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的患者中,将玛伐凯泰的剂量降低一个级别(即,从15mg降低至10mg、从10mg降低至5mg或从5mg降低至2.5mg)。在抑制剂起始后4周安排临床和超声心动图评估,并且在抑制剂起始后12周内不要增量滴定玛伐凯泰。在正在接受使用2.5mg玛伐凯泰的稳定治疗的患者中,避免起始伴随使用弱CYP2C19和中等CYP3A4抑制剂,因为没有更低的玛伐凯泰每天一次剂量。

[0646] 3.剂型和规格

[0647] 玛伐凯泰以胶囊形式可获得,上面上印有以下规格的规格和“Mava”:

[0648] • 2.5mg-浅紫色瓶盖

[0649] • 5mg-黄色瓶盖

[0650] • 10mg-粉色瓶盖

[0651] • 15mg-灰色瓶盖

[0652] 4.禁忌症

[0653] 玛伐凯泰与以下药物伴随使用是禁忌的:

[0654] • 中等至强CYP2C19抑制剂或强CYP3A4抑制剂

[0655] • 中等至强CYP2C19诱导剂或中等至强CYP3A4诱导剂

[0656] 5.警告和注意事项

[0657] 5.1.心力衰竭

[0658] 玛伐凯泰会降低收缩期收缩力并可能导致心力衰竭或完全阻断心室功能。经历严重并发疾病(例如严重感染)或心律失常(例如心房颤动或其他无法控制的心动过速)的患者发生收缩功能障碍和心力衰竭的风险更大。

[0659] 在治疗前和治疗期间定期评估患者的临床状况和LVEF,并相应调整玛伐凯泰剂量。新发的或恶化的心律失常、呼吸困难、胸痛、疲劳、心悸、腿部水肿或N末端促b型利钠肽(NT-proBNP)升高可能是心力衰竭的体征和症状,也应促使对心脏功能进行评估。

[0660] 无症状的LVEF降低、并发疾病和心律失常需要额外的剂量考虑。

[0661] 不建议在LVEF<55%的患者中起始玛伐凯泰。避免在服用丙吡胺、雷诺嗪、维拉帕米与β阻滞剂或地尔硫卓与β受体阻滞剂的患者中伴随使用玛伐凯泰,因为这些药物和组合被排除在玛伐凯泰治疗阻塞性HCM的临床研究(EXPLORER-HCM)之外。玛伐凯泰与丙吡胺组合维拉帕米或地尔硫卓的伴随使用已与患有阻塞性HCM患者的左心室收缩功能障碍和心力衰竭症状相关。

[0662] 5.2.导致心力衰竭或有效性丧失的CYP 450药物相互作用

[0663] 玛伐凯泰主要由CYP2C19和CYP3A4酶代谢。玛伐凯泰和与这些酶相互作用的药物的伴随使用可能会导致危及生命的药物相互作用,诸如心力衰竭或有效性丧失。

[0664] 告知患者可能存在药物相互作用,包括与非处方药(诸如奥美拉唑、埃索美拉唑或西咪替丁)的相互作用。告知患者在玛伐凯泰治疗之前和治疗期间告诉其医疗保健提供者所有伴随产品。

[0665] 5.3.玛伐凯泰REMS计划

[0666] 由于因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险,玛伐凯泰仅可通过名为玛伐凯泰REMS计划的限制计划获得。

[0667] 玛伐凯泰REMS计划的值得注意的要求包括以下:

[0668] • 开处方者必须通过登记参加玛伐凯泰REMS计划进行认证。

[0669] • 患者必须登记参加玛伐凯泰REMS计划并遵守持续监测要求。

[0670] • 药房必须通过登记参加玛伐凯泰REMS计划进行认证,并且必须只向被授权接受玛伐凯泰的患者配药。

[0671] • 批发商和经销商必须只向经过认证的药房分发。

[0672] 5.4.胚胎-胎儿毒性

[0673] 根据动物研究的结果,玛伐凯泰在向妊娠女性施用时可能会导致胎儿毒性。在治疗前确认有生育能力的女性没有妊娠,并告知患者在使用玛伐凯泰治疗期间以及最后一次剂量后4个月内使用有效的避孕措施。玛伐凯泰可能会降低复方激素避孕药(CHC)的有效性。告知使用CHC的患者使用不受CYP 450酶诱导影响的替代避孕方法或添加非激素避孕措施。

[0674] 告知有生育能力的女性妊娠期间母亲暴露于玛伐凯泰可能对胎儿造成潜在风险。

[0675] 6.不良反应

[0676] 标签的其他小节讨论了以下不良反应:

[0677] • 心力衰竭

[0678] 6.1临床试验经验

[0679] 由于临床试验是在千差万别的条件下进行的,在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床试验中的发生率进行比较,也可能无法反映实践中观察到的发生率。

[0680] 在EXPLORER-HCM(一项3期双盲随机安慰剂对照试验)中对玛伐凯泰的安全性进行了评估。在251名患有阻塞性HCM的成年人中,123名患者用玛伐凯泰每天2.5-15mg治疗,并且128名患者用安慰剂治疗。玛伐凯泰治疗的患者的中位暴露时间为30周(范围:2-40周)。

[0681] 在接受玛伐凯泰的患者中,晕厥(0.8%)是导致停止的唯一不良药物反应。

[0682] 在>5%的患者中出现且使用玛伐凯泰的患者比使用安慰剂的患者更常见的不良反应是头晕(27%对比18%)和晕厥(6%对比2%)。

[0683] 对收缩功能的影响

[0684] 在EXPLORER-HCM试验中,两个治疗组基线时平均(SD)静息LVEF均为74%(6)。与玛伐凯泰的作用机制一致,在30周的治疗期内,玛伐凯泰组的LVEF相对于基线的平均(SD)绝对变化为-4%(8),安慰剂组为0%(7)。在第38周,即中断试验药物8周后,两个治疗组的平均LVEF与基线相似。在EXPLORER-HCM试验中,玛伐凯泰组有7名(6%)患者和安慰剂组有2名

(2%)患者在治疗期间经历LVEF可逆性下降至<50%(中位数48%:范围35-49%)。在7名玛伐凯泰患者中的3名和2名安慰剂患者中的1名中,这些减少是无症状的。在所有7名用玛伐凯泰治疗的患者中,在中断玛伐凯泰治疗后LVEF均恢复。

[0685] 7.药物相互作用

[0686] 7.1.其他药物影响玛伐凯泰的血浆浓度的可能性

[0687] 玛伐凯泰主要由CYP2C19代谢,并且在较小程度上由CYP3A4和CYP2C9代谢。CYP2C19的诱导剂和抑制剂以及CYP3A4的中等至强抑制剂或诱导剂可能会影响玛伐凯泰的暴露。(见表1)

[0688] 表1:已确定的和可能显著的与玛伐凯泰的药代动力学药物相互作用

[0689] 其他药物对玛伐凯泰的影响

[0690]

中等至强 CYP2C19 抑制剂或强 CYP3A4 抑制剂	
临床影响	与中至强 CYP2C19 或强 CYP3A4 抑制剂伴随使用会增加玛伐凯泰暴露，这可能会增加因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险。
预防或管理	与中等至强 CYP2C19 抑制剂或强 CYP3A4 抑制剂伴随使用是禁忌的。
中等至强 CYP2C19 诱导剂或中等至强 CYP3A4 诱导剂	
临床影响	与中等至强 CYP2C19 诱导剂或中等至强 CYP3A4 诱导剂伴随使用会降低玛伐凯泰暴露，这可能会降低玛伐凯泰的功效。随着诱导酶水平正常化，停止使用这些诱导剂可能会增加因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险。
预防或管理	伴随使用中等至强 CYP2C19 诱导剂或中等至强 CYP3A4 诱导剂是禁忌的。

[0691]

弱 CYP2C19 抑制剂或中等 CYP3A4 抑制剂	
临床影响	与弱 CYP2C19 抑制剂或中等 CYP3A4 抑制剂伴随使用会增加玛伐凯泰暴露，这可能会增加不良药物反应的风险。
预防或管理	在正在接受使用弱 CYP2C19 抑制剂或中等 CYP3A4 抑制剂的稳定疗法的患者中以建议的开始剂量每天一次口服 5 mg 来起始玛伐凯泰。 在正在接受玛伐凯泰治疗并且打算起始弱 CYP2C19 抑制剂或中等 CYP3A4 抑制剂的患者中，将玛伐凯泰的剂量降低一个级别(即，从 15 mg 降低至 10 mg、从 10 mg 降低至 5 mg 或从 5 mg 降低至 2.5 mg)。在正在接受使用 2.5 mg 玛伐凯泰的稳定治疗的患者中，避免起始伴随弱 CYP2C19 和中等 CYP3A4 抑制剂，因为没有更低的剂量。

[0692] 7.2.玛伐凯泰影响其他药物的血浆浓度的可能性

[0693] 玛伐凯泰是CYP3A4、CYP2C9和CYP2C19的诱导剂。与CYP3A4、CYP2C19或CYP2C9底物伴随使用可能会降低这些药物的血浆浓度。当玛伐凯泰与CYP3A4、CYP2C19或CYP2C9底物组合使用时,应密切监测这些药物的血浆浓度降低可能会降低其活性。

[0694] 激素避孕药:孕激素和炔雌醇是CYP3A4底物。伴随使用玛伐凯泰可能会降低炔雌

醇和孕激素的暴露,这导致避孕失败或突破性出血增加。告知患者在伴随使用期间以及最后一次玛伐凯泰剂量后4个月内,使用不受CYP 450酶诱导影响的避孕方法(例如宫内节育系统)或添加非激素避孕措施(诸如避孕套)。

[0695] 7.3.降低心脏收缩力的药物

[0696] 预计玛伐凯泰和其他降低心脏收缩力的药物具有附加的负性肌力作用。在EXPLORER-HCM试验中,123名接受玛伐凯泰的患者中,119名接受了与β受体阻滞剂(n=94)、维拉帕米(n=19)或地尔硫卓(n=6)的伴随疗法。

[0697] 避免玛伐凯泰与丙吡胺组合维拉帕米或地尔硫卓伴随使用,因为这种使用已与左心室收缩功能障碍和心力衰竭症状相关。

[0698] 如果起始使用负性肌力药物的伴随疗法,或者如果增加负性肌力药物的剂量,密切监测LVEF,直至达到稳定的剂量和临床反应。

[0699] 8.特定人群中的使用

[0700] 8.1.妊娠

[0701] 风险概述

[0702] 根据动物数据,当向妊娠女性施用时,玛伐凯泰可能会对胎儿造成伤害。目前尚无关于在妊娠期间使用玛伐凯泰的人体数据,无法评估与药物相关的重大出生缺陷、流产或其他不良的母体或胎儿结局的风险。妊娠期间的潜在母体状况会给母亲和胎儿造成风险。告知有生育能力的女性在妊娠期间母亲暴露于玛伐凯泰可能对胎儿造成潜在风险。

[0703] 在动物胚胎-胎儿发育研究中,在与最大推荐人体剂量(MRHD)所达到的相似的剂量暴露下,在大鼠中观察到与玛伐凯泰相关的平均胎儿体重下降、胎儿骨骼骨化减少和植入后损失(早期和/或晚期吸收)增加,并且在兔和大鼠中均观察到内脏和骨骼畸形增加。

[0704] 对于所指示的人群而言,重大出生缺陷和流产的估计背景风险尚不清楚。所有妊娠都存在出生缺陷、死亡或其他不良后果的风险。在美国普通人群中,临床确诊妊娠中的重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为2%至4%和15%至20%。

[0705] 有一项针对玛伐凯泰的妊娠安全性研究。如果在妊娠期间施用玛伐凯泰,或者如果患者在接受玛伐凯泰时或在最后一次剂量的玛伐凯泰后4个月内妊娠,则医疗保健提供者应报告玛伐凯泰暴露。

[0706] 临床考虑

[0707] 疾病相关的母体和胚胎-胎儿风险

[0708] 妊娠期阻塞性HCM与早产风险增加有关。

[0709] 数据

[0710] 动物数据

[0711] 在器官形成期向妊娠大鼠口服施用玛伐凯泰(0.3至1.5mg/kg/天)时,在高剂量组(1.5mg/kg/天)中观察到着床后死亡增加、胎儿平均体重下降、胎儿骨骼的骨化减少以及胎儿畸形(内脏和骨骼)。在与人相似的MRHD暴露下,观察到内脏畸形(胎儿心脏畸形,包括一例完全内脏反位)和骨骼畸形(主要是胸骨融合)发生率的增加。在对大鼠胚胎-胎儿发育无作用剂量下的血浆暴露(基于浓度-时间曲线下面积或AUC)是人MRHD暴露的0.3倍。

[0712] 在器官形成期,当向妊娠兔子口服施用玛伐凯泰(0.6至2.0mg/kg/天)时,在剂量为1.2mg/kg/天及以上下,胎儿畸形(内脏和骨骼)增加,在剂量为1.2mg/kg/天下,其血浆暴

露量与人MRHD相似。内脏发现由大血管畸形(肺动脉干和/或主动脉弓扩张)组成。在≥1.2mg/kg/天下,骨骼畸形由胸骨融合的较高发生率组成。在对胚胎-胎儿发育无作用剂量下的兔的血浆暴露(AUC)是人MRHD暴露的0.4倍。

[0713] 在一项产前/产后发育研究中,从妊娠第6天到哺乳期/产后第20天,向妊娠大鼠口服施用玛伐凯泰(0.3至1.5mg/kg/天)。从出生前(子宫内)到哺乳期每天暴露的母鼠和后代均未观察到任何不良影响。未观察到不良反应水平(NOAEL)为1.5mg/kg/天(测试的最高剂量水平),其暴露(AUC)与人MRHD的暴露(AUC)相似。

[0714] 8.2.哺乳

[0715] 风险概述

[0716] 尚不清楚玛伐凯泰是否会在人乳或动物乳汁中存在,该药物对母乳喂养婴儿的影响,以及对产奶量的影响。应考虑母乳喂养的发育和健康的益处,以及母亲对玛伐凯泰的临床需求以及玛伐凯泰或潜在的母体状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响。

[0717] 8.3.具有生育能力的女性和男性

[0718] 根据动物数据,当向妊娠女性施用时,玛伐凯泰可能会对胎儿造成伤害。

[0719] 妊娠测试

[0720] 在起始玛伐凯泰之前,确认有生育能力的女性没有妊娠。

[0721] 避孕措施

[0722] 女性

[0723] 告知有生育能力的女性在用玛伐凯泰治疗期间以及最后一次剂量后4个月内使用有效的避孕措施。使用玛伐凯泰可能会降低CHC的有效性。告知使用CHC的患者使用替代避孕方法或添加非激素避孕措施。

[0724] 8.4.儿科使用

[0725] 玛伐凯泰在儿科患者中的安全性和有效性尚未确定。

[0726] 8.5.老年人使用

[0727] 临床试验包括263名用玛伐凯泰给药的患者,其中95名患者年龄为65岁或以上(36.1%),17名患者(6.5%)年龄为75岁或以上。≥65岁的患者和更年轻的患者之间的安全性、有效性和药代动力学相似。

[0728] 8.6.肝损伤

[0729] 在轻度(Child-Pugh A)至中度(Child-Pugh B)肝损患者中无需剂量调整。与肝功能正常的患者相比,轻度(Child-Pugh A)或中度(Child-Pugh B)肝损伤患者的玛伐凯泰暴露(AUC)增加多达220%。然而,对于轻度至中度肝损伤的患者,按照推荐的剂量滴定算法和监测计划,无需额外的剂量调整。严重(Child-Pugh C)肝损伤的影响尚不清楚。

[0730] 10.过剂量

[0731] 人玛伐凯泰过剂量的经验有限。在HCM患者中,玛伐凯泰作为单剂量给予可高达144mg。一名施用单剂量144mg的受试者经历了严重的不良事件,包括血管迷走神经反应、低血压和心搏停止,但该受试者已恢复。在健康受试者中,已施用高达25mg的剂量持续长达25天,其中在用25mg剂量水平治疗的8名参与者中有3名经历LVEF降低20%或更多。据报道,一名婴儿意外摄取三粒15mg胶囊后死亡。

[0732] 收缩功能障碍是玛伐凯泰过剂量最可能的结果。玛伐凯泰过剂量的治疗包括停止

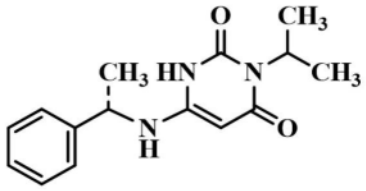
玛伐凯泰治疗以及采取医学支持措施以维持血流动力学稳定性,包括密切监测生命体征和LVEF以及管理患者的临床状况。在人种过剂量可能会危及生命,并导致对任何医疗干预都难治的心搏停止。

[0733] 11.描述

[0734] 用于口服使用的玛伐凯泰胶囊含有玛伐凯泰,其是一种心脏肌球蛋白抑制剂。

[0735] 玛伐凯泰的化学名称是3-(1-甲基乙基)-6-[[(1S)-1-苯基乙基]氨基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮。分子式为$C_{15}H_{19}N_3O_2$,并且分子量为273.33g/mol。

[0736] 玛伐凯泰的结构式为:

[0737] 

[0738] 玛伐凯泰是一种白色至灰白色粉末,在水和pH值为2-10的水性缓冲液中几乎不溶,在甲醇和乙醇中微溶,并且在DMSO和NMP中易溶。

[0739] 玛伐凯泰以2号尺寸速释硬明胶胶囊形式供应,每粒胶囊含有2.5mg、5mg、10mg或15mg玛伐凯泰作为活性成分,以及以下非活性成分:交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素、硬脂酸镁(非牛)、甘露醇和二氧化硅。胶囊壳含有黑色可食用墨、黑色氧化铁、明胶、红色氧化铁、二氧化钛和黄色氧化铁。

[0740] 12.临床药理学

[0741] 12.1.作用机制

[0742] 玛伐凯泰是一种对心脏肌球蛋白具有选择性的变构可逆抑制剂。玛伐凯泰调节可进入"肌动蛋白开启(on actin)"(发电(power-generating))状态的肌球蛋白头部的数量,从而降低产生力(收缩期)和残留(舒张期)横桥形成的概率。过量的肌球蛋白肌动蛋白横桥形成和超松弛状态的调节异常是HCM的机械标志。玛伐凯泰将整体肌球蛋白群转向节能、可募集、超松弛的状态。在HCM患者中,使用玛伐凯泰抑制肌球蛋白可减少动态LVOT阻塞并改善心脏充盈压。

[0743] 12.2.药效动力学

[0744] 左心室射血分数和左心室流出道阻塞

[0745] 在EXPLORER-HCM试验中,患者到第4周时实现了平均静息和诱发(瓦尔萨尔瓦)LVOT梯度的降低,并且在整个30周的试验中都保持了这种效果。在第30周,对于玛伐凯泰组,静息和瓦尔萨尔瓦LVOT梯度相对于基线的平均(SD)变化分别为-39(29)mmHg和-49(34)mmHg,对于安慰剂组分别为-6(28)mmHg和-12(31)mmHg。瓦尔萨尔瓦LVOT梯度的降低伴随LVEF的减小,一般在正常范围内。停止玛伐凯泰后八周,平均LVEF和瓦尔萨尔瓦LVOT梯度与基线相似。

[0746] 心脏结构

[0747] 在EXPLORER-HCM中,心脏结构的超声心动图测量显示,第30周时玛伐凯泰组的左心室质量指数(LVMI)较基线平均(SD)降低(-7.4[17.8]g/m^2),而安慰剂组的LVMI增加(8.9[15.3]g/m^2)。玛伐凯泰组的左心房容积指数(LAVI)较基线也有平均(SD)降低(-7.5[7.8]mL/m^2),而安慰剂组则没有变化(-0.1[8.7]mL/m^2)。这些发现的临床意义尚不清楚。

[0748] 心脏生物标志物

[0749] 在EXPLORER-HCM试验中,到第4周观察到心脏壁应力生物标志物NT-proBNP的减少,并且这种减少持续到治疗结束。在第30周与基线相比,玛伐凯泰治疗后NT-proBNP减少幅度比安慰剂组高80％(两组之间的几何平均比值比例为0.20[95％ CI:0.17,0.24])。这些发现的临床意义尚不清楚。

[0750] 心脏电生理学

[0751] 在接受多剂量玛伐凯泰的健康志愿者中,在每天一次高达25mg的剂量下观察到QTc间期的浓度依赖性增加。在单剂量研究期间,在类似暴露下未观察到急性QTc变化。QT延长效应的机制尚未知。

[0752] 对HCM患者临床研究的荟萃分析并未表明在治疗暴露范围内QTc间期有临床相关的增加。在HCM中,QT间期可能由于潜在疾病、与心室起搏的相关性或与HCM人群中常用的可能导致QT延长的药物的相关性而本质上延长。玛伐凯泰与QT延长药物共同施用或对具有钾通道变异导致QT间期延长的患者的影响尚未得到表征。

[0753] 12.3.药代动力学

[0754] 在多个每天一次1mg至15mg的剂量后,玛伐凯泰的暴露通常会按剂量比例增加。在相同的玛伐凯泰剂量水平下,与健康受试者相比,在HCM患者中观察到玛伐凯泰暴露高170％。

[0755] 吸收

[0756] 玛伐凯泰的估计口服生物利用度为至少85％,并且最大浓度时间(Tmax)为1小时。

[0757] 食物的影响

[0758] 与高脂肪餐一起施用后,未观察到玛伐凯泰药代动力学方面的临床上显著的差异。Tmax增加了4小时。

[0759] 分布

[0760] 玛伐凯泰的血浆蛋白结合率介于97％和98％之间。

[0761] 消除

[0762] 玛伐凯泰具有可变的终末t1/2,这取决于CYP2C19代谢状态。在CYP2C19正常代谢者(NM)中,玛伐凯泰终末半衰期为6-9天,在CYP2C19不良代谢者(PM)中延长至23天。在CYP2C19 NM中,药物蓄积以对于Cmax为约2倍,并且对于AUC为约7倍的蓄积率发生。蓄积取决于CYP2C19的代谢状态,其中在CYP2C19 PM中观察到最大的蓄积。在稳态下,每天一次给药的峰谷血浆浓度比为约1.5。

[0763] 代谢

[0764] 玛伐凯泰主要通过CYP2C19(74％)、CYP3A4(18％)和CYP2C9(8％)被广泛代谢。

[0765] 排泄

[0766] 单次25mg剂量的放射性标记的玛伐凯泰后,7％的剂量在粪便中被回收(1％无变化),85％在尿液中被回收(3％无变化)。

[0767] 具体人群

[0768] 在年龄(范围:18-82岁)、性别、种族、民族或轻度(eGFR:60至89mL/min/1.73m^2)至中度(eGFR:30至59mL/min/1.73m^2)肾损伤方面,未观察到玛伐凯泰的药代动力学的临床显著差异。严重肾损伤(eGFR:15至30mL/min/1.73m^2)和肾衰竭(eGFR:<15mL/min/1.73m^2;包括

接受透析的患者)的影响尚不清楚。

[0769] 肝损伤

[0770] 在轻度(Child-Pugh A)或中度(Child-Pugh B)肝损伤患者中,玛伐凯泰暴露(AUC)增加高达220%。严重(Child-Pugh C)肝损伤的影响尚不清楚。

[0771] 药物相互作用

[0772] 临床研究和模型引导方法

[0773] 弱CYP2C19抑制剂:每天一次伴随使用玛伐凯泰(15mg)和奥美拉唑(20mg)会使玛伐凯泰AUCinf增加48%,但对健康CYP2C19 NM和快速代谢者(RM;例如*1/*17)中的Cmax没有影响。

[0774] 中等CYP3A4抑制剂:伴随使用玛伐凯泰(25mg)与缓释维拉帕米(240mg)会使中等代谢者(IM;例如,*1/*2、*1/*3、*2/*17、*3/*17)和CYP2C19的NM中的玛伐凯泰AUCinf增加15%并且Cmax增加52%。预计在CYP2C19 PM中伴随使用玛伐凯泰与地尔硫卓使玛伐凯泰AUC0-24h和Cmax分别增加高达55%和42%。

[0775] 强CYP3A4抑制剂:预计每天一次伴随使用玛伐凯泰(15mg)与酮康唑400mg使玛伐凯泰AUC0-24和Cmax分别增加高达130%和90%。

[0776] 强CYP2C19和CYP3A4诱导剂:预计伴随使用玛伐凯泰(单剂量15mg)与强CYP2C19和CYP3A4诱导剂(利福平600mg日剂量)使CYP2C19 NM中的玛伐凯泰AUC0-inf和Cmax分别降低87%和22%,使CYP2C19 PM中的玛伐凯泰AUC0-inf和Cmax分别降低69%和4%。

[0777] CYP3A4底物:在健康CYP2C19 NM中,伴随使用16天疗程的玛伐凯泰(第1天和第2天25mg,然后15mg持续14天)导致咪达唑仑AUCinf和Cmax分别降低13%和7%。在HCM患者中每天一次共同施用玛伐凯泰后,预计使咪达唑仑AUCinf和Cmax分别降低21%至64%和13%至48%,这取决于玛伐凯泰的剂量和CYP2C19表型。

[0778] CYP2C8底物:在HCM患者中每天一次伴随使用玛伐凯泰预计使瑞格列奈(CYP2C8和CYP3A底物)的AUC和Cmax降低12%至39%,这取决于玛伐凯泰的剂量和CYP2C19表型。

[0779] CYP2C9底物:在HCM患者中每天一次伴随使用玛伐凯泰预计使甲苯磺丁脲(CYP2C9底物)的AUC和Cmax降低33%至65%,这取决于玛伐凯泰的剂量和CYP2C19表型。

[0780] CYP2C19底物:在HCM患者中每天一次伴随使用玛伐凯泰预计使奥美拉唑(CYP2C19底物)的AUC和Cmax降低48%至67%,这取决于玛伐凯泰的剂量和CYP2C19表型。

[0781] 体外研究

[0782] CYP酶:玛伐凯泰不抑制CYP1A2、CYP2B6或CYP2C8。在临床相关浓度下,玛伐凯泰不是CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19或CYP3A4的抑制剂。玛伐凯泰是一种CYP2B6诱导剂。

[0783] 转运系统:玛伐凯泰不抑制P-gp、BCRP、BSEP、MATE1、MATE2-K、有机阴离子转运多肽(OATP)、有机阳离子转运蛋白(OCT)或有机阴离子转运蛋白(OAT)。

[0784] 12.5药物基因组学

[0785] 与正常代谢者(NM)相比,单剂量15mg玛伐凯泰后,CYP2C19不良代谢者(PM)中的玛伐凯泰AUCinf增加241%,并且Cmax增加47%。与NM相比,CYP2C19 PM中的平均半衰期延长(分别为23天和6至9天)。

[0786] 多态性CYP2C19是参与玛伐凯泰代谢的主要酶。携带两个正常功能等位基因的个体是NM(例如,*1/*1)。携带两个无功能等位基因的个体为PM(例如,*2/*2、*2/*3、*3/*3)。

[0787] CYP2C19不良代谢者的普遍性因血统而异。约2％的欧洲血统的个体和4％的非洲血统的个体是PM;亚洲人群中PM的普遍性更高(例如,约13％的东亚人)。

[0788] 13.非临床毒理学

[0789] 13.1.致癌作用、诱变和生育能力受损

[0790] 在细菌回复突变测试(Ames测试)、人体外淋巴细胞致断裂测定或大鼠体内微核测定中,玛伐凯泰无遗传毒性。

[0791] 在一项6个月的rasH2转基因小鼠研究中,在雄性小鼠中玛伐凯泰剂量高达2.0mg/kg/天,在雌性小鼠中玛伐凯泰剂量高达3.0mg/kg/天(与人MRHD的AUC暴露相比,这些剂量在雄性和雌性中的暴露(AUC)分别是1.8倍和3倍)下,未观察到致癌性证据。

[0792] 在生殖毒性研究中,没有证据表明玛伐凯泰在剂量高达1.2mg/kg/天下对雄性或雌性大鼠的交配和生育能力有影响,也没有证据表明玛伐凯泰在剂量高达1.5mg/kg/天下对母鼠后代的生存力和生育能力有影响。所测试最高剂量下的玛伐凯泰血浆暴露(AUC)与人MRHD相同。

[0793] 13.2.动物毒理学和/或药理学

[0794] 已经在大鼠和狗中以多种剂量水平(0.06至10mg/kg/天)口服对玛伐凯泰的安全性进行了评价。注意到的毒性包括超声心动图发现、收缩功能下降、心脏扩张和死亡以及大鼠心脏重量增加,这些都与玛伐凯泰的作用机制和主要药理活性一致。其他发现包括大鼠中心脏骨化生和狗中QTc延长。大鼠和狗中的血浆NOAEL暴露(AUC)分别为人MRHD暴露(AUC)的0.1倍和0.3倍。

[0795] 14.临床研究

[0796] 阻塞性肥厚型心肌病

[0797] 玛伐凯泰的功效在EXPLORER-HCM(NCT-03470545)中进行评估,这是一项3期、双盲、随机、安慰剂对照、多中心、国际、平行组试验,参与者为251名有症状的NYHA II级和III级阻塞性HCM的成人,LVEF≥55％,并且瓦尔萨尔瓦LVOT峰值梯度在静息或激发状态下≥50mmHg。

[0798] 接受使用β受体阻滞剂和钙通道阻滞剂治疗的双重疗法或接受使用丙吡胺或雷诺嗪的单一疗法的患者被排除在外。患有已知的导致类似于阻塞性HCM的心脏肥大的浸润性或贮积病症(诸如法布里病、淀粉样变性或伴有左心室肥大的努南综合征)的患者也被排除在外。

[0799] 将患者按1:1的比例随机分组以接受开始剂量5mg的玛伐凯泰或安慰剂,每天一次,持续30周。治疗分配根据基线NYHA功能分类、基线使用β受体阻滞剂的情况和测力计类型(跑步机或运动自行车)进行分层。

[0800] 各组在年龄(平均59岁)、BMI(平均30kg/m^2)、心率(平均62bpm)、血压(平均128/76mmHg)和种族(90％为白种人)方面均有很好的匹配。玛伐凯泰组的男性占54％,安慰剂组的男性占65％。

[0801] 在基线时,约73％的随机患者为NYHA II级,27％为NYHA III级。平均LVEF为74％,并且平均瓦尔萨尔瓦LVOT梯度为73mmHg。约10％的患者接受过先前的室间隔减容疗法,75％的患者在接受β受体阻滞剂,17％的患者在接受钙通道阻滞剂,且14％的患者有心房颤动病史。

[0802] 所有患者均以每天一次5mg玛伐凯泰(或匹配的安慰剂)起始,并定期调整剂量以优化患者反应(通过瓦尔萨尔瓦动作降低LVOT梯度)并维持LVEF≥50%。剂量还根据玛伐凯泰的血浆浓度来决定。

[0803] 在玛伐凯泰组中,在治疗结束时,49%的患者正在接受5mg剂量,33%的患者正在接受10mg剂量,并且11%的患者正在接受15mg剂量。三名患者因LVEF<50%暂时停止其剂量,其中两名患者以相同剂量恢复,一名患者剂量从10mg减至5mg。

[0804] 主要终点

[0805] 在30周时评估的主要综合功能终点定义为实现混合静脉氧张力(pVO2)改善≥1.5mL/kg/min且NYHA分级改善至少1级或pVO2改善≥3.0mL/kg/min且NYHA分级无恶化的患者的比例。

[0806] 与安慰剂组相比,玛伐凯泰组中在第30周有更大比例的患者达到主要终点(分别为37%和17%,p=0.0005;见表2)。

[0807] 表2:30周时的主要终点

[0808]

	玛伐凯泰 N=123	安慰剂 N=128	差异 (95% CI)	p 值
总响应者	45 (37%)	22 (17%)	19% (9, 30)	0.0005
与基线相比的变化 pVO_2 ≥1.5 mL/kg/min, 且 NYHA 分级下降	41 (33%)	18 (14%)	19% (9, 30)	
与基线相比的变化 pVO_2 ≥3 mL/kg/min 且 NYHA 分级未增加	29 (23%)	14 (11%)	13% (3, 22)	

[0809] 检查了一系列人口统计特征、基线疾病特征和基线伴随药物对结果的影响。初步分析的结果在所有分析的亚组中一致支持玛伐凯泰(图17)。

[0810] 图17示出了主要复合功能终点的亚组分析。

[0811] 虚线垂直线代表整体治疗效果,实线垂直线(无效果)表示治疗组间没有差异。注:图中展示各个亚组中的效果,均为基线特征。所示的95%置信限度未考虑所进行的比较次数,并且可能无法反映在调整所有其他因素后某一特定因素的影响。不应过度解读组间明显的同质性或异质性。

[0812] 尽管与未接受背景β受体阻滞剂疗法的患者相比,接受背景β受体阻滞剂疗法的患者中玛伐凯泰的益处较小(pVO2改善程度减弱),但对其他次要终点(症状、LVOT梯度)的分析表明,无论是否使用β受体阻滞剂,患者都可能从玛伐凯泰治疗中受益。

[0813] 次要终点

[0814] 通过从基线到第30周运动后LVOT峰值梯度的变化、pVO2的变化、NYHA分级改善的患者比例、堪萨斯城心肌病问卷23(KCCQ-23)临床总结评分(CSS)和肥厚型心肌病症状问卷(HCMSQ)呼吸短促(SoB)领域评分来评估玛伐凯泰对LVOT阻塞、功能能力和健康状况的治疗效果。在第30周,与安慰剂组相比,接受玛伐凯泰的患者所有次要终点均有更显著的改善(表3、图18、图19、表4和图7-10)。

[0815] 表3:从基线到第30周运动后LVOT梯度、pVO2和NYHA分级的变化

[0816]

	玛伐凯泰 N=123	安慰剂 N = 128	差异(95% CI)	p 值
运动后 LVOT 梯度(mmHg)，平均值(SD)	-47 (40)	-10 (30)	-35 (-43, -28)	<0.0001
pVO_2(mL/kg/min)，平均值(SD)	1.4 (3.1)	-0.1 (3.0)	1.4 (0.6, 2.1)	<0.0006
NYHA 分级改善≥1 的人数(%)	80 (65%)	40 (31%)	34% (22%, 45%)	<0.0001

[0817] 图18示出了从基线到第30周LVOT峰值梯度变化的累积分布

[0818] 图19示出了从基线到第30周pVO2变化的累积分布

[0819] 表4:KCCQ-23CSS和HCMSQ SoB领域从基线到第30周的变化

[0820]

	基线，平均值(SD)		从基线到第 30 周的变化，平均值(SD)		差异，LS 平均值(95%CI)和 p 值
	玛伐凯泰	安慰剂	玛伐凯泰	安慰剂	
KCCQ-23 CSS†	n=99 71 (16)	n=97 71 (19)	14 (14)	4 (14)	9 (5, 13) p<0.0001
KCCQ-23 TSS	71 (17)	69 (22)	12 (15)	5 (16)	
KCCQ-23 PL	70 (18)	72 (19)	15 (17)	4 (15)	
HCMSQ SoB‡	n=108 5 (3)	n=109 5 (3)	-3 (3)	-1 (2)	-2 (-2, -1) p<0.0001

[0821] †KCCQ-23CSS得自KCCQ-23的总症状评分(TSS)和身体局限性(PL)评分。CSS范围0至100,评分越高表示症状和/或身体限制越不严重。

[0822] ‡HCMSQ SoB领域评分度量呼吸短促的频率和严重程度。HCMSQ SoB领域评分范围为0至18,评分越低,表示呼吸短促程度越低。

[0823] 没有估算缺失数据来总结基线以及从基线到第30周值的变化。使用重复测量混合模型来评价治疗组间相对于基线的平均值变化的差异。

[0824] 图7示出了KCCQ-23CSS变化的时间过程。图8示出了KCCQ-23CSS从基线到第30周的变化的分布。

[0825] 该图显示了达到一定反应水平的患者的累计百分比。

[0826] 图9示出了HCMSQ SoB变化的时间过程。图10示出了HCMSQ SoB从基线到第30周的变化的分布。

[0827] 16.如何供应/储存和处理

[0828] 玛伐凯泰以含有2.5mg、5mg、10mg或15mg玛伐凯泰的2号尺寸速释硬明胶胶囊形式供应。白色不透明胶囊体上印有“Mava”,不透明帽上印有规格。胶囊含有白色至灰白色粉

末。玛伐凯泰胶囊以30粒一瓶的形式提供,如下表所列:

[0829]

规格	胶囊盖	NDC号
2.5mg	浅紫色	73625-111-11
5mg	黄色	73625-112-11
10mg	粉色	73625-113-11
15mg	灰色	73625-114-11

[0830] 储存

[0831] 在为20℃至25℃(68℉至77℉)下储存,允许波动范围为15℃至30℃(59℉至86℉之间)[参见USP控制室温]。

[0832] 17.患者咨询信息

[0833] 告知患者和/或护理人员阅读FDA批准的患者标签(用药指南)。

[0834] 心力衰竭

[0835] 告知患者必须使用超声心动描记术进行心脏功能监测以监测心力衰竭。告知患者立即向其医疗保健提供者报告任何心力衰竭的迹象或症状。

[0836] 药物相互作用

[0837] 告知患者在玛伐凯泰治疗之前和治疗期间告诉其医疗保健提供者所有伴随产品,包括非处方药物(诸如奥美拉唑、埃索美拉唑或西咪替丁)和补充剂。

[0838] 玛伐凯泰REMS计划

[0839] 玛伐凯泰仅可通过称为玛伐凯泰REMS计划的受限计划获得。告知患者以下值得注意的要求:

[0840] • 患者必须登记参加该计划并遵守持续监测要求。

[0841] 玛伐凯泰仅由经过认证的医疗保健提供者开具处方,并且仅由参与该计划的经过认证的药房分配。向患者提供电话号码和网站,以获取关于如何获取产品的信息。

[0842] 胚胎-胎儿毒性

[0843] 告知妊娠女性和具有生育能力的女性胎儿的潜在风险。告知具有生育能力的女性告诉其医疗保健提供者已知或疑似妊娠。

[0844] 告知有生育能力的女性在用玛伐凯泰治疗期间以及最后一次剂量后4个月内使用有效的避孕措施。告知使用CHC的患者使用替代避孕方法或添加非激素避孕措施,因为玛伐凯泰可能会降低CHC的功效。

[0845] 告知在妊娠期间暴露于玛伐凯泰的女性有监测妊娠结果的妊娠安全性研究。

[0846] 服用玛伐凯泰的说明

[0847] 玛伐凯泰胶囊应整个吞服。告知患者如果其错过玛伐凯泰的一次剂量,应在当天尽快服用该剂量,并在第二天的常规时间服用下一计划的剂量。患者不应同一天服用两个剂量。

[0848] 实施例2.安全性和功效的给药方案的模拟

[0849] 玛伐凯泰具有相当大的药代动力学(PK)可变性,最大的因素是CYP2C19表型。除了表型之外,并且在结合所有PK协变量之后,仍然存在中等程度的个体间可变性。由于PK可变性,需要在降低瓦尔萨尔瓦左心室流出道梯度(VLVOT)的同时维持患者的左心室射血分数(LVEF)达到理想的平衡,并制定了基于超声心动图(ECHO)的滴定方案。已经进行了建模和

模拟分析,以通过CYP2C19表型进一步评价剂量滴定。

[0850] 此外,利用基于暴露反应模拟的方法来研究使用CYP2C19表型均匀分布的多种滴定方案,以便在评估终端每种表型的滴定方案的性能时具有额外的灵敏度。评价包括基因型特定的剂量和滴定、调整开始剂量2.5mg和额外的监测间隔。对于所研究的每种剂量学,关键目标保持一致:限制经历LVEF<50%的模拟患者的百分比(%),同时逐渐增量滴定以达到VLVOT<30mmHg。本实施例概述了下述3种滴定方案的评价。

[0851] 进行模拟所使用的方法如下所述。为了研究所描述的方案,模拟了5000名虚拟oHCM患者,其中大约1000名模拟患者来自以下5种CYP2C19表型中的每种:不良代谢者(PM)、中等代谢者(IM)、正常代谢者(NM)、快速代谢者(RM)和超快速代谢者(UM)。为了构建模拟患者协变量的分布,从研究MYK-461-005(EXPLORER-HCM,NCT03470545)和MYK-461-007(MAVA-LTE,针对oHCM患者,NCT03723655)中的积极治疗受试者集合中选择了协变量集,并按表型分层。

[0852] 在每个方案的模拟中使用相同的5000名模拟患者,以便根据代谢者状态对每个模拟方案的性能进行稳健比较,并控制每周导致方案间差异的患者协变量或残余可变性。

[0853] 每种方案都模拟了104周,设计模拟代码尽可能严密地模拟所关注的方案。对于任何需要剂量中断的患者,4周后增加一次就诊(如果这不是方案的一部分),以评估模拟患者是否符合重新开始疗法的标准。如果他们不符合标准,他们保持脱离疗法(off-therapy)持续另外4周,并且如果没有计划就诊,则"被迫"在4周后(总共8周后)重新开始治疗(即,模拟代码实现了4周后不进行就诊而重新开始治疗,这是滴定方案的临床实施的简化,该方案规定在剂量中断4-6周后重新开始治疗)。患者以下一个可用的较低剂量强度重新开始,并且如果在2.5mg停止,则以相同的2.5mg剂量重新开始。

[0854] 已安排下面每个部分中描述的模拟来提供以下关键项目:

[0855] • 示出104周内在选定时间点按CYP2C19代谢者状态/表型分层的满足LVEF≤50%的患者的百分比的表

[0856] • 示出104周内在同一时间点按CYP2C19代谢者状态/表型分层的满足LVOT≤30mmHg的患者的百分比的表

[0857] • 示出104周内在同一时间点按CYP2C19代谢者状态/表型分层的玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL的患者的百分比的表

[0858] • 示出按CYP2C19代谢者状态/表型分层的关键安全性和功效阈值(LVEF≤50%、LVOT≤30mmHg、玛伐凯泰血浆浓度>700ng/mL并且玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL的患者的百分比)中的每个的图

[0859] • 第104周时按CYP2C19代谢者状态/表型分层的每个CYP2C19代谢者状态/表型的剂量分布。

[0860] 方案#1:首次提出使用统一CYP2C19分层的滴定方案

[0861] 对于这种情况,建议的基于ECHO的剂量学如下:

[0862] • 每位患者以每天一次5mg剂量的玛伐凯泰开始疗法。

[0863] • 所有患者在第4周返回就诊,以评估他们是否符合剂量中断(LVEF<50%)或减量滴定VLVOT<20mmHg的标准。

[0864] • 所有患者均在第12周返回就诊,以获得增量滴定的机会(针对LVEF≥55%和

VLVOT≥30mmHg的患者)。

[0865] • 在第4周剂量中断的患者在4周后返回以评估其是否满足LVEF标准,以便以下一个较低剂量重新开始疗法(如果恢复的LVEF≥50%)。每次就诊均应用此标准。

[0866] • 在第12周增量滴定的患者4周后返回评估LVEF和LVOT梯度。经过这次为期4周的随访后,下次就诊计划在12周后(第28周)进行,以获得下一次增量滴定的机会,此后每12周进行一次(除非出现剂量增量滴定或中断,这将导致额外的4周随访)。

[0867] • 第12周就诊之后,对剂量没有变化的患者在12周后的就诊中进行评价,之后每12周进行评价,直至第52周,并从第52周至第104周每24周进行评价。

[0868] • 第40周后,所有患者均遵循如下相同的就诊计划:12周后,即第52周时就诊,此后每24周就诊一次。为了解释临床上仅针对增量滴定或剂量中断的患者进行的4周随访,对所有模拟患者均在每季度(12周)或每半年(24周)一次的就诊后4周进行评估。

[0869] • 在12周内不能进行另一次增量滴定。

[0870] • 为了简化代码,如果患者在编码的4周随访中未符合LVEF≥50%的标准,则在剂量中断后8周实施“强制重新开始”。此项简化共实施了四次,一次在第20周,另外三次在第40-104周之间。

[0871] 表5示出了按表型分层的104周期间选定时间点内达到LVEF≤50%的患者的百分比。总体而言,LVEF≤50%的患者的最高百分比是基于表型状态的,其中PM中的发生率最高(第24周为10.2%),UM中的发生率最低(所有时间点均为<2%)。这种关系也见于LVOT,PM中满足LVOT≤30mmHg的患者百分比最高,Um中百分比最低(表6)。在所有表型中,>60%的患者在第18周后满足LVOT≤30mmHg。

[0872] 表7显示,达到玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL的患者百分比通常较低,在所有表型中超过此阈值的患者百分比不超过4%。图13描绘了104周时间段内的关键安全性和功效阈值,包括玛伐凯泰血浆浓度>700ng/mL。表8中描述的剂量分布表明,在第104周,在模拟患者中指定的所有表型剂量分布很广,表明对于使用建议剂量学的所有患者,没有一种单一剂量强度是合适的。

[0873] 表5:方案#1:104周给药期间各时间点达到LVEF≤50%的患者百分比,按表型分层

[0874]

周	PM	IM	NM	RM	UM
4	1.81	0.292	0.0993	0.1	0.103
8	4.23	0.68	0.199	0.1	0
10	5.84	1.07	0.0993	0.301	0
12	7.04	0.875	0.0993	0	0
18	7.75	1.65	1.09	0.602	0.103
24	9.96	2.33	1.09	0.903	0.411
30	4.83	2.33	1.09	0.702	0.514
36	6.04	2.62	1.29	0.903	0.925
48	4.93	1.26	1.89	0.903	0.308
72	9.26	2.04	1.59	1.3	0.822
104	5.23	1.46	2.09	1.5	1.03

[0875] 表6:方案#1:104周给药期间各时间点达到LVOT≤30mmHg的患者百分比,按表型分

层

[0876]

周	PM	IM	NM	RM	UM
4	75.6	55.8	48.2	49.2	38
8	84.7	62.8	48.6	51.2	39
10	87.3	65.1	49.8	51.1	38
12	87.5	63	48.3	49.6	38
18	90.5	77.2	67.8	66.7	59.3
24	91.4	77.6	67.1	66.2	61.9
30	90.6	83.7	76.6	78.1	71.9
36	91.8	83.8	80.1	78	75
48	93.1	87.7	79.6	83.1	79.2
72	92.7	89.7	84.2	87	81.1
104	94.1	90.4	88	87.9	82.7

[0877] 表7:方案#1:在104周给药期间各时间点达到玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL的患者百分比,按表型分层

[0878]

周	PM	IM	NM	RM	UM
4	0.201	0	0	0	0
8	1.01	0	0	0	0
10	2.21	0	0	0	0
12	3.42	0	0	0	0
18	3.52	0.292	0	0.201	0
24	5.23	0.68	0.199	0.502	0
30	3.12	0.583	0.199	0.401	0.103
36	3.92	1.07	0.397	0.401	0.103
48	2.41	1.17	0.695	0.201	0
72	3.52	1.26	1.09	0.201	0.206
104	1.81	1.36	0.497	0.401	0.206

[0879] 图13(A-D)示出根据方案#1,LVEF≤50%、VLVOT≤30mmHg、玛伐凯泰血浆浓度>700ng/mL和玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL的患者百分比的时间过程(104周治疗持续时间)。

[0880] 表8:方案#1:第104周的剂量分布,按表型分层

[0881]

CYP	0 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
PM	8.45	50.70	32.90	7.14	0.80

[0882]

IM	2.04	15.35	36.15	33.62	12.83
NM	1.99	6.45	26.91	37.04	27.61
RM	1.91	6.92	26.88	37.71	26.58
UM	1.13	3.19	17.06	35.56	43.06

[0883] 方案#2:第二建议剂量学并进行额外ECHO监测

[0884] 该剂量学与最初建议的剂量学保持了一些相似之处,因为它代表了对所有患者的一种“统一”剂量学,具有相同的开始剂量(5mg)、用于增量和减量滴定的LVEF标准以及用于增量和减量滴定的VLVOT标准。方案#2剂量学与实施例1以及图4-6中的剂量学一致。与方案#1相比,剂量学的主要变化包括:所有患者在第8周均有一次额外就诊,并有减量滴定的机会;无法耐受最低剂量玛伐凯泰的患者(如由在以2.5mg剂量治疗期间两次达到LVEF<50%的患者定义)有机会永久停止;以及继续以每3个月的间隔进行监测进入治疗的第二年。在第8周就诊时,对于第4周未减量滴定且满足VLVOT<20mmHg标准的患者,对仍服用5mg的患者实施了额外减量滴定的机会。模拟实施与以上概述的方法保持一致。此外,在第12周第一次增量滴定机会后,所有的患者就诊均同步为每12周,而不是其上次就诊后12周。第二年,维持每12周的就诊,而不是每24周的就诊。

[0885] 表9示出了按表型分层的104周期间选定时间点内达到LVEF≤50%的患者的百分比。总体而言,LVEF≤50%的患者的最高百分比是基于表型状态的,其中PM中的发生率最高(第8周为4.2%),UM中的发生率最低(所有时间点均为≤1%)。这种关系也见于LVOT,PM中满足LVOT≤30mmHg的患者比例最高,而UM中该比例最低(表10)。除了UM之外的所有表型中,>60%的患者在第18周后满足LVOT≤30mmHg。

[0886] 表11显示,达到玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL的患者百分比通常较低,在所有表型中超过此阈值的患者百分比不超过约2%。图14描绘了104周时间段内的关键安全性和功效阈值,包括玛伐凯泰血浆浓度>700ng/mL。表12中所描绘的剂量分布表明,在所有表型中剂量仍然分布广泛,并且最终分布与原始剂量学相对一致,但约10%的在治疗过程中永久停止的PM除外。该标准似乎对所有其他代谢者表型的影响都极小,并能提高整体效益/风险,同时适当地识别那些可能无法耐受最低可用剂量强度的患者。根据以下的模拟剂量分布,这反映了约10%的PM人群和0.3%的IM人群。考虑到欧盟人群中的CYP2C19表型分布,该标准将排除/永久停止总体上<0.5%的患者。

[0887] 表9:方案#2:104周给药期间各时间点达到LVEF≤50%的患者百分比,按表型分层

[0888]

周	PM	IM	NM	RM	UM
4	1.81	0.292	0.0993	0.1	0.103
8	4.23	0.68	0.199	0.1	0
10	2.82	0.389	0	0	0
12	2.21	0.0972	0	0	0
18	3.23	0.875	0.794	0.401	0.103
24	3.79	1.36	1.09	0.702	0.206
30	4.03	1.85	1.19	0.903	0.308
36	3.26	2.33	1.69	0.702	0.822
48	2.88	2.43	1.09	1.3	1.13
72	2.94	1.95	1.19	1.31	1.13
104	2.8	2.73	0.993	0.803	0.719

[0889] 表10:方案#2:104周给药期间各时间点达到LVOT≤30mmHg的患者百分比,按表型分层

[0890]

周	PM	IM	NM	RM	UM
4	75.6	55.8	48.2	49.2	38
8	84.7	62.8	48.6	51.2	39
10	82.2	59.6	44.3	45.3	34.7
12	73.8	50	40.4	41.2	32.7
18	83.9	71.7	63.5	61.1	55.8
24	88.2	72.9	62.7	61	58.5
30	88.4	81.1	75.3	75.2	69.8
36	89.2	80.4	78.3	75.4	71.3
48	91	87.3	80.5	82.1	77.6

[0891]

72	91.5	90.4	81.8	85.8	82.3
104	93.6	92.8	86.1	88.3	84.9

[0892] 表11:方案#2:在104周给药期间各时间点达到玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL的患者百分比,按表型分层

[0893]

周	PM	IM	NM	RM	UM
4	0.101	0	0	0	0
8	1.11	0	0	0	0
10	0.302	0	0	0	0
12	0.302	0	0	0	0
18	1.01	0.0972	0	0.1	0
24	2.05	0.583	0.199	0.401	0
30	1.65	0.292	0.497	0.1	0.103
36	2	0.68	0.596	0.201	0.103
48	2.24	0.875	0.298	0.301	0
72	2.4	0.974	0.993	0.502	0.103
104	2.13	1.36	1.09	0.502	0.103

[0894] 图14(A-D)示出根据方案#2,(A)LVEF<=50%、(B)VLVOT<=30mmHg、(C)玛伐凯泰血浆浓度>700ng/mL和(D)玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL的患者百分比的时间过程(104周治疗持续时间)。

[0895] 表12:方案#2:第104周的剂量分布,按表型分层

[0896]

CYP	DC	0mg	2.5mg	5mg	10mg	15mg
PM	10.16	0.00	50.20	34.10	7.04	0.50
IM	0.29	0.00	15.26	37.90	33.62	13.02
NM	0.00	0.00	7.25	25.62	38.23	28.90
RM	0.10	0.00	7.62	27.68	35.51	29.09
UM	0.00	0.00	3.70	15.72	34.12	46.45

[0897] 方案#3:较低的开始剂量并进行额外的ECHO监测的评价

[0898] 该方案与如上面定义为“方案2”的方案保持相同,但开始剂量较低为2.5mg。对该

方案进行评价是为了评估是否可以为已知CYP2C19PM的患者提供简单的建议,诸如较低的开始剂量。为了进行此模拟,对所有患者以2.5mg开始剂量开始,但其目的是评估在不对滴定方案进行其他修改的情况下,某一亚组表型是否可以从较低的开始剂量中受益。

[0899] 表13示出了按表型分层的104周期间选定时间点内达到LVEF≤50%的患者的百分比。总体而言,LVEF≤50%的患者的最高百分比是基于表型状态的,其中PM中的发生率最高(第24周为4.9%),UM中的发生率最低(所有时间点均为≤1%)。这种关系也见于LVOT,PM中满足LVOT≤30mmHg的患者比例最高,而UM中该比例最低(表14)。除了UM之外的所有表型中,>60%的患者在第30周后满足LVOT≤30mmHg。

[0900] 表15显示,达到玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL的患者百分比通常较低,但高于上述方案2,其中在所有表型中超过此阈值的患者百分比不超过约2.6%。图15描绘了104周时间段内的关键安全性和功效阈值,包括玛伐凯泰血浆浓度>700ng/mL。表16中所示的剂量分布与上述方案2获得的分布非常一致,表明随着时间的推移,相同的患者最终会实现相似的个体化最佳剂量。与上述方案2相比,该方案对患者的功效有所延迟,且安全性没有改善。主要原因是,在方案2中,在第8周引入额外的减量滴定就诊为最终可能需要更低的剂量的患者提供了增加的提早进行减量滴定的机会。以较低剂量开始的患者,尤其是PM,会消除额外减量滴定机会带来的益处,并且当他们最终在第12周或以后增量滴定时,没有ECHO就诊的治疗持续时间与前12周相比会延长,这导致总体上达到LVEF≤50%的PM百分比更高,但治疗时间较晚,即在第24周而不是第8周。表16显示,在第104周,模拟患者中分配的所有表型的剂量分布广泛,表明对于使用建议剂量学的所有患者,没有单一剂量强度是合适的。

[0901] 表13:方案#3:104周给药期间各时间点达到LVEF≤50%的患者百分比,按表型分层

[0902]

周	PM	IM	NM	RM	UM
4	0	0	0	0	0

[0903]

8	0.604	0	0	0	0
10	0.503	0	0	0	0
12	0.302	0	0	0	0
18	2.23	0.292	0.199	0	0
24	4.88	0.292	0	0.502	0
30	3.68	1.46	1.09	0.401	0.206
36	4.25	1.65	1.69	0.401	0.617
48	3.18	2.24	0.596	1.3	0.822
72	3.15	1.85	1.19	1.2	1.13
104	2.89	2.73	0.894	0.803	0.719

[0904] 表14:方案#3:104周给药期间各时间点达到LVOT≤30mmHg的患者百分比,按表型分层

[0905]

周	PM	IM	NM	RM	UM
4	43.5	29	27	26	21.3
8	54.2	34.8	26	29.1	22.5

10	60.8	36.2	28.4	28.4	22
12	60.3	34.8	27	27.7	21.6
18	79.4	60	48.3	47.6	37.3
24	85.2	61.3	47.1	48	41
30	88.7	75.9	67.7	67.9	58.6
36	89	75.4	70.8	68	59.4
48	91.3	84.7	75.9	77.6	71.6
72	91.6	90	80.6	83.7	81
104	93.8	92.2	85.6	87.9	84.5

[0906] 表15:方案#3:在104周给药期间各时间点达到玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL的患者百分比,按表型分层

[0907]

周	PM	IM	NM	RM	UM
4	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
18	0.506	0	0	0	0
24	2.64	0.194	0	0	0
30	1.64	0.194	0.199	0	0.103
36	2.49	0.389	0.397	0.1	0.103

[0908]

48	2.22	1.07	0.298	0.201	0
72	2.6	0.974	0.894	0.502	0.206
104	1.56	1.07	1.09	0.402	0

[0909] 图15(A-D)示出根据方案#3,(A)LVEF<=50%、(B)VLVOT<=30mmHg、(C)玛伐凯泰血浆浓度>700ng/mL和(D)玛伐凯泰血浆浓度>1000ng/mL的患者百分比的时间过程(104周治疗持续时间)。

[0910] 表16:方案#3:第104周的剂量分布,按表型分层

[0911]

CYP	DC	0mg	2.5mg	5mg	10mg	15mg
PM	9.56	0.00	50.10	35.21	6.74	0.50
IM	0.29	0.00	14.87	39.75	33.53	11.66
NM	0.00	0.00	7.25	26.71	38.43	27.61
RM	0.10	0.00	7.02	29.09	36.61	27.18
UM	0.00	0.00	4.01	15.93	35.35	44.71

[0912] 总结

[0913] 总之,评估了几种滴定方案以改进所提出的滴定方案。方案评价了所评估的监测频率、表型特定的固定剂量、表型特定的开始剂量、表型特定的滴定规则以及永久停止标准。第二建议剂量学(方案#2)被认为能为整个人群提供最佳的效益/风险,同时特别是对于PM而言提高安全性。对方案#3进行测试以评估是否可以对已知CYP2C19表型的患者做出简

单的修改/建议。对于PM来说,较低的开始剂量建议并没有引起效益/风险的改善。这导致达到VLVOT≤30mmHg的时间延迟,以及一次就诊时LVEF≤50%的患者百分比更高。虽然安全性在前12周内似乎有所改善,但达到LVEF≤50%的患者总体百分比高于方案#2。然而,这一现象正如预期的那样,在患者于第12周增量滴定后才出现。这突出表明,对滴定方案进行简单的修改(诸如较低的开始剂量)并不能改善PM的安全性。根据表型对给药方案进行额外的改变可能会对于PM带来轻微益处,但会在标签复杂性、用药错误风险及其对安全性的影响方面给整个患者群体带来额外的风险。平衡所有这些因素后,经评估,方案#2中的这种统一剂量学可以改善效益/风险而没有引入过多的复杂性可能导致意外的用药错误的标签。

[0914] 图16(A和B)示出了方案#1与方案#2在实现LVEF低于50%的患者百分比方面的比较。从图中可以看出,根据方案#2,较低百分比的患者(尤其是不良代谢者患者)的LVEF<50%。例如,根据方案#1,第24周时约10%的不良代谢者(PM)患者和约1.2%的非PM患者的LVEF<50%,而根据方案#2,第24周时约3.8%的PM患者和约0.85%的非PM患者的LVEF<50%。此外,根据方案#1,约7%的不良代谢者(PM)患者和约0.25%的非PM患者在第12周的LVEF<50%,而根据方案#2,约2.2%的PM患者和约0.025%的非PM患者在第12周的LVEF<50%。

[0915] 实施例3.风险评价与减轻策略(REMS)

[0916] I.REMS目标

[0917] 玛伐凯泰风险评价与减轻策略(REMS)计划的目标是减轻因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险。

[0918] 目的:

[0919] 1.通过定期超声心动图监测以检测因收缩功能障碍引起的心力衰竭。

[0920] 2.每次配药前筛查药物相互作用。

[0921] II.REMS要求

[0922] REMS计划管理者必须确保医疗保健提供者、患者、药房和批发商-分销商遵守以下要求:

[0923]

1. 开具玛伐凯泰处方的医疗保健提供者必须:	
经过认证以开具处方	1. 查看药物的处方信息。 2. 查看计划概述和医疗保健提供者和药房的教导计划。

		3. 成功完成医疗保健提供者知识评估并将其提交给REMS。 4. 通过完成医疗保健提供者登记表并将其提交给REMS进行登记。
	治疗起始前(第一剂量)	5. 使用患者手册为患者提供关于因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险的咨询服务。 6. 使用患者手册向患者提供关于与CYP2C19和CYP3A4抑制剂和诱导剂的药物间相互作用风险，以及告知医疗保健提供者他们服用的所有处方药物和非处方药物的必要性的咨询服务。 7. 向患者提供患者手册。 8. 通过获得超声心动图来评估患者的心血管状况和起始治疗的适当性。使用患者登记表记录并向REMS提交超声心动图确认和治疗授权。 9. 评估患者的处方药物、非处方药物和补充剂的药物间相互作用。使用患者登记表记录并向REMS提交。 10. 通过完成患者登记表并向REMS提交来登记患者。
[0924]	治疗期间：治疗起始后4、8和12周，以及此后每12周，除非剂量改变、起始弱CYP2C19抑制剂或起始中等CYP3A4抑制剂	11. 使用患者手册向患者提供有关收缩功能障碍导致的心力衰竭风险以及与CYP2C19和CYP3A4抑制剂和诱导剂的药物间相互作用以及相关的安全使用要求的咨询服务。 12. 通过超声心动图评估患者的心血管状态和继续治疗的适当性。使用患者状态表记录并向REMS提交超声心动图确认和治疗授权。 13. 评估患者的处方药物、非处方药物和补充剂的药物间相互作用。使用患者状态表记录并向REMS提交继续治疗的授权。
	治疗期间：任何剂量改变后4周和12周，起始弱CYP2C19抑制剂或起始中等CYP3A4抑制剂，以及此后每12周	14. 使用患者手册向患者提供有关收缩功能障碍导致的心力衰竭风险以及与CYP2C19和CYP3A4抑制剂和诱导剂的药物间相互作用以及相关的安全使用要求的咨询服务。 15. 通过超声心动图评估患者的心血管状态和继续治疗的适当性。使用患者状态表记录并向REMS提交超声心动图确认和继续治疗的授权。 16. 评估患者的处方药物、非处方药物和补充剂的药物间相互作用。使用患者状态表记录并向REMS提交继续治疗的授权。
	始终	17. 报告因收缩功能障碍导致的心力衰竭不良事件
	2. 接受处方玛伐凯泰的患者：	
	治疗起始前(第一剂量)	1. 使用患者手册，接受来自医疗保健提供者关于因收缩功能障碍(心脏无法向身体泵送足够的血液)导致的心力衰竭风险的咨询服务。

[0925]

	2. 使用患者手册，接受来自医疗保健提供者关于药物间相互作用的风险，以及告知医疗保健提供者他们服用的所有处方药物和非处方药物以及补充剂的必要性的咨询服务。 3. 获取超声心动图以检查他们的心脏。 4. 通过与医疗保健提供者完成患者登记表来登记加入 REMS。登记信息将提供给 REMS。
治疗期间：治疗起始后 4 周、8 周和 12 周，以及此后每 12 周，除非剂量改变或开始某些新药物	5. 接受来自医疗保健提供者关于因收缩功能障碍(当心脏无法向身体泵送足够的血液时)导致的心力衰竭的风险的咨询服务。 6. 使用患者手册，接受来自医疗保健提供者关于药物间相互作用的风险，以及告知医疗保健提供者他们服用的所有处方药物和非处方药物以及补充剂的必要性的咨询服务。 7. 获取超声心动图以检查他们的心脏。
治疗期间：剂量改变以及开始某些新药物后 4 周和 12 周，以及此后每 12 周	8. 接受来自医疗保健提供者关于因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险的咨询服务。 9. 使用患者手册，接受来自医疗保健提供者关于药物间相互作用的风险，以及告知医疗保健提供者他们服用的所有处方药物和非处方药物以及补充剂的必要性的咨询服务。 10. 获取超声心动图以检查他们的心脏。
每次处方分配前	11. 与药剂师一起审查所有处方药物、非处方药物和补充剂。 12. 接受来自药剂师关于药物间相互作用的咨询服务。
始终	13. 如果出现新的或恶化的心力衰竭症状，告知医疗保健提供者或寻求其他医疗关注。 14. 告知其他医疗保健提供者关于使用玛伐凯泰治疗的信息。 15. 告知医疗保健提供者所有药物及任何变化，包括非处方药物和补充剂。
3. 分配玛伐凯泰的药房必须：	
经过认证以配药	1. 指定授权代表完成认证过程并代表药房监督 REMS 的实施和遵守情况。 2. 让授权代表审查处方信息、医疗保健提供者和药房的教导计划以及计划概述。 3. 让授权代表成功完成药房授权代表知识评估并将其提交给 REMS。 4. 通过完成药房登记表并提交给 REMS 让授权代表代表药房登记参加 REMS。 5. 使用医疗保健提供者和药房的计划概述和教导计划对所有参与分配玛伐凯泰的相关人员进行培训。
分配前	6. 为患者提供关于药物间相互作用的咨询。

[0926]

	7. 评估患者的处方药物、非处方药物和补充剂的药物间相互作用。使用药房药物相互作用和咨询清单记录并提交给 REMS。 8. 记录处方剂量。 9. 通过联系 REMS 获得分配每个处方的授权，以验证开处方者是否经过认证、患者是否已登记、医疗保健提供者是否已授权患者接受药物、患者是否已接受咨询以及药房是否已识别并解决了任何药物间相互作用。 10. 向患者提供患者手册。 11. 分配不超过 35 天的玛伐凯泰供应量。
维持分配认证	12. 通过成功完成药房授权代表知识评估并完成药房登记表(如果授权代表发生变化)让新的授权代表登记参加 REMS。
始终	13. 报告因收缩功能障碍导致的心力衰竭不良事件 14. 不得分发、转让、借出或出售玛伐凯泰，除了向经认证的药房外。 15. 保留配药信息记录。 16. 保留相关人员完成 REMS 培训的记录。 17. 保留所有过程和程序均已到位并得到遵守的记录。 18. 遵守 **REMS 计划管理者**或代表 REMS 计划经理的第三方进行的审计，以确保所有过程和程序均已到位并得到遵守。
4. 分发玛伐凯泰的批发商-分销商必须：	
为了能够分发	1. 建立过程和程序以确保药物仅分发给经过认证的药房。 2. 对参与分发玛伐凯泰的所有相关人员进行关于 REMS 要求的培训。
始终	3. 仅向经过认证的药房分发。 4. 保留所有玛伐凯泰货物的药物分发记录。 5. 遵守 REMS 计划管理者或代表 REMS 计划经理的第三方进行的审计，以确保所有过程和程序均已到位并得到遵守。

[0927] REMS计划管理者必须为开具玛伐凯泰处方的医疗保健提供者提供培训。

[0928] 培训包括以下教导材料：

[0929] • 计划概述

[0930] • 医疗保健提供者和药房的教导计划

[0931] • 医疗保健提供者知识评估

[0932] 培训必须以线上方式、通过电子邮件和通过邮寄以硬拷贝形式可获得。

[0933] REMS计划管理者必须为分配玛伐凯泰的药房提供培训。

[0934] 培训包括以下教导材料：

[0935] • 计划概述

[0936] • 医疗保健提供者和药房的教导计划

[0937] • 药房授权代表知识评估

[0938] 培训必须以线上方式、通过电子邮件和通过邮寄以硬拷贝形式可获得。

[0939] 为了支持REMS运行,REMS计划管理者必须:

[0940] 1.根据收到患者登记表、患者状态表以及药房药物相互作用和咨询清单,按照以下计划授权为每位患者配药:

[0941] • 对于初次配药:如果未完成患者登记表和药房药物相互作用和咨询清单,则在收到完整的表之前,患者不被授权接受药物。

[0942] • 对于后续配药:如果在应进行超声心动图检查的那周最后一天后的3个日历日内未收到患者状态表(如医疗保健提供者和药房的教导计划中所述),并且在每次配药之前未完成药房药物相互作用和咨询清单,则在收到完整的表之前,患者不被授权接受药物。

[0943] 2.建立并维护REMS网站。REMS网站必须包括线上完成医疗保健提供者和药房认证和登记的功能;在线登记和管理患者的功能,包括完成药房药物相互作用和咨询清单和患者状态表;审查患者登记和授权状态以及医疗保健提供者认证状态以及获得配药授权的功能;以及打印处方信息、用药指南和REMS材料的选项。所有面向消费者和医疗保健提供者的产品网站均必须包括指向REMS计划网站的显眼的REMS特定链接。REMS计划网站不得链接回促销产品网站。

[0944] 3.当玛伐凯泰首次可商购获得时,使REMS网站全面投入运行,并且所有REMS材料都可通过网站和玛伐凯泰REMS呼叫中心获取。

[0945] 4.建立并维护针对REMS参与者的REMS呼叫中心。

[0946] 5.建立并维护在玛伐凯泰REMS中注册和/或获得认证的所有REMS参与者的经过验证的安全数据库。

[0947] 6.确保医疗保健提供者和药房能够线上和通过传真完成认证过程。

[0948] 7.确保医疗保健提供者能够线上和通过传真完成患者登记过程。

[0949] 8.确保医疗保健提供者能够线上和通过传真完成患者状态表。

[0950] 9.确保药房能够记录处方剂量,并线上和通过传真完成药房药物相互作用和咨询清单。

[0951] 10.确保药房能够线上和通过电话获得配药授权。

[0952] 11.向(1)尝试开具或分配玛伐凯泰但尚未获得认证或(2)询问如何获得认证的医疗保健提供者提供计划概述、医疗保健提供者和药房的教导计划以及医疗保健提供者登记表或药房登记表。

[0953] 12.在医疗保健提供者和药房获得REMS中的认证后1个工作日内通知他们。

[0954] 13.患者登记完成后,在1个工作日内通知医疗保健提供者。

[0955] 14.使经过认证的医疗保健提供者可以访问其登记的患者和经过认证的药房的数据库。

[0956] 15.使经过认证的药房可以访问经过认证的医疗保健提供者和登记的患者的数据库。

[0957] 16.使经过授权的批发商-分销商可以访问经过认证的药房的数据库。

[0958] 为了确保REMS参与者遵守REMS,REMS计划管理者必须:

[0959] 17.每年核实经过授权的代表的姓名和联系信息是否与药房的当前指定授权代表相符。如果不同,药房必须重新认证新的授权代表。

[0960] 18.保留足够的记录以证明已满足REMS要求,包括但不限于以下项的记录:玛伐凯泰分发和分配、医疗保健提供者和药房的认证、登记患者、已完成的患者状态表和药房药物相互作用和咨询清单,以及认证药房和批发商-分销商的审计。这些记录必须随时可供FDA检查。

[0961] 19.建立并维护解决不遵守REMS要求的计划。

[0962] 20.持续监控医疗保健提供者、药房和批发商-分销商,以确保满足REMS要求。如果识别到不遵守情况,则采取纠正行动,包括取消认证。

[0963] 21.在药房和批发商-分销商获得认证后不迟于180个日历日内对其进行审计且并每年进行一次,以确保所有REMS过程和程序均已到位、发挥作用并支持REMS要求。

[0964] 22.根据对玛伐凯泰REMS的监控和评价,采取合理的步骤以改进REMS要求的运行并遵守REMS要求。

[0965] III.REMS评估时间表

[0966] REMS计划管理者必须从REMS计划首次批准之日起每年提交REMS评估。为了便于纳入尽可能多的信息,同时留出合理的时间准备提交,每次评估所涵盖的报告间隔应不早于该评估提交日期前60个日历日。REMS计划管理者必须提交每项评估,以便FDA能够在截止日期或之前收到。

[0967] IV.REMS材料

[0968] 以下材料是玛伐凯泰REMS的一部分:

[0969] 登记表

[0970] 医疗保健提供者:

[0971] 1.医疗保健提供者登记表

[0972] 患者:

[0973] 2.患者登记表

[0974] 药房:

[0975] 3.药房登记表

[0976] 培训和教导材料

[0977] 医疗保健提供者:

[0978] 4.医疗保健提供者和药房的教导计划

[0979] 5.计划概述

[0980] 6.医疗保健提供者知识评估

[0981] 患者:

[0982] 7.患者手册

[0983] 药房:

[0984] 8.医疗保健提供者和药房的教导计划

[0985] 9.计划概述

[0986] 10.药房授权代表知识评估

[0987] 患者护理表

[0988] 11.患者状态表

[0989] 12.药房药物相互作用和咨询清单

[0990] 其他材料

[0991] 13.REMS网站

[0992] 实施例4.药物间相互作用模拟

[0993] 目的陈述:玛伐凯泰是一种首创的、选择性的、变构的且可逆性的心脏肌球蛋白抑制剂,正在开发用于治疗患有有症状的阻塞性肥厚型心肌病的成年人。玛伐凯泰在肝中主要通过CYP2C19(74%)、CYP3A4(18%)和CYP2C9(8%)代谢。应用先前开发的适合用途的基于生理学的药代动力学(PBPK)模型来探索强CYP3A4/CYP2C19诱导剂—利福平以及强CYP3A4诱导剂—卡马西平对玛伐凯泰暴露的诱导作用。

[0994] 方法:使用Simcyp v19(Certara)进行建模和模拟分析。玛伐凯泰化合物文件已在健康名志愿者中针对额外的玛伐凯泰I期临床数据进行了进一步验证。DDI模拟研究设计包括引入诱导剂给药期以使诱导效果最大化(利福平600mg QD持续7天,卡马西平400mg BID持续14天),随后是单个玛伐凯泰剂量(15mg),继续给药诱导剂再持续2个月,至虚拟试验结束。所有模拟均使用Simcyp Simulator(V19)中提供的默认利福平和卡马西平化合物文件。模拟的结果按3个人群分层:包含所有CYP2C19表型的健康志愿者;不包括CYP2C19不良代谢者(PM)的健康志愿者;仅包括CYP2C19 PM的健康志愿者。

[0995] 数据和结果:利福平DDI模拟观察到,对于所有评价的虚拟人群,玛伐凯泰AUC_{0-T}适度降低(几何平均值(GM)60-69%),Cmax轻微降低(GM 4-7%)。在利福平诱导存在下,玛伐凯泰清除增加了2.5倍至3.2倍。对于所有虚拟人群而言,DDI模拟与卡马西平导致玛伐凯泰AUC_{0-T}(GM 13-30%)微弱降低和Cmax(GM 1%)轻微降低。在卡马西平诱导存在下,玛伐凯泰清除增加了1.1倍至1.4倍。

[0996] 结论:使用Simcyp模拟器来研究基于虚拟人群中CYP2C19表型分布的强CYP2C19和/或CYP3A4诱导对玛伐凯泰暴露的影响。应用模型来了解强CYP2C19/CYP3A4诱导(利福平)的影响,揭示所有人群中玛伐凯泰暴露均有适度减少。当将玛伐凯泰与卡马西平(一种效力较低的强CYP3A4诱导剂)共同施用时,在所有人群中均观察到弱诱导作用。由于与强CYP2C19和/或CYP3A4诱导剂共同施用时玛伐凯泰暴露降低,因此建议玛伐凯泰与CYP2C19和CYP3A4的强和中等诱导剂是禁忌的。

[0997] 实施例5.伴随施用模拟

[0998] 目的陈述:玛伐凯泰首创的、变构的、选择性的且可逆性的心脏肌球蛋白抑制剂,目前正在开发用于治疗患有有症状的阻塞性肥厚型心肌病的成年人。利用基于生理学的药代动力学(PBPK)模型来探索玛伐凯泰受害者药物间相互作用(DDI)状态与CYP2C19和CYP3A4诱导。进一步实施了PBPK模型,以探索CYP2C19和CYP3A4抑制剂对玛伐凯泰药代动力学的潜在影响。

[0999] 方法:所有建模均使用Simcyp v19软件(Certara)进行。先前开发的适合用途的PBPK模型通过来自玛伐凯泰DDI研究的额外临床数据与CYP3A4抑制剂维拉帕米进行了验证。使用Simcyp库化合物噻氯匹定、奥美拉唑、伊曲康唑、地尔硫卓和西咪替丁,分别探索对CYP2C19和CYP3A4的强、中等、和弱抑制,以了解在最大建议临床剂量(15mg QD)下对玛伐凯泰暴露的潜在影响。在稳定状态条件下对玛伐凯泰和行为者(perpetrator)进行了模拟,并

根据CYP2C19表型探索了DDI可能性。

[1000] 数据与结果:强CYP2C19或CYP3A4抑制的模拟导致几何平均AUC分别增加高达2.3倍和1.8倍,并且几何平均Cmax分别增加高达1.6倍和1.5倍,抑制表现出表型特异性趋势,例如,强CYP2C19抑制对CYP2C19超快速代谢者的影响最大,而强CYP3A4抑制对不良代谢者的影响最大(图20A和B)。预计中等CYP2C19或CYP3A4抑制使AUC增加高达1.6倍并且Cmax增加高达1.4倍。预计弱CYP2C19抑制使AUC和Cmax分别最多增加1.4倍和1.2倍,而预计弱CYP3A4抑制使玛伐凯泰暴露增加不到1.1倍。结果如图20(A和B)所示。

[1001] 结论:由于CYP2C19是一种高度多态性的酶,因此,跨CYP2C19表型的模拟结果用于告知患者群体中CYP2C19和CYP3A4 DDI抑制情况下玛伐凯泰的剂量学。由于在模拟中观察到暴露增加,因此提出了中等至强CYP2C19抑制剂与强CYP3A4抑制剂共同施用的禁忌。还提出了针对弱CYP2C19抑制剂或中等CYP3A4抑制剂的其他建议,包括对接受稳定抑制剂方案的患者,以批准的推荐剂量开始玛伐凯泰治疗,以及对打算开始使用这些抑制剂的疗法的患者,将玛伐凯泰剂量降低一个级别。总之,实施PBPK建模是为了考虑到CYP2C19表型差异而为玛伐凯泰DDI抑制建议提供信息。

[1002] 实施例6.风险评价与减轻策略要求

[1003] REMS必须包括以下内容:

[1004] 确保安全使用的要素:需要确保安全使用所必需的要素作为REMS的一部分来减轻药物标签中列出的因收缩功能障碍导致的心力衰竭的风险。

[1005] REMS包括以下要素来减轻这种风险:

[1006] • 医疗保健提供者具有特定经验或培训,或经过专门认证

[1007] • 分配该药物的药房、执业医师或医疗保健机构经过专门认证

[1008] • 在具有安全使用条件的证据或其他记录的情况下向患者分配药物

[1009] • 每名使用药物的患者都要接受一定的监控

[1010] 实施系统:REMS必须包括一个实施系统,以监控、评价和发挥功能以改进确保安全使用的要素(如上所述)的实施,这些要素要求:分配药物的药房必须经过专门认证,并且在具有安全使用条件的记录的情况下将药物分配给患者。

[1011] REMS由确保安全使用的要素、实施系统和用于提交REMS评估的时间表组成。

[1012] REMS评估计划必须包括但不限于以下内容:计划推广和沟通(提供仅1年评估的数据)

[1013] 1.REMS计划网站

[1014] a)REMS网站上线日期

[1015] b)REMS计划网站的总访问次数和独立访问次数

[1016] c)下载或访问的玛伐凯泰REMS材料的数量和类型

[1017] 计划实施与运营

[1018] 2.REMS呼叫中心报告(提供两个先前报告期、当前报告期的数据和累计数据)

[1019] a)按利益相关者类型(患者、医疗保健提供者、指定人员、药房、批发商-分销商、其他)划分的呼叫数量

[1020] b)呼叫原因概述(例如,登记问题)和利益相关者类型(患者、医疗保健提供者、指定人员、药房、其他)。将概述限制在每个利益相关者组呼叫的前五个主要原因内。

[1021] c)如果呼叫的概述原因表明投诉,则包括关于投诉的性质以及呼叫者是否指出了潜在的REMS负担或患者访问问题的详细信息

[1022] d)如果呼叫的概述原因表明与心力衰竭或禁忌药物或药物相互作用相关的不良事件,则包括详细信息和呼叫结果

[1023] e)REMS呼叫中心在20分钟内接听的呼叫百分比

[1024] f)接听电话的最短等待时间、接听电话的最长等待时间和接听电话的平均时间

[1025] g)呼叫者在电话被接听前放弃呼叫的情况下REMS呼叫中心的呼叫百分比

[1026] f)放弃呼叫的最短等待时间、放弃呼叫前的最长等待时间以及放弃呼叫的中位等待时间

[1027] 3.计划实施(提供仅1年评估的数据)

[1028] a)玛伐凯泰首次商业可获得的日期

[1029] b)对于每个利益相关者(医疗保健提供者、指定人员、药房、患者),他们获得认证的日期

[1030] c)玛伐凯泰REMS呼叫中心建立并全面投入运行的日期

[1031] 4.REMS认证和登记(提供两个先前报告期、当前报告期的数据和累计数据)

[1032] a)医疗保健提供者:

[1033] i.新认证的医疗保健提供者的数量和活跃的(即在报告期内至少开过一次处方)医疗保健提供者的数量,将所述医疗保健提供者按资格证明(例如医学博士、骨科医学博士、执业护士、医师助理、其他)、专业(例如心脏病学、电生理学、遗传学家、其他)和地理区域(由美国人口普查定义)进行分层。如果"其他"占受访者>10%,则提供所识别的最常见的专业。具体识别和分类某个专业是属于心脏病学还是非心脏病学

[1034] b)按角色分层的指定人员的数量(例如RPh/PharmD、RN、NP或PA)

[1035] i.医疗保健提供者和指定人员认证方法(线上或传真)

[1036] c)药房

[1037] i.新认证药房的数量

[1038] ii.活跃药店(即分配过玛伐凯泰)的数量

[1039] d)患者

[1040] i.按年龄、性别和地理区域的综合变量分层的新登记患者的数量和活跃(即接受过至少一次玛伐凯泰分配)患者的数量。提供登记患者的最低和最高年龄。对于性别/年龄变量,使用以下年龄范围:18岁以下、18-40岁、41-60岁、61岁及以上

[1041] e)批发商-分销商

[1042] i.新签约批发商-分销商的数量和活跃(即已运送玛伐凯泰)批发商-分销商的数量

[1043] 5.REMS遵守(提供两个先前报告期、当前报告期的数据和累计数据)

[1044] a)不遵守计划的副本,包括医疗保健提供者、药房和批发商-分销商的不遵守标准、针对每种情况采取的解决不遵守的行动,以及哪些事件导致玛伐凯泰REMS认证被取消(从1年评估开始,此后每年一次)

[1045] b)审计

[1046] i.药店和批发商/分销商的审计计划副本

[1047] ii.针对每个利益相关者(药店和批发商-分销商)的审计结果的报告

[1048] iii.预期审计次数以及已进行的审计次数。

[1049] iv.记录相关人员完成培训

[1050] v.记录到位的过程和程序以遵守玛伐凯泰REMS

[1051] vi.验证每个受审计利益相关者的站点指定的授权代表是否保持不变。如果不同,记录药房已用新授权代表的姓名和联系信息重新认证

[1052] vii.对每组受审计利益相关者所发现的缺陷数量和类型占受审计利益相关者的百分比。

[1053] viii.对于每个受审计的药房,以下缺陷的数量(分子)除以该药房受审计的配药次数(分母):

[1054] •医疗保健提供者未获得认证,并且分配了处方

[1055] •患者未登记且分配了处方

[1056] •未完成药物相互作用和咨询清单,且分配了处方

[1057] •审计药物相互作用和咨询清单表,发现药物已分配但未采取所需行动

[1058] •授权被拒且分配了处方

[1059] ix.对于发现缺陷的利益相关者,成功完成纠正和预防行动(CAPA)计划的利益相关者的数量,以及占已请求CAPA计划的利益相关者的百分比

[1060] x.对于未完成CAPA计划的任何利益相关者,所采取行动的描述

[1061] c)医疗保健提供者不遵守(对于每个不遵守事件,报告来源、事件描述、事件根本原因分析以及采取的纠正行动)

[1062] i.不遵守玛伐凯泰REMS计划要求的医疗保健提供者的数量。提供为活跃医疗保健提供者的百分比。

[1063] ii.被取消认证的医疗保健提供者的数量以及取消认证的原因,也提供为活跃医疗保健提供者的百分比。包括是否有任何医疗保健提供者重新获得认证。

[1064] d)药房(对于每个不遵守事件,报告来源、事件描述、根本原因分析以及采取的纠正行动)

[1065] i.检测到不遵守玛伐凯泰REMS的药房数量(分子)除以分配玛伐凯泰的所有药房的数量(分母)

[1066] ii.分配玛伐凯泰的未经认证药房的数量(分子)除以分配玛伐凯泰的所有药房的数量(分母)。预计遵守率为99.9%。

[1067] iii.未经认证的药房分配的玛伐凯泰处方的数量(分子)除以分配的所有玛伐凯泰处方的数量(分母)以及为防止将来再次发生而采取的行动。预计遵守率为99.9%

[1068] iv.由未经认证的医疗保健提供者书写的所分配玛伐凯泰处方的数量(分子)除以所有已分配的处方的数量(分母)。对于由未经认证的医疗保健提供者书写的所分配处方,提供根本原因分析以及为防止将来再次发生而采取的行动。预计遵守率为99.9%。

[1069] v.分配给非登记患者的玛伐凯泰处方的数量(分子)除以所有分配的处方的数量(分母)。对于分配给非登记患者的处方,提供根本原因分析以及为防止将来再次发生而采取的行动。预计遵守率为99.9%。

[1070] vi.根据来自未经认证的医疗保健提供者的处方分配给非登记患者的玛伐凯泰处

方的数量(分子)除以所有分配的处方的数量(分母)。对于根据来自未经认证的医疗保健提供者的处方分配给非登记患者的处方,提供根本原因分析以及为防止将来再次发生而采取的行动。预计遵守率为99.9%。

[1071] vi.由于认证药房绕过玛伐凯泰REMS授权过程而分配玛伐凯泰处方的次数(分子)除以所有认证药房(分母)。提供根本原因分析并包括如何识别事件的描述以及采取的任何纠正行动。预计遵守率为99.9%。

[1072] vii.被取消认证的药房的数量、取消认证的原因以及解决不遵守问题的行动。提供为被取消认证的药房数量(分子)除以所有认证药房的数量(分母)的比率。

[1073] e)批发商-分销商(对于每个不遵守事件,报告来源、事件描述、根本原因分析以及采取的纠正行动)

[1074] i.检测到的不遵守玛伐凯泰REMS的签约批发商-分销商的数量(分子)除以签约批发商-分销商的数量(分母)

[1075] ii.被暂停分发的批发商-分销商的数量、暂停的原因以及解决不遵守问题的行动

[1076] iii.玛伐凯泰分发至非认证药房的次数(分子)除以玛伐凯泰分发的次数(分母)

[1077] 6.利用率数据(提供两个先前报告期、当前报告期的数据和累计数据)

[1078] a)已分配处方数(新配药和补充),按以下分层:

[1079] i.医疗保健提供者的学位/资格证明和地理区域

[1080] ii.患者人口统计(年龄和性别以及地理区域)

[1081] b)接受和拒绝(未授权)的处方数量,按以下分层:

[1082] i.拒绝原因和拒绝次数(分子)除以所有拒绝次数(分母)

[1083] •医疗保健提供者未获得认证

[1084] •指定人员书写的处方

[1085] •患者未登记

[1086] •记录超声心动图的患者状态表未按适当的计划表提交

[1087] •药物相互作用和咨询清单未完成

[1088] •发现有药物相互作用或禁忌药物,但未采取适当行动

[1089] •未归入以上类别的其他拒绝原因

[1090] ii.医疗保健提供者的学位/资格证明和地理区域

[1091] c)报告期内开具所分配处方的个别医疗保健提供者的数量(活跃医疗保健提供者)

[1092] d)接受玛伐凯泰的个别患者的数量,按年龄、性别和地理区域分层

[1093] 7.医疗保健系统的负担和/或患者就医障碍

[1094] 向玛伐凯泰REMS呼叫中心报告,表明医疗保健系统负担或患者就医障碍。评估负担是否归因于REMS、保险、医疗保健可用性、其他

[1095] 安全使用行为

[1096] 8.患者状态表(提供两个先前报告期、当前报告期的数据和累计数据)

[1097] a)截至REMS评估截止日期,预计、已收到和未完成的患者状态表的数量

[1098] b)在收到患者登记表之前发送的第一批患者货物的数量(分子)除以所有被分配玛伐凯泰的患者的数量(分母)。预计遵守率为99.9%。

[1099] c)已提交患者状态表且医疗保健提供者确认已审查其超声心动图的个别患者的数量(分子)除以已提交患者状态表的个别患者的数量(分母)

[1100] d)已提交患者状态表且医疗保健提供者已授权治疗的个别患者的数量(分子)除以已提交患者状态表的个别患者的数量(分母)

[1101] e)当前报告期内完成的先前报告期内未完成的患者状态表的数量(分子)除以先前报告期内未完成的患者状态表的数量(如适用)

[1102] f)由于授权被拒和原因(例如,由于缺少患者状态表而未分配药物、保险问题阻碍了药物分配、交通问题阻碍了患者获取超声心动图)完成超声心动图检查而未用药的患者的数量

[1103] g)医疗保健提供者在其上指明患者经历临床心力衰竭事件需要住院治疗的患者状态表的数量

[1104] h)医疗保健提供者在其上指明患者经历LVEF下降至<50%的患者状态表的数量

[1105] i)如在患者状态表上指明未被授权接受玛伐凯泰的患者的数量

[1106] 9.药房药物相互作用和咨询清单(提供前两个报告期、当前报告期的数据及累计数据)

[1107] a)首次分配玛伐凯泰之前已完成药物相互作用和咨询清单的个别患者的数量(分子)除以起始使用玛伐凯泰的疗法的患者的数量(分母)。预计遵守率为99.9%。

[1108] b)配药前已完成药物相互作用和咨询清单的所分配处方的数量(分子)除以所分配玛伐凯泰处方的数量(分母)。预计遵守率为99.9%。

[1109] c)识别同时禁忌药物的药物相互作用和咨询清单的数量(分子)除以已完成的药物相互作用和咨询清单的总数量(分母)

[1110] d)对于那些识别同时禁忌药物的药物相互作用和咨询清单,注明药物相互作用的来源以及联系医疗保健提供者后采取的行动,包括:

[1111] i.来源

[1112] 1.由玛伐凯泰经认证的医疗保健提供者/指定人员开具的相互作用药物

[1113] 2.由其他医疗保健提供者开具的相互作用药物

[1114] 3.由患者在柜台购买的相互作用药物

[1115] ii.采取的行动

[1116] 1.停止玛伐凯泰

[1117] 2.停止禁忌药物

[1118] c)识别需要剂量减少的同时药物的药物相互作用和咨询清单的数量(分子)除以已完成的药物相互作用和咨询清单的总数量(分母)

[1119] d)对于那些识别需要剂量减少的同时药物的药物相互作用和咨询清单,注明药物相互作用的来源以及联系医疗保健提供者后采取的行动,包括:

[1120] i.来源

[1121] 1.由玛伐凯泰经认证的医疗保健提供者/指定人员开具的相互作用药物

[1122] 2.由其他医疗保健提供者开具的相互作用药物

[1123] 3.由患者在柜台购买的相互作用药物

[1124] ii.采取的行动

[1125] 1.停止玛伐凯泰

[1126] 2.减少玛伐凯泰剂量

[1127] 3.停止其他药物

[1128] g)表明患者在服用玛伐凯泰的同时接受了禁忌药物的任何从审计中获得的信息或药房自我报告的信息,表示为收到至少一次玛伐凯泰运送(分配)还同时服用禁忌药物的患者的数量(分子)除以具有至少一次玛伐凯泰运送(分配)的患者的总数量(分母)。对于所有发生的情况,包括禁忌药物的名称、剂量和疗法的持续时间。

[1129] 10.知识评估(提供仅1年和2年评估报告的数据)

[1130] a)已完成的医疗保健提供者知识评估的数量,包括完成方法和尝试完成的次数

[1131] b)最常遗漏的医疗保健提供者知识评估问题的概述

[1132] c)用医疗服务提供者知识评估识别的可能的理解或感知问题的概述

[1133] d)已完成的药房授权代表知识评估的数量,包括完成方法和尝试完成的次数

[1134] e)最常遗漏的药房授权代表知识评估问题的概述

[1135] f)用药房授权代表知识评估识别的可能的理解或感知问题的概述。

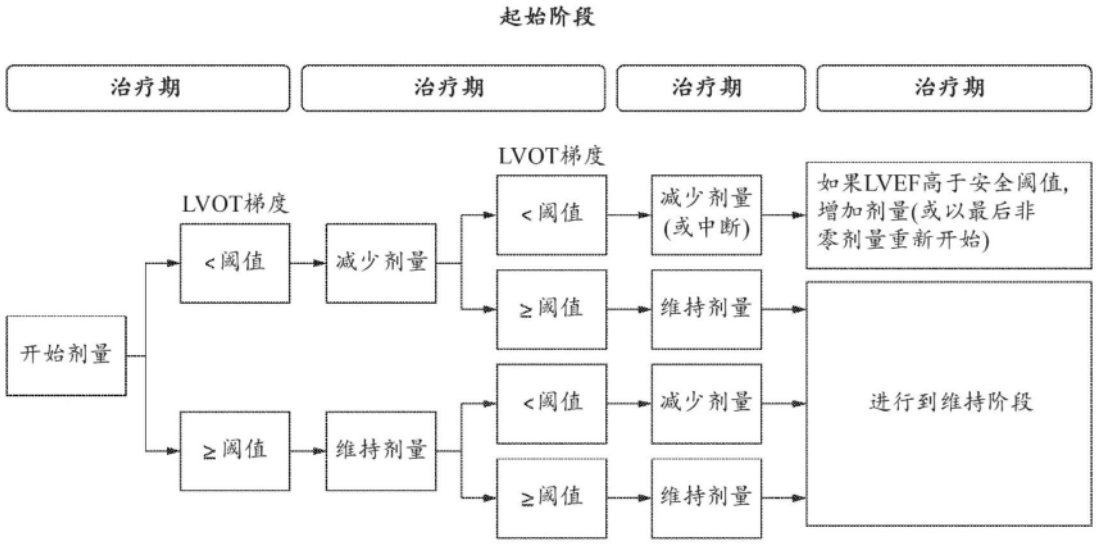

起始阶段
治疗期
治疗期
治疗期
治疗期
LVOT梯度
LVOT梯度
<阈值
减少剂量
<阈值
减少剂量
(或中断)
如果LVEF高于安全阈值,
增加剂量(或以最后非
零剂量重新开始)
≥阈值
维持剂量
开始剂量
进行到维持阶段
≥阈值
维持剂量
<阈值
减少剂量
≥阈值
维持剂量

图1

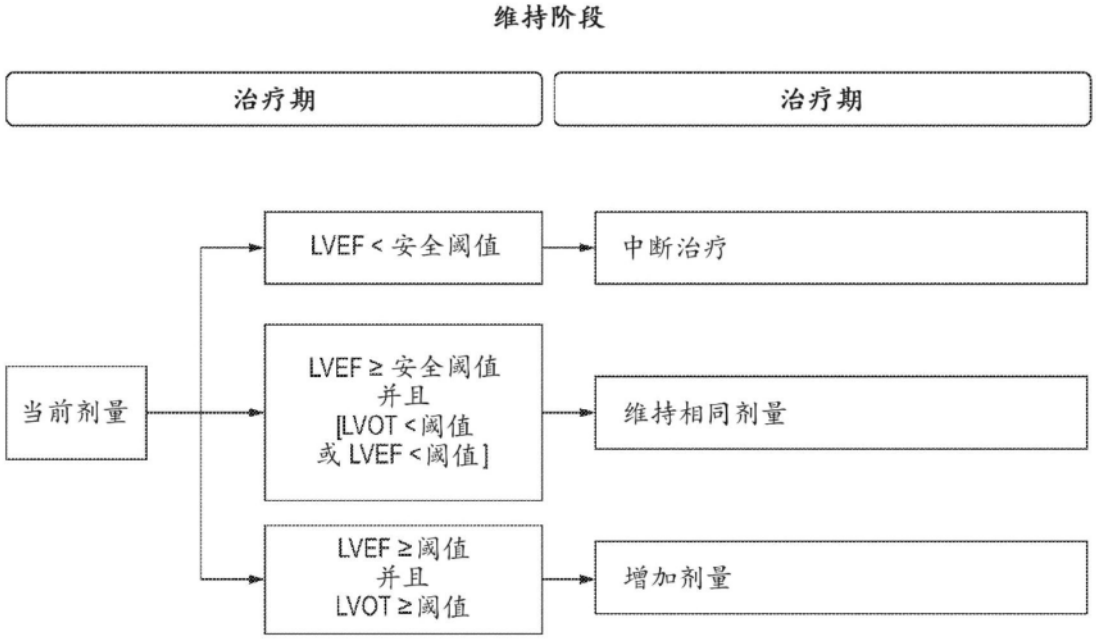

维持阶段
治疗期
治疗期
LVEF < 安全阈值
中断治疗
当前剂量
LVEF ≥ 安全阈值
并且
[LVOT <阈值
或 LVEF <阈值]
维持相同剂量
LVEF ≥阈值
并且
LVOT ≥阈值
增加剂量

图2

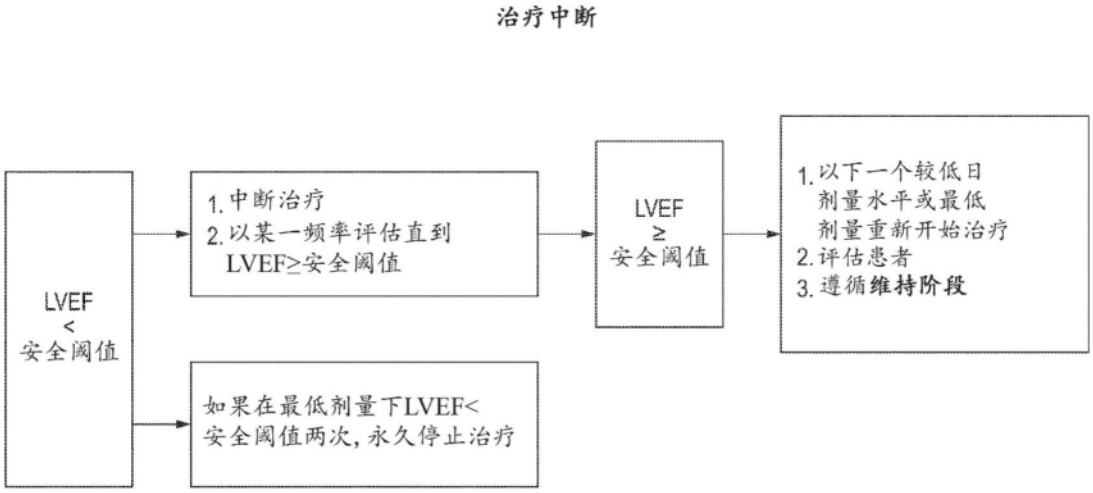

治疗中断
LVEF
<
安全阈值
1.中断治疗
2.以某一频率评估直到
LVEF≥安全阈值
如果在最低剂量下LVEF<
安全阈值两次，永久停止治疗
LVEF
≥
安全阈值
1.以下一个较低日
剂量水平或最低
剂量重新开始治疗
2.评估患者
3.遵循维持阶段

图3

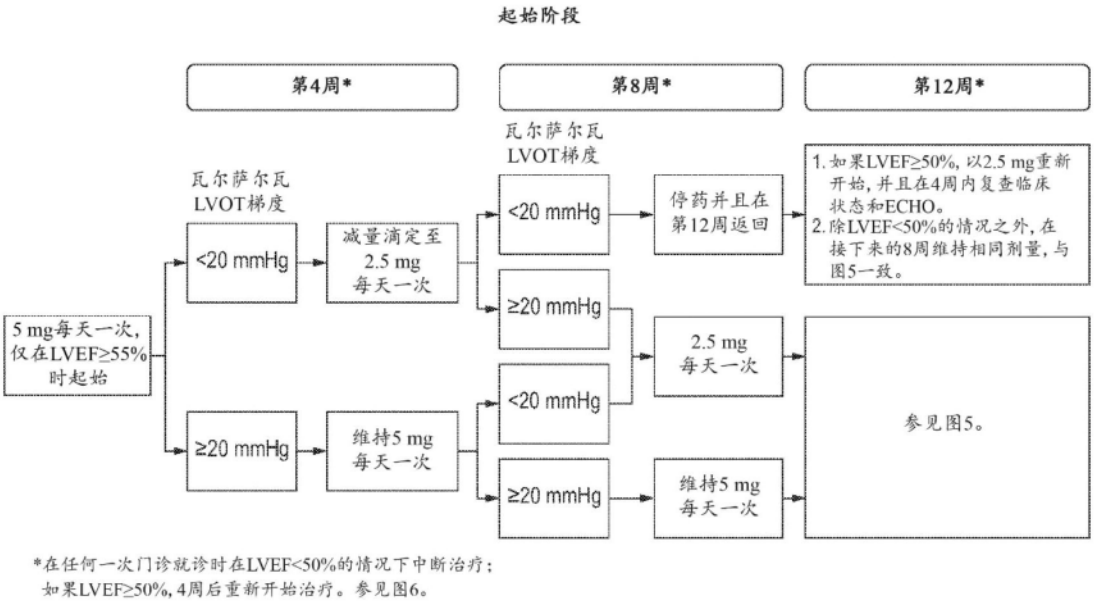

起始阶段
第4周*
第8周*
第12周*
瓦尔萨尔瓦
LVOT梯度
瓦尔萨尔瓦
LVOT梯度
5 mg每天一次，
仅在LVEF≥55%
时起始
<20 mmHg
减量滴定至
2.5 mg
每天一次
≥20 mmHg
维持5 mg
每天一次
<20 mmHg
≥20 mmHg
<20 mmHg
≥20 mmHg
停药并且在
第12周返回
2.5 mg
每天一次
维持5 mg
每天一次
1.如果LVEF≥50%，以2.5 mg重新
开始，并且在4周内复查临床
状态和ECHO。
2.除LVEF<50%的情况之外，在
接下来的8周维持相同剂量，与
图5一致。
参见图5。
*在任何一次门诊就诊时在LVEF<50%的情况下中断治疗；
如果LVEF≥50%，4周后重新开始治疗。参见图6。

图4

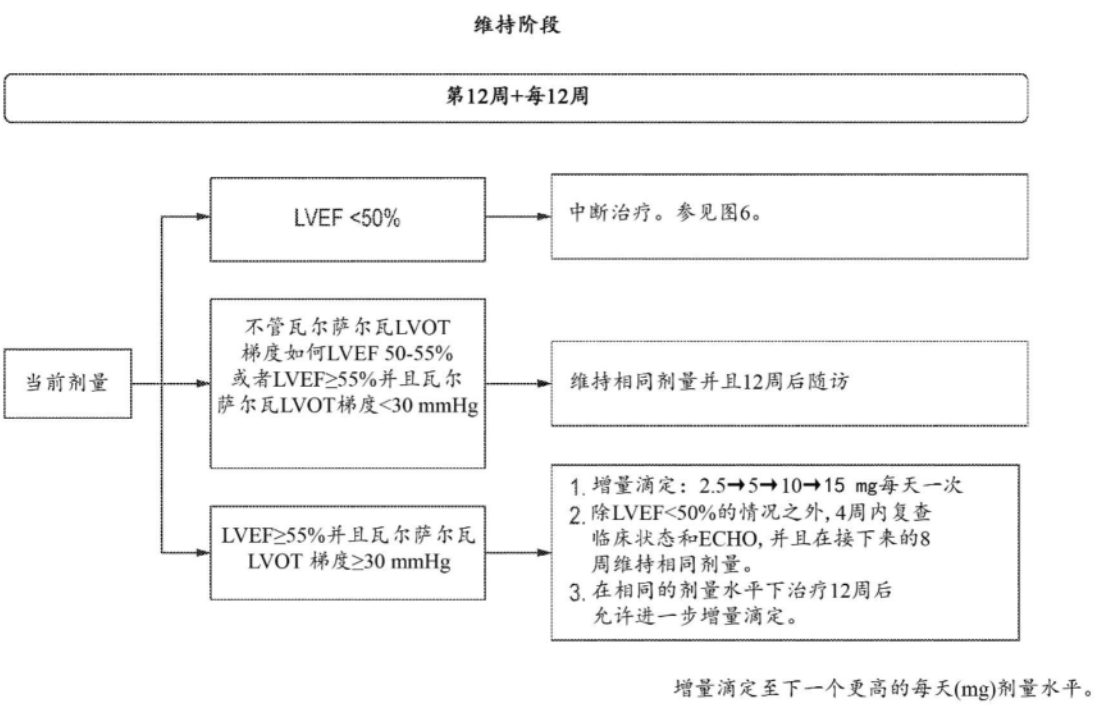

维持阶段
第12周+每12周
当前剂量
LVEF <50%
中断治疗。参见图6。
不管瓦尔萨尔瓦LVOT梯度如何LVEF 50-55%或者LVEF≥55%并且瓦尔萨尔瓦LVOT梯度<30 mmHg
维持相同剂量并且12周后随访
LVEF≥55%并且瓦尔萨尔瓦LVOT 梯度≥30 mmHg
1. 增量滴定：2.5→5→10→15 mg每天一次
2. 除LVEF<50%的情况之外，4周内复查临床状态和ECHO，并且在接下来的8周维持相同剂量。
3. 在相同的剂量水平下治疗12周后允许进一步增量滴定。
增量滴定至下一个更高的每天(mg)剂量水平。

图5

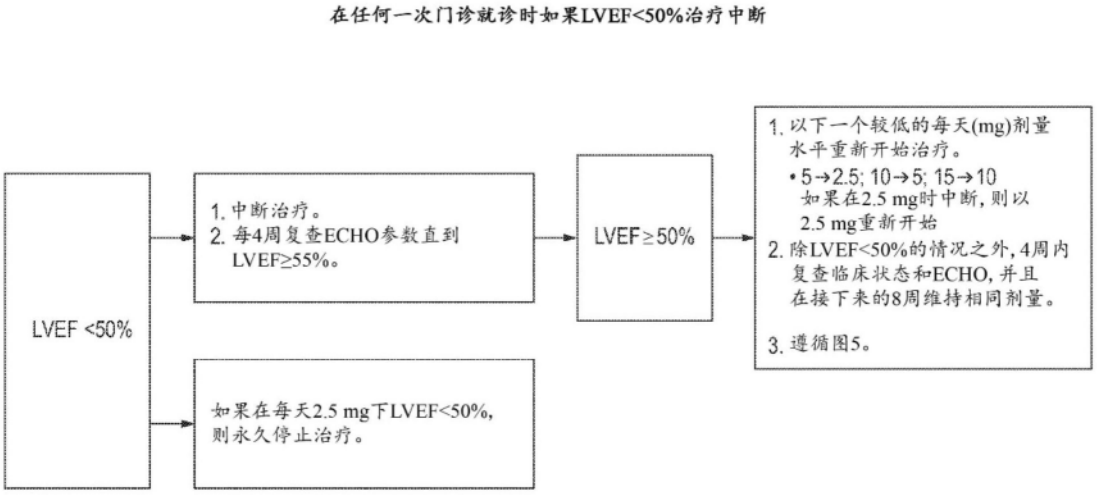

在任何一次门诊就诊时如果LVEF<50%治疗中断
LVEF <50%
1. 中断治疗。
2. 每4周复查ECHO参数直到LVEF≥55%。
如果在每天2.5 mg下LVEF<50%，则永久停止治疗。
LVEF≥50%
1. 以下一个较低的每天(mg)剂量水平重新开始治疗。
• 5→2.5; 10→5; 15→10
如果在2.5 mg时中断，则以2.5 mg重新开始
2. 除LVEF<50%的情况之外，4周内复查临床状态和ECHO，并且在接下来的8周维持相同剂量。
3. 遵循图5。

图6

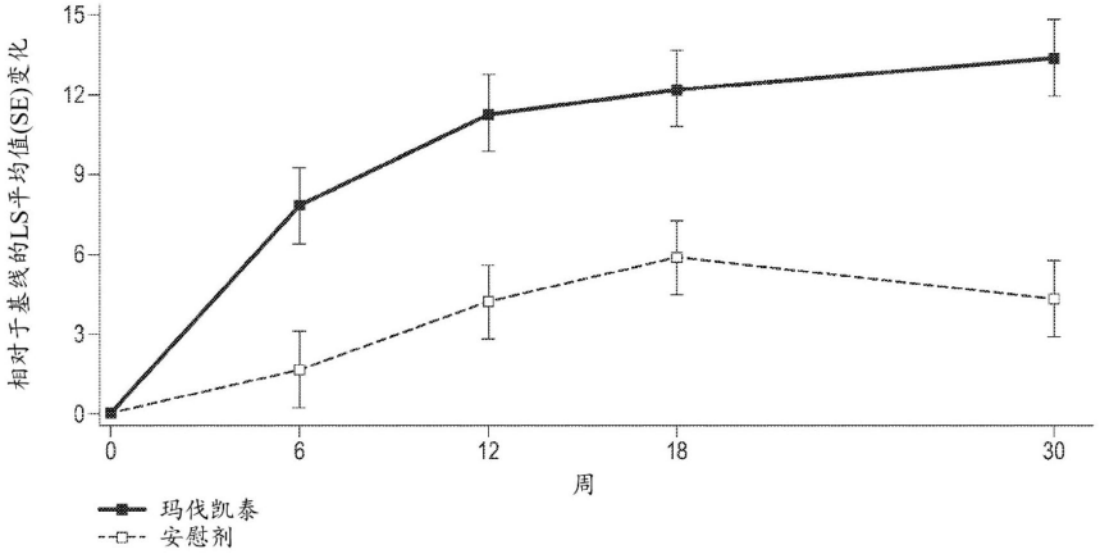

相对于基线的LS平均值(SE)变化
15
12
9
6
3
0
0
6
12
18
30
周
玛伐凯泰
安慰剂

图7

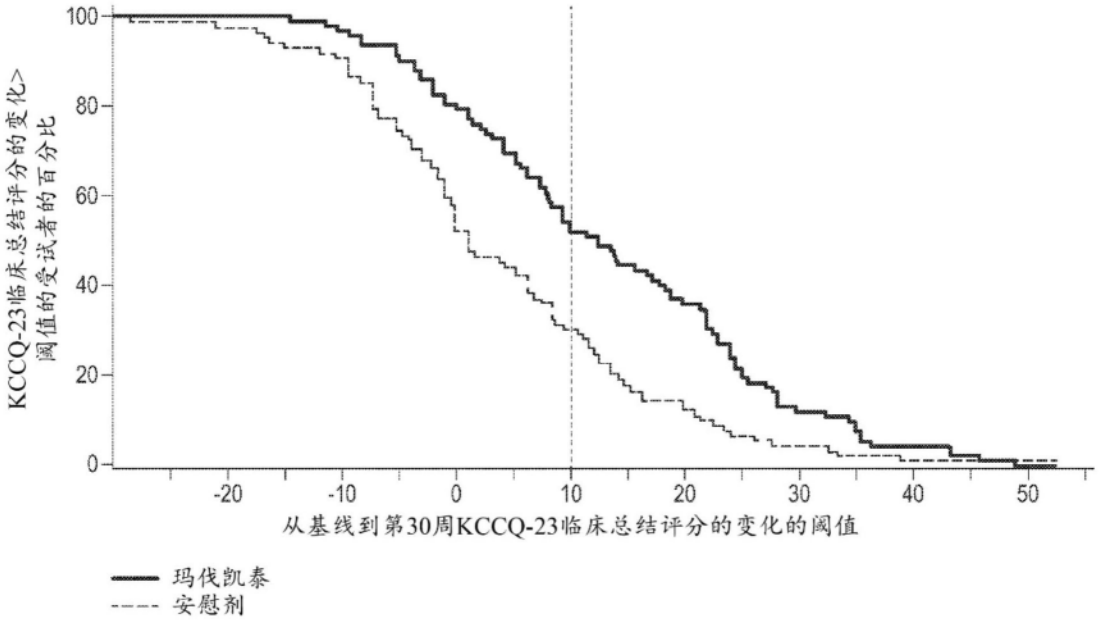

KCCQ-23临床总结评分的变化>
阈值的受试者的百分比
100
80
60
40
20
0
-20
-10
0
10
20
30
40
50
从基线到第30周KCCQ-23临床总结评分的变化的阈值
玛伐凯泰
安慰剂

图8

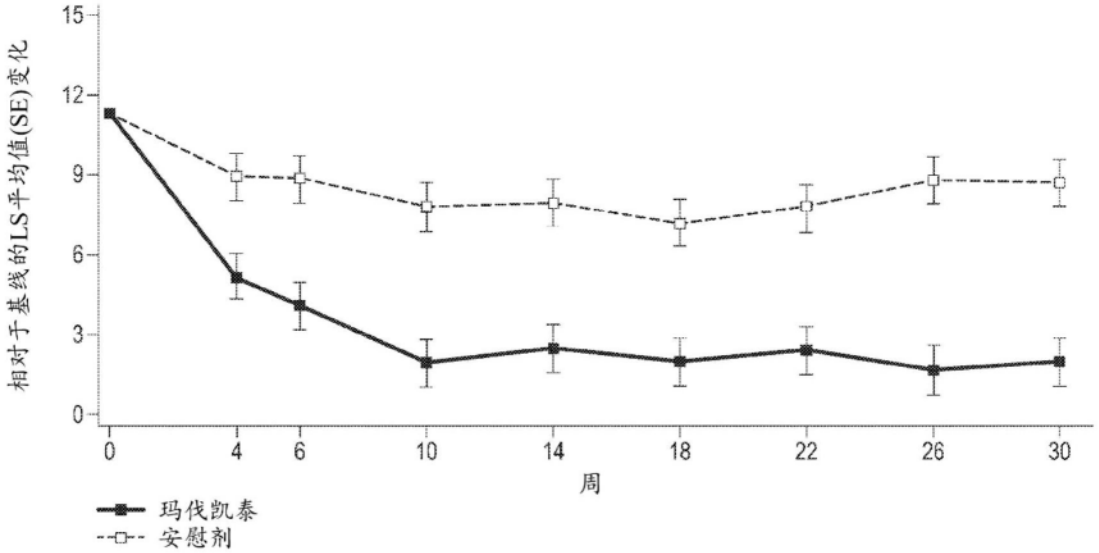

相对于基线的LS平均值(SE)变化
15
12
9
6
3
0
0
4
6
10
14
18
22
26
30
周
玛伐凯泰
安慰剂

图9

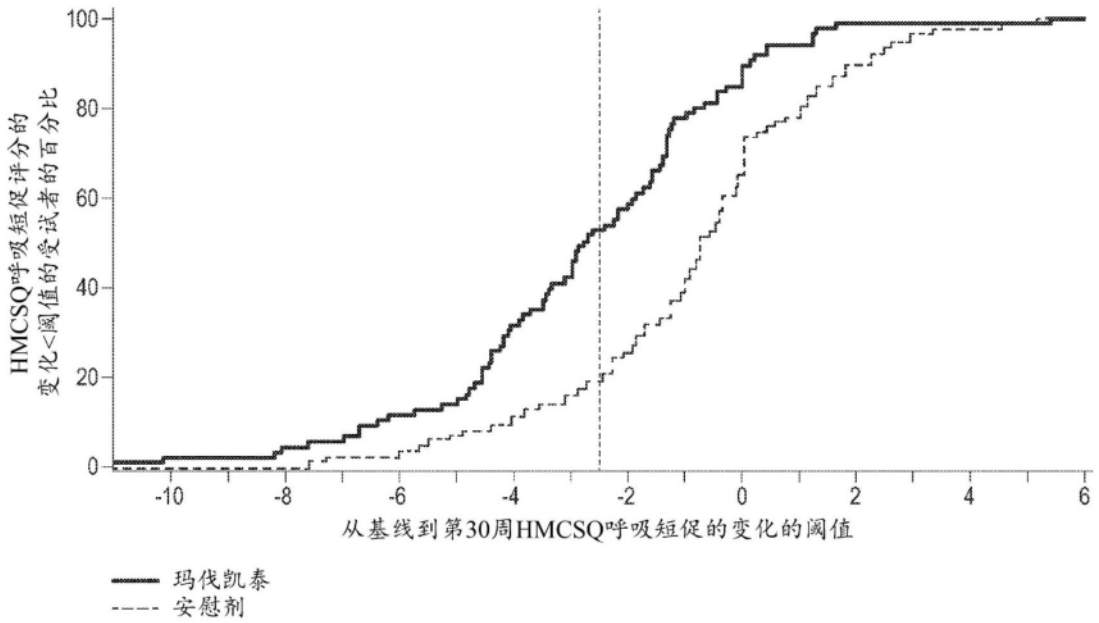

HMCSQ呼吸短促评分的
变化<阈值的受试者的百分比
100
80
60
40
20
0
-10
-8
-6
-4
-2
0
2
4
6
从基线到第30周HMCSQ呼吸短促的变化的阈值
玛伐凯泰
安慰剂

图10

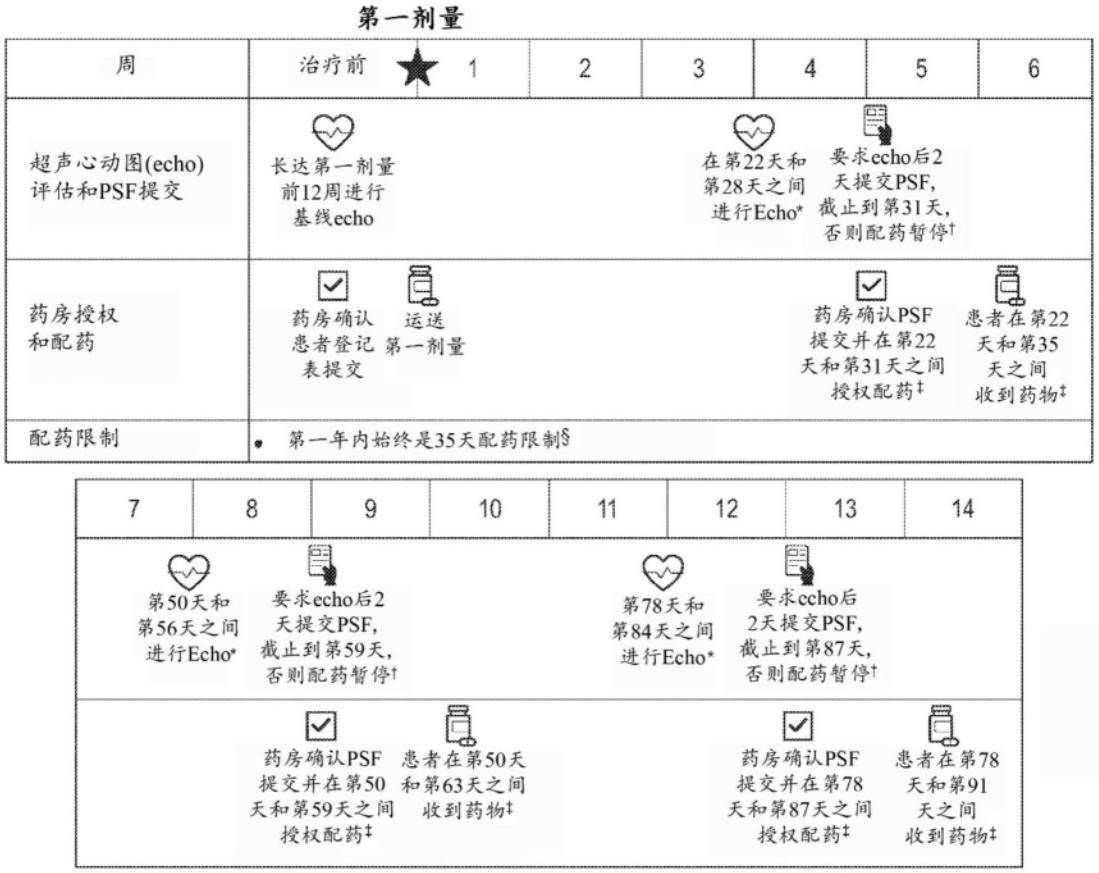

第一剂量
周
治疗前
1
2
3
4
5
6
超声心动图(echo)评估和PSF提交
长达第一剂量前12周进行基线echo
在第22天和第28天之间进行Echo*
要求echo后2天提交PSF，截止到第31天，否则配药暂停†
药房授权和配药
药房确认患者登记表提交
运送第一剂量
药房确认PSF提交并在第22天和第31天之间授权配药‡
患者在第22天和第35天之间收到药物‡
配药限制
• 第一年内始终是35天配药限制§
7
8
9
10
11
12
13
14
第50天和第56天之间进行Echo*
要求echo后2天提交PSF，截止到第59天，否则配药暂停†
第78天和第84天之间进行Echo*
要求echo后2天提交PSF，截止到第87天，否则配药暂停†
药房确认PSF提交并在第50天和第59天之间授权配药‡
患者在第50天和第63天之间收到药物‡
药房确认PSF提交并在第78天和第87天之间授权配药‡
患者在第78天和第91天之间收到药物‡

图11

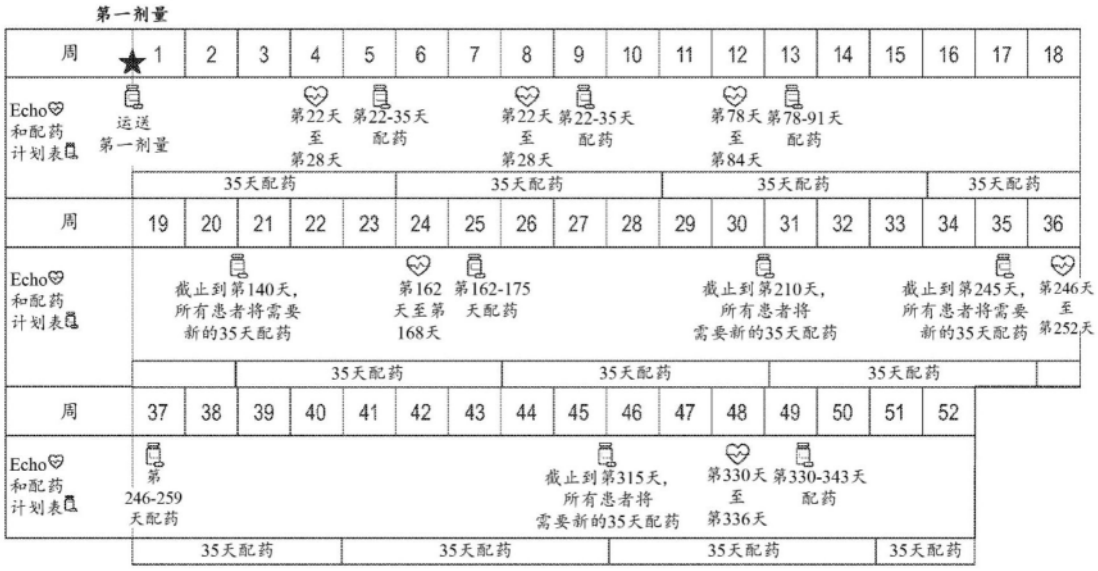

第一剂量
周
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
Echo和配药计划表
运送第一剂量
第22天至第28天
第22-35天配药
第22天至第28天
第22-35天配药
第78天至第84天
第78-91天配药
35天配药
35天配药
35天配药
35天配药
周
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
Echo和配药计划表
截止到第140天，所有患者将需要新的35天配药
第162天至第168天
第162-175天配药
截止到第210天，所有患者将需要新的35天配药
截止到第245天，所有患者将需要新的35天配药
第246天至第252天
35天配药
35天配药
35天配药
周
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
Echo和配药计划表
第246-259天配药
截止到第315天，所有患者将需要新的35天配药
第330天至第336天
第330-343天配药
35天配药
35天配药
35天配药
35天配药

图12

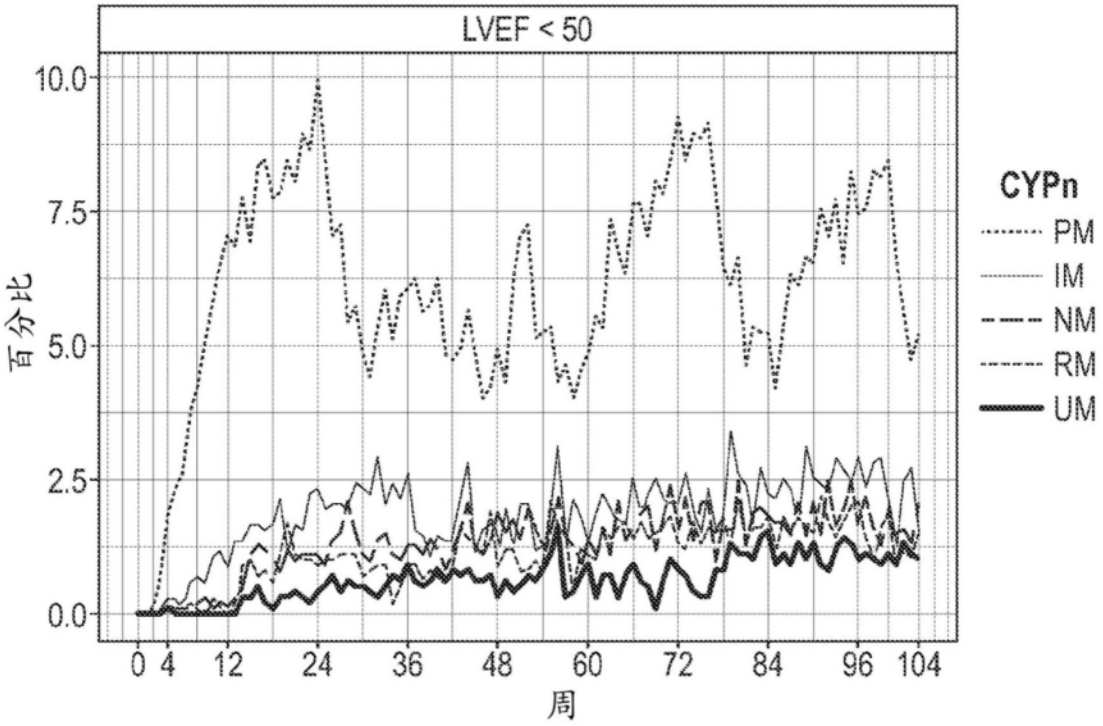

LVEF < 50
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
百分比
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周
CYPn
PM
IM
NM
RM
UM

图13A

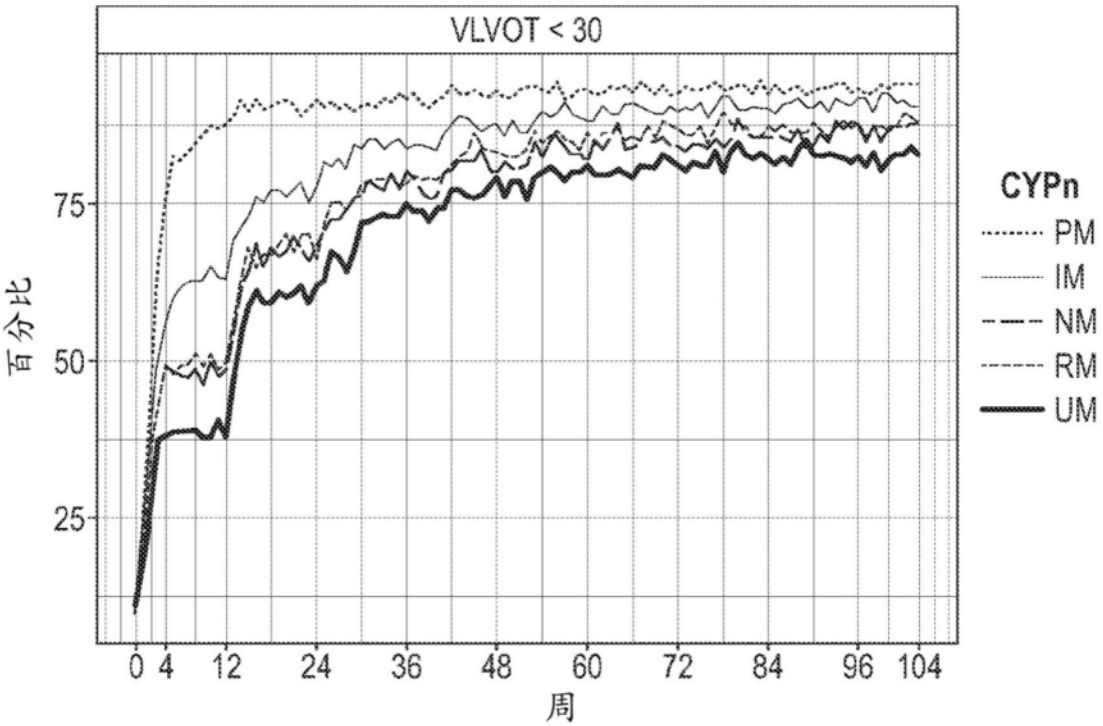

VLVOT < 30
75
50
25
百分比
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周
CYPn
PM
IM
NM
RM
UM

图13B

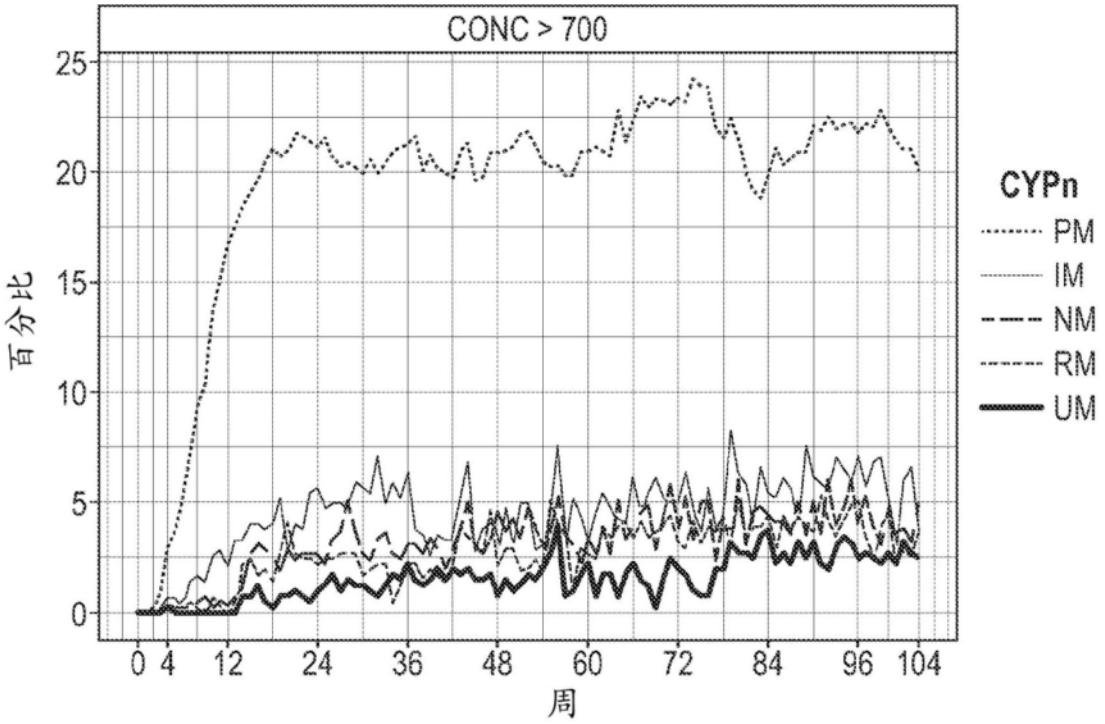

CONC > 700
百分比
25
20
15
10
5
0
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周
CYPn
PM
IM
NM
RM
UM

图13C

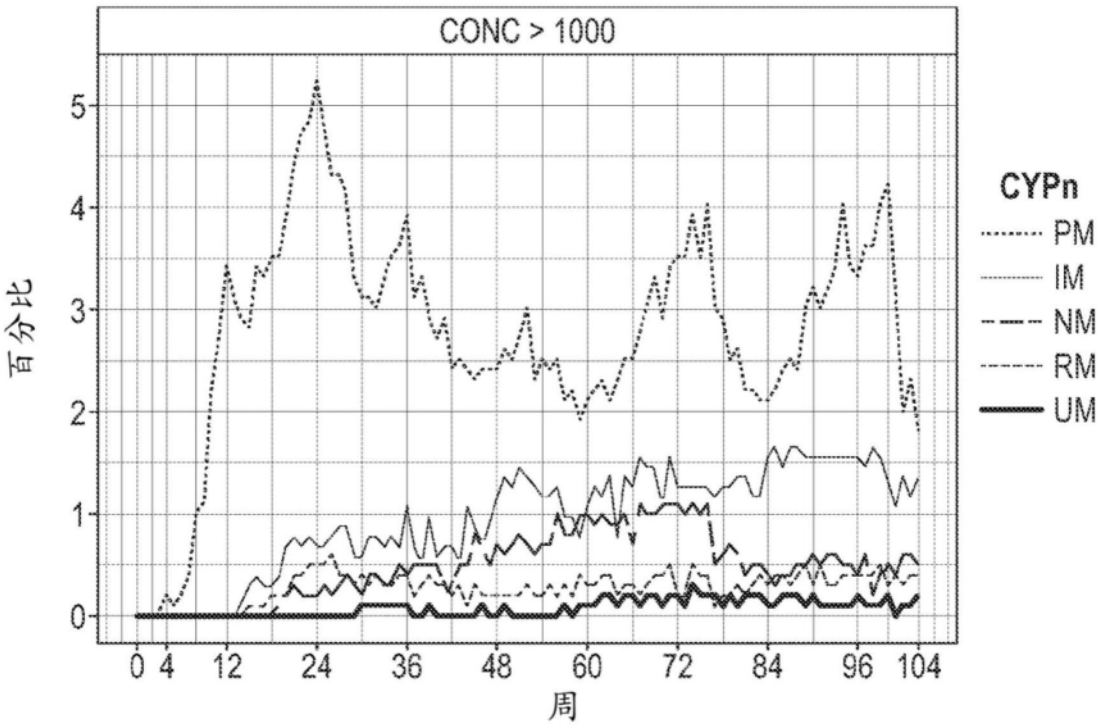

CONC > 1000
百分比
5
4
3
2
1
0
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周
CYPn
PM
IM
NM
RM
UM

图13D

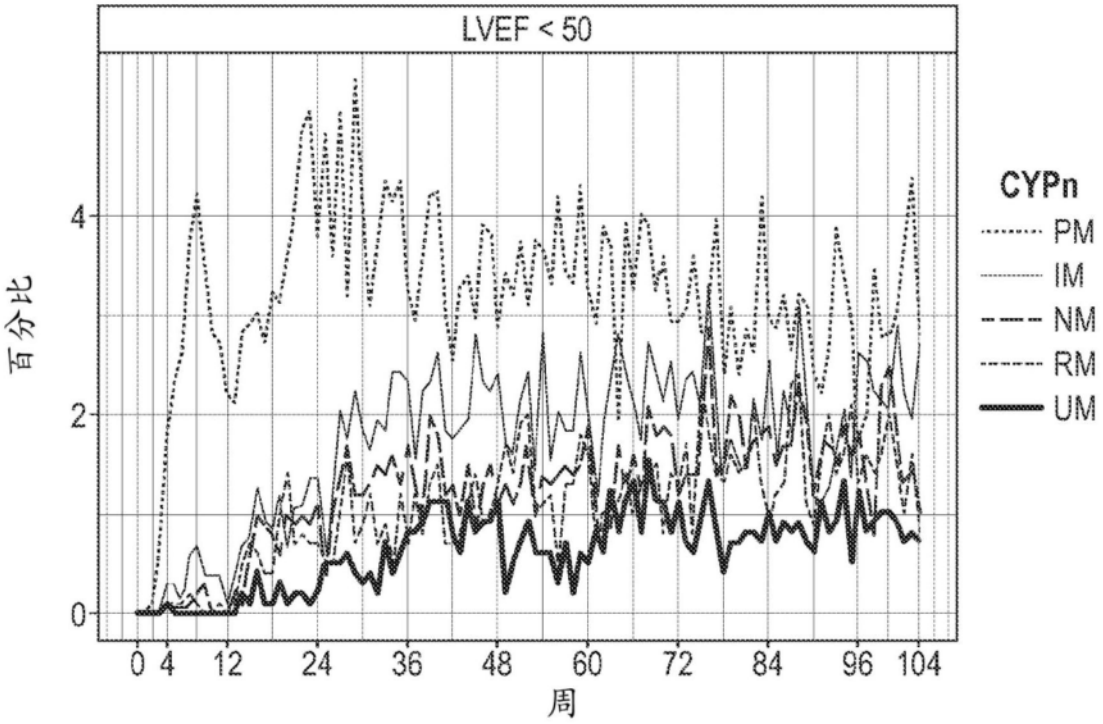

LVEF < 50
百分比
0
2
4
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周
CYPn
PM
IM
NM
RM
UM

图14A

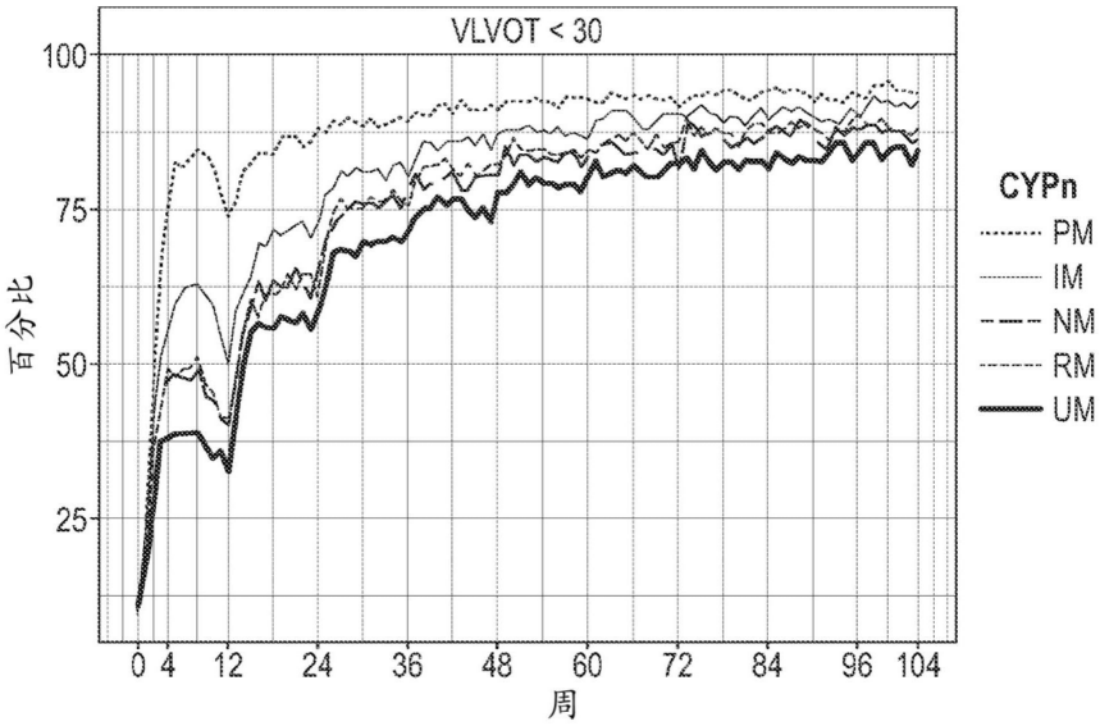

VLVOT < 30
百分比
25
50
75
100
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周
CYPn
PM
IM
NM
RM
UM

图14B

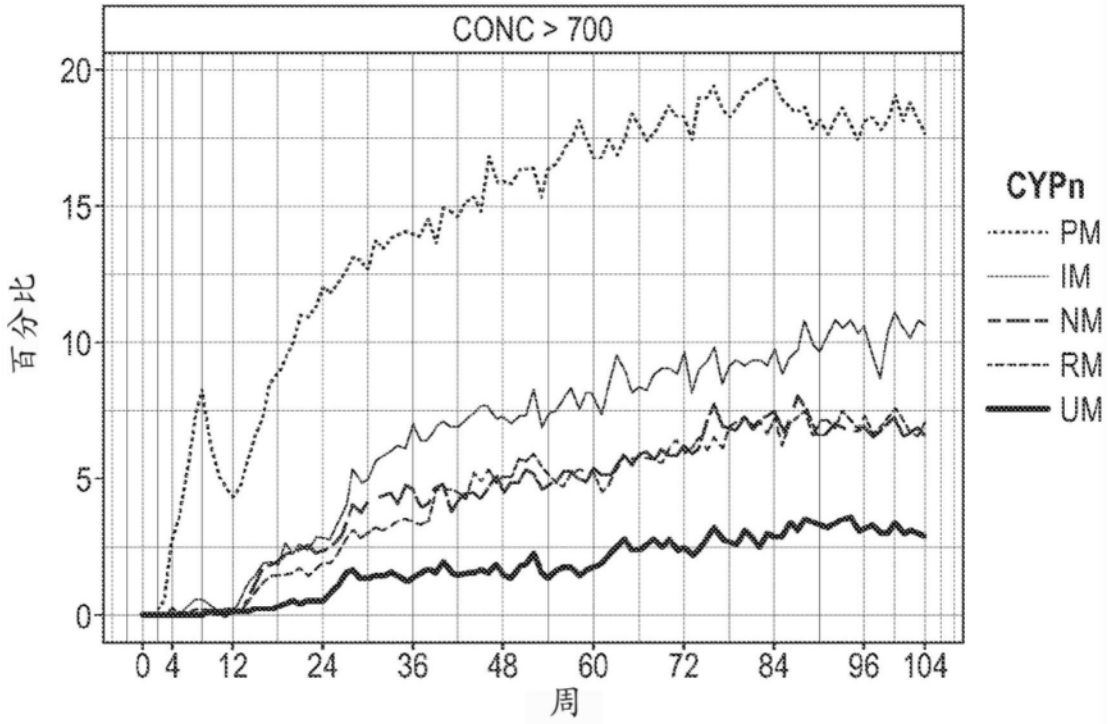

CONC > 700
百分比
20
15
10
5
0
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周
CYPn
PM
IM
NM
RM
UM

图14C

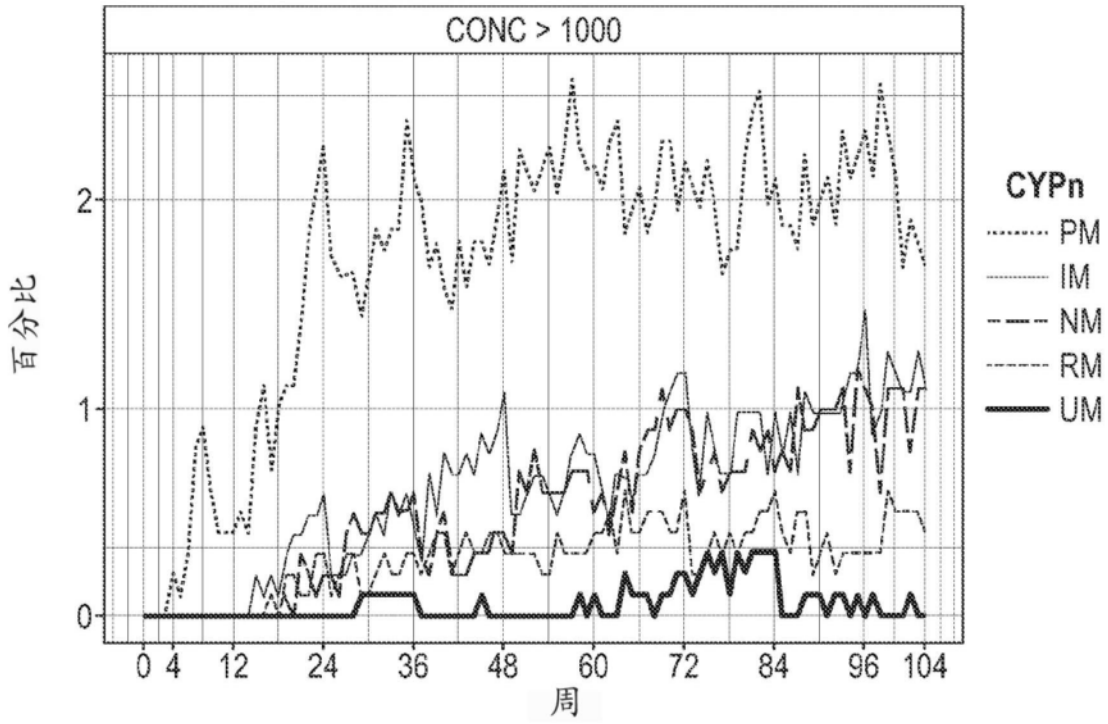

CONC > 1000
百分比
2
1
0
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周
CYPn
PM
IM
NM
RM
UM

图14D

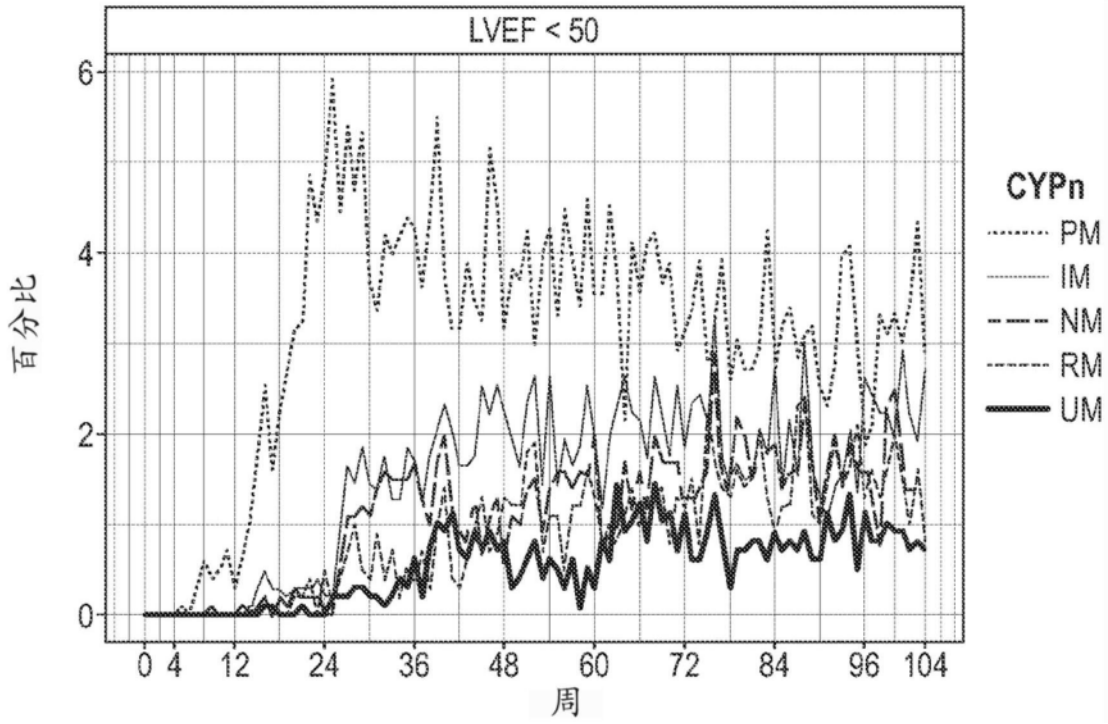

LVEF < 50
百分比
0
2
4
6
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周
CYPn
PM
IM
NM
RM
UM

图15A

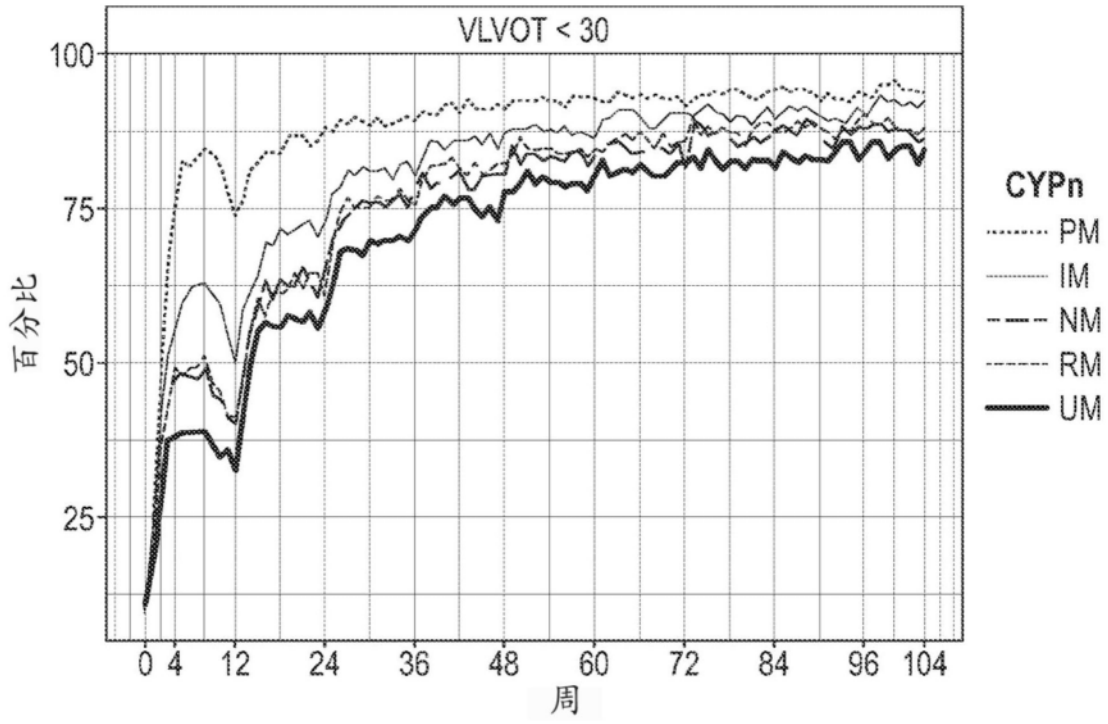

VLVOT < 30
百分比
25
50
75
100
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周
CYPn
PM
IM
NM
RM
UM

图15B

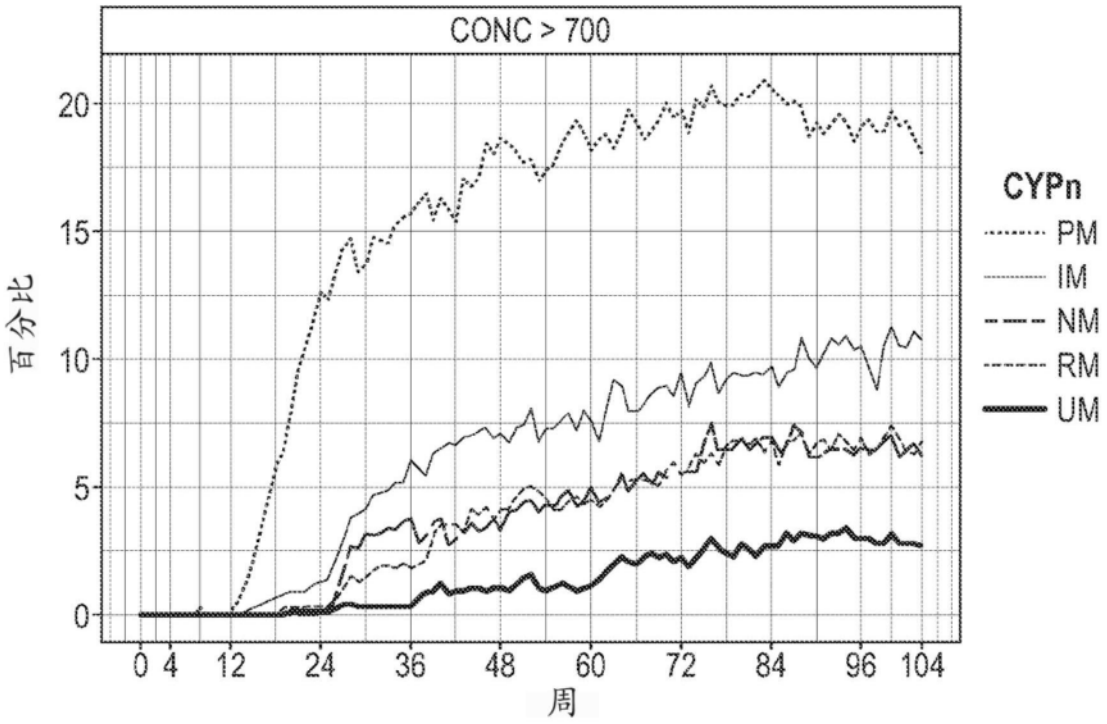

CONC > 700
百分比
20
15
10
5
0
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周
CYPn
PM
IM
NM
RM
UM

图15C

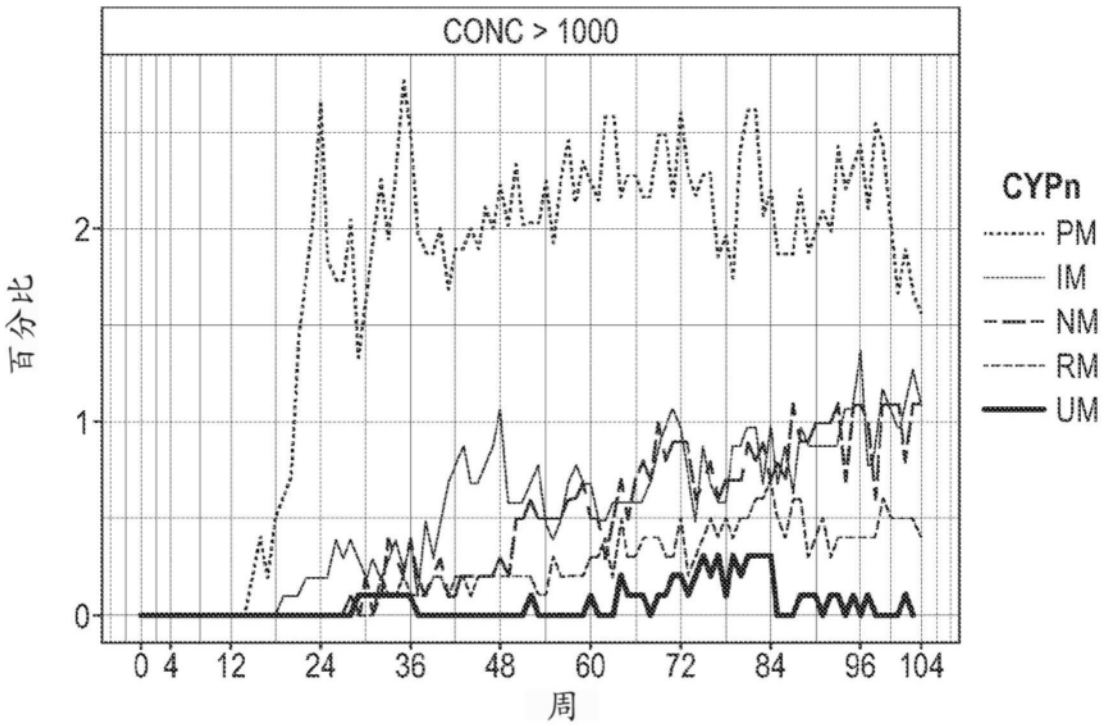

CONC > 1000
百分比
2
1
0
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周
CYPn
PM
IM
NM
RM
UM

图15D

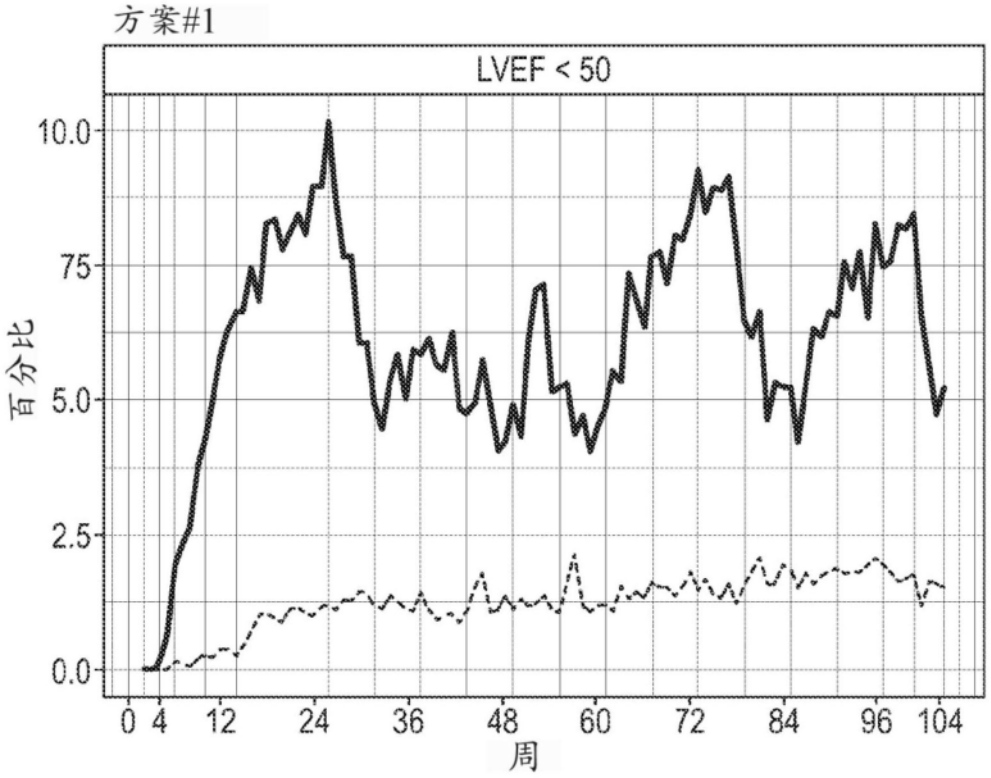

方案#1
LVEF < 50
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
百分比
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周

图16A

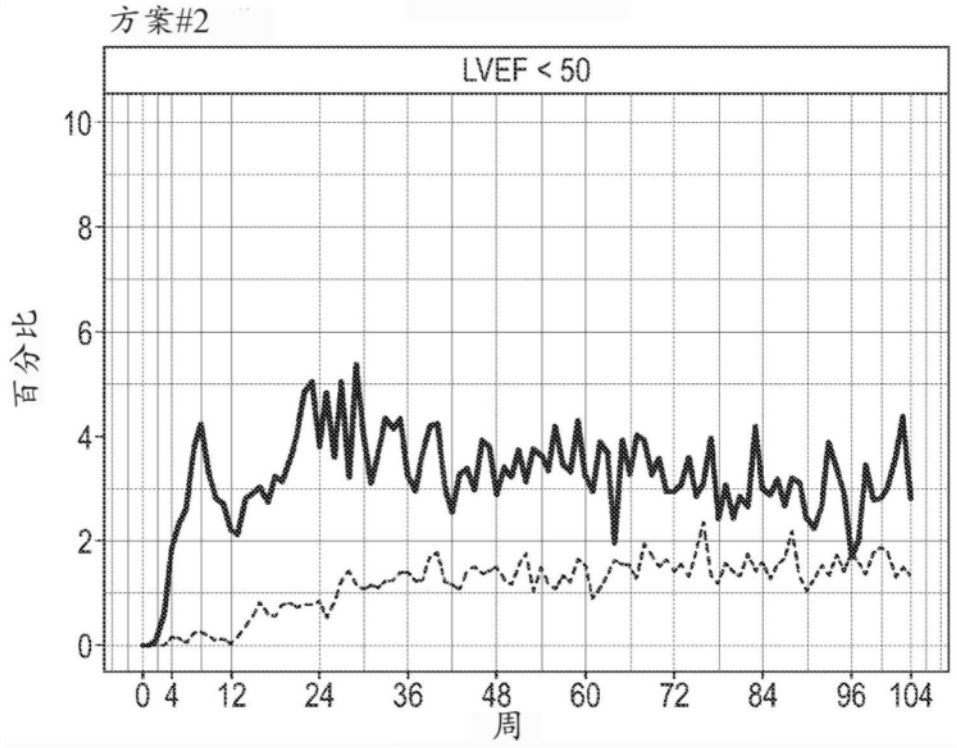

方案#2
LVEF < 50
10
8
6
4
2
0
百分比
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 104
周

图16B

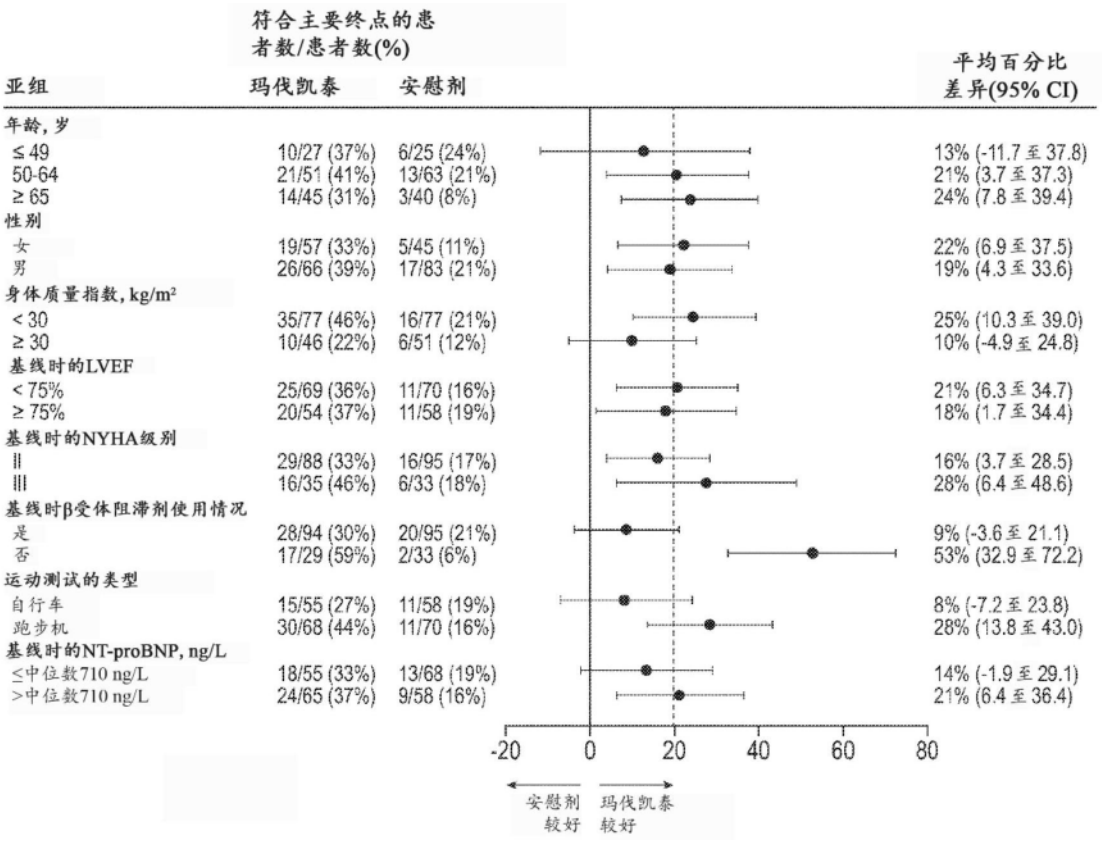

符合主要终点的患者数/患者数(%)
亚组
玛伐凯泰
安慰剂
平均百分比差异(95% CI)
年龄, 岁
≤ 49 10/27 (37%) 6/25 (24%) 13% (-11.7 至 37.8)
50-64 21/51 (41%) 13/63 (21%) 21% (3.7 至 37.3)
≥ 65 14/45 (31%) 3/40 (8%) 24% (7.8 至 39.4)
性别
女 19/57 (33%) 5/45 (11%) 22% (6.9 至 37.5)
男 26/66 (39%) 17/83 (21%) 19% (4.3 至 33.6)
身体质量指数, kg/m²
< 30 35/77 (46%) 16/77 (21%) 25% (10.3 至 39.0)
≥ 30 10/46 (22%) 6/51 (12%) 10% (-4.9 至 24.8)
基线时的LVEF
< 75% 25/69 (36%) 11/70 (16%) 21% (6.3 至 34.7)
≥ 75% 20/54 (37%) 11/58 (19%) 18% (1.7 至 34.4)
基线时的NYHA级别
II 29/88 (33%) 16/95 (17%) 16% (3.7 至 28.5)
III 16/35 (46%) 6/33 (18%) 28% (6.4 至 48.6)
基线时β受体阻滞剂使用情况
是 28/94 (30%) 20/95 (21%) 9% (-3.6 至 21.1)
否 17/29 (59%) 2/33 (6%) 53% (32.9 至 72.2)
运动测试的类型
自行车 15/55 (27%) 11/58 (19%) 8% (-7.2 至 23.8)
跑步机 30/68 (44%) 11/70 (16%) 28% (13.8 至 43.0)
基线时的NT-proBNP, ng/L
≤中位数710 ng/L 18/55 (33%) 13/68 (19%) 14% (-1.9 至 29.1)
>中位数710 ng/L 24/65 (37%) 9/58 (16%) 21% (6.4 至 36.4)
-20 0 20 40 60 80
安慰剂较好
玛伐凯泰较好

图17

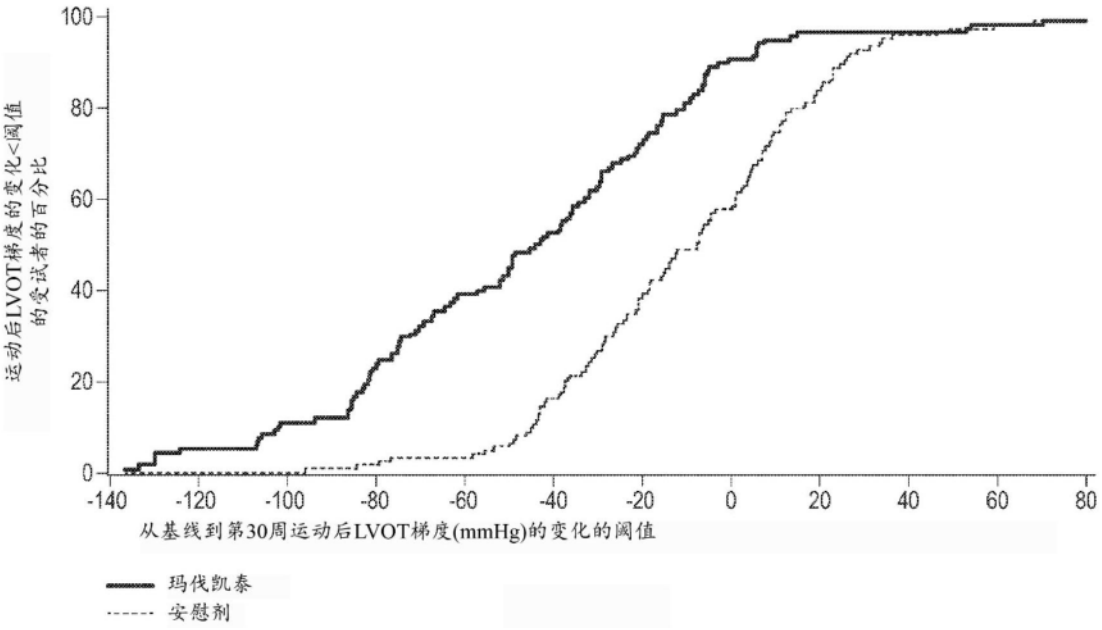

运动后LVOT梯度的变化<阈值的受试者的百分比
100
80
60
40
20
0
-140 -120 -100 -80 -60 -40 -20 0 20 40 60 80
从基线到第30周运动后LVOT梯度(mmHg)的变化的阈值
玛伐凯泰
安慰剂

图18

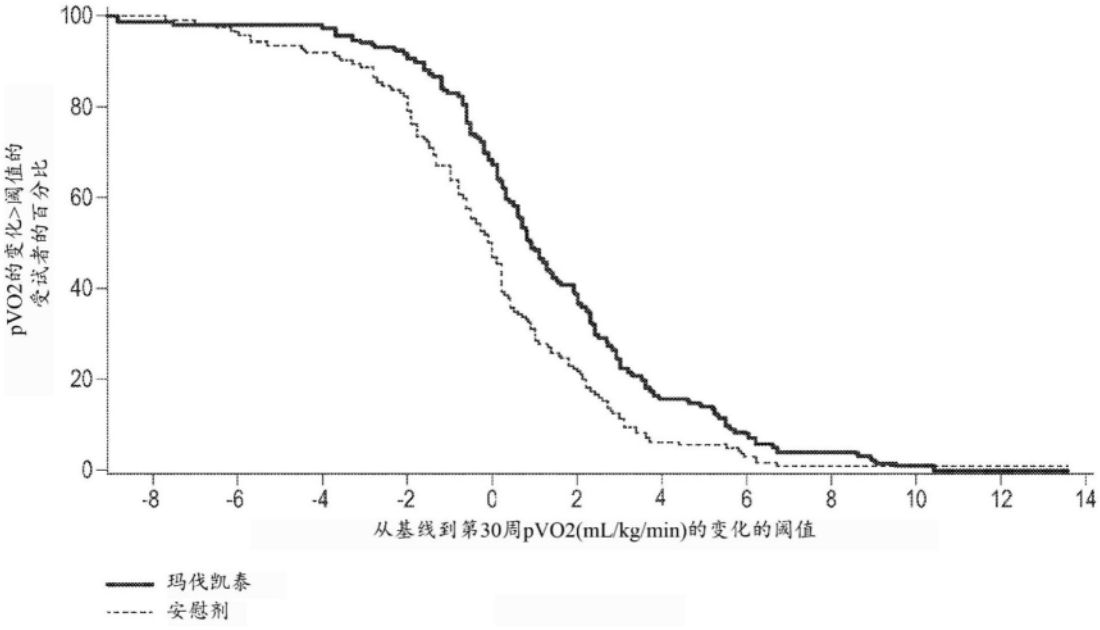

100
80
60
40
20
0
pVO2的变化>阈值的受试者的百分比
-8
-6
-4
-2
0
2
4
6
8
10
12
14
从基线到第30周pVO2(mL/kg/min)的变化的阈值
玛伐凯泰
安慰剂

图19

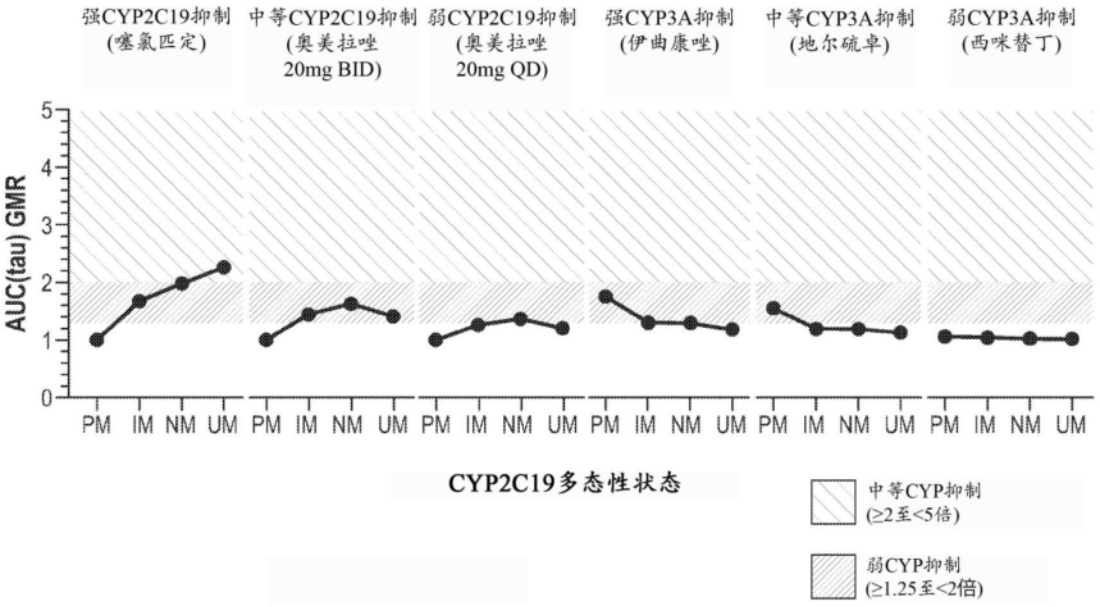

强CYP2C19抑制 (塞氯匹定)
中等CYP2C19抑制 (奥美拉唑 20mg BID)
弱CYP2C19抑制 (奥美拉唑 20mg QD)
强CYP3A抑制 (伊曲康唑)
中等CYP3A抑制 (地尔硫卓)
弱CYP3A抑制 (西咪替丁)
AUC(tau) GMR
0
1
2
3
4
5
PM IM NM UM
CYP2C19多态性状态
中等CYP抑制 (≥2至<5倍)
弱CYP抑制 (≥1.25至<2倍)

图20A

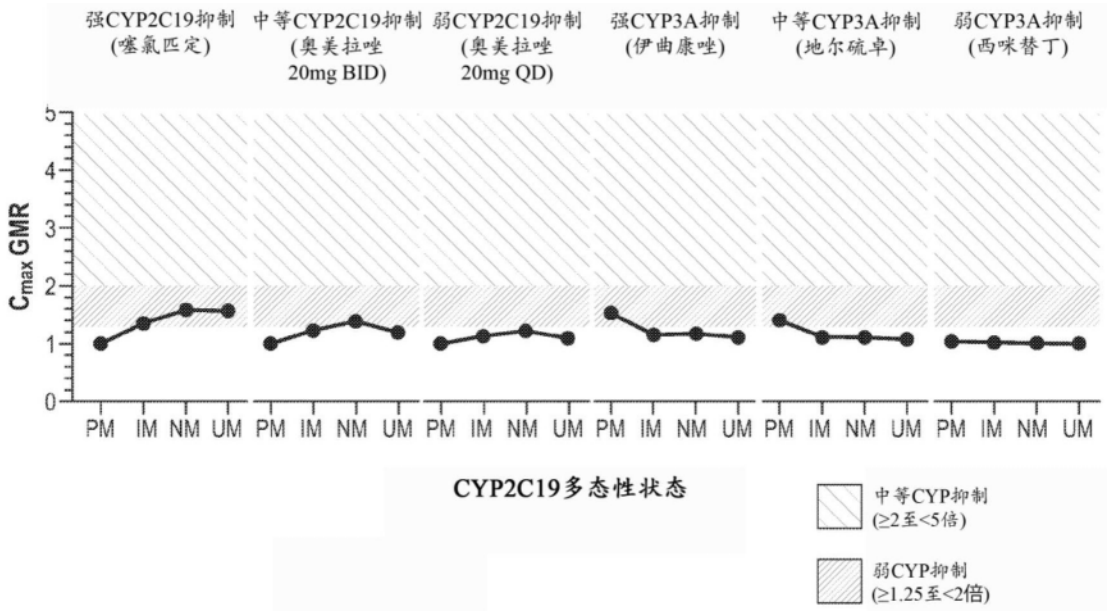

强CYP2C19抑制
(噻氯匹定)
中等CYP2C19抑制
(奥美拉唑
20mg BID)
弱CYP2C19抑制
(奥美拉唑
20mg QD)
强CYP3A抑制
(伊曲康唑)
中等CYP3A抑制
(地尔硫卓)
弱CYP3A抑制
(西咪替丁)
Cmax GMR
0
1
2
3
4
5
PM IM NM UM
CYP2C19多态性状态
中等CYP抑制
(≥2至<5倍)
弱CYP抑制
(≥1.25至<2倍)

图20B

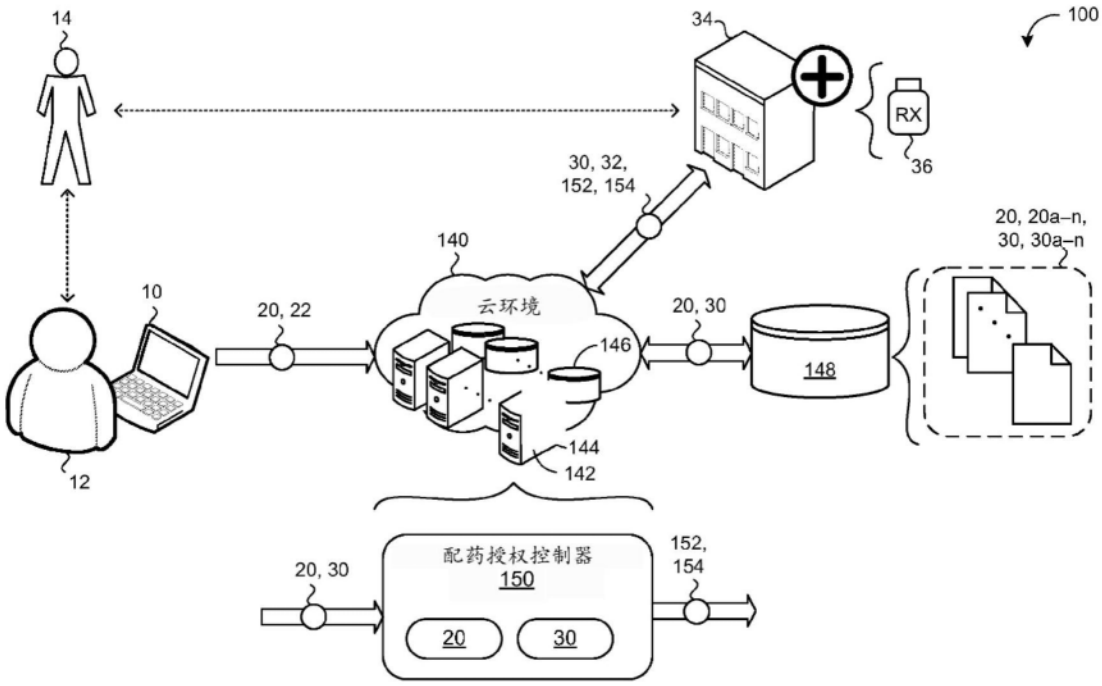

14
34
100
RX
36
30, 32,
152, 154
20, 20a–n,
30, 30a–n
140
云环境
10
20, 22
20, 30
146
148
144
142
12
配药授权控制器
150
20, 30
152,
154
20
30

图21

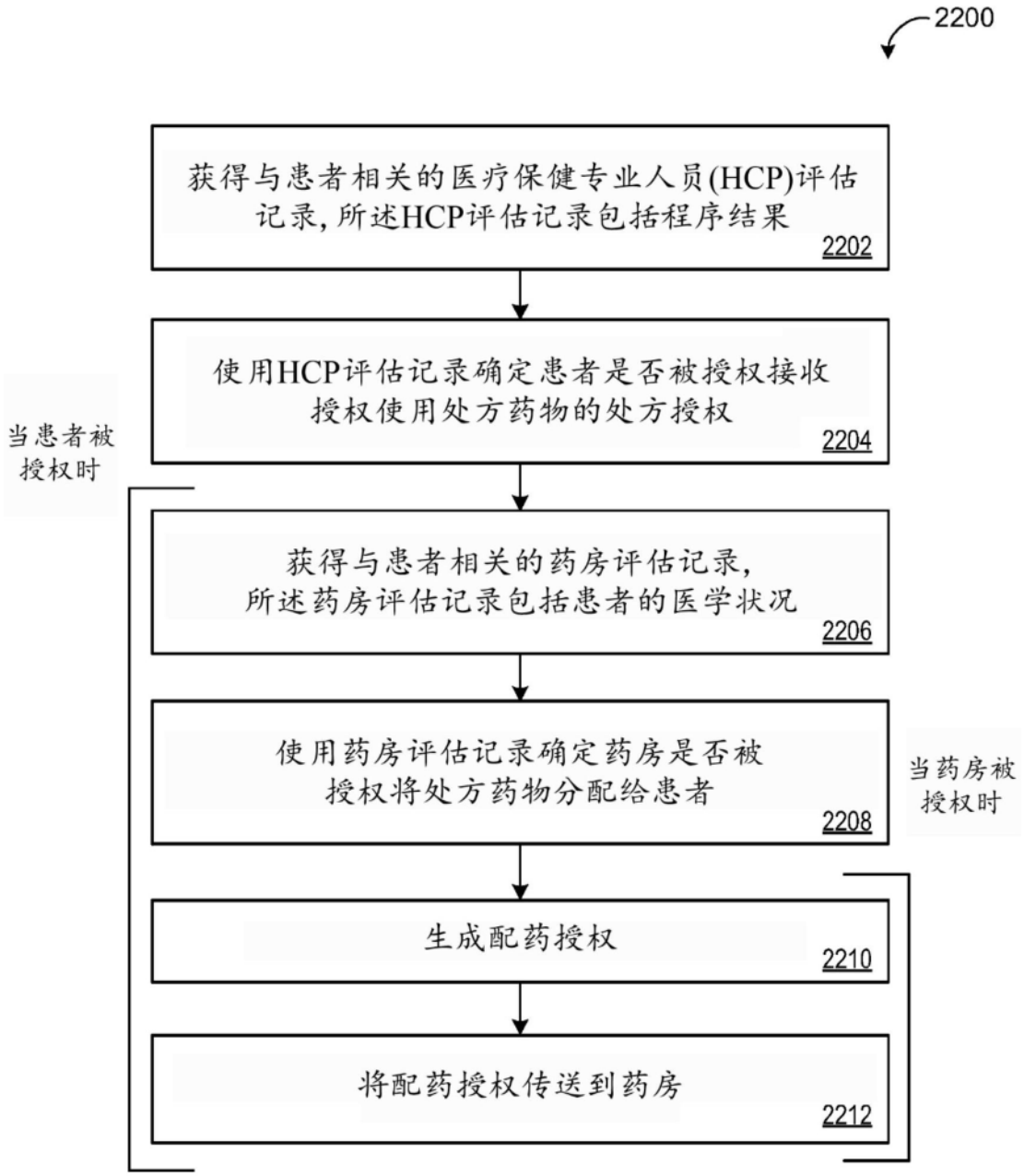

2200
获得与患者相关的医疗保健专业人员(HCP)评估记录,所述HCP评估记录包括程序结果
2202
使用HCP评估记录确定患者是否被授权接收授权使用处方药物的处方授权
2204
当患者被授权时
获得与患者相关的药房评估记录,所述药房评估记录包括患者的医学状况
2206
使用药房评估记录确定药房是否被授权将处方药物分配给患者
2208
当药房被授权时
生成配药授权
2210
将配药授权传送到药房
2212

图22

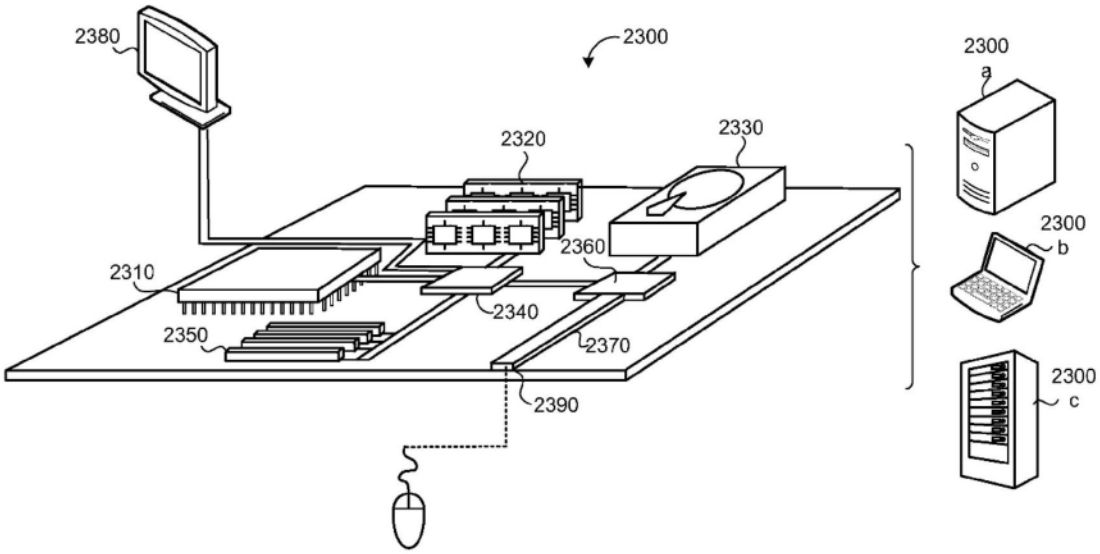

2380
2300
2320
2330
2310
2360
2340
2350
2370
2390
2300
a
2300
b
2300
c

图23

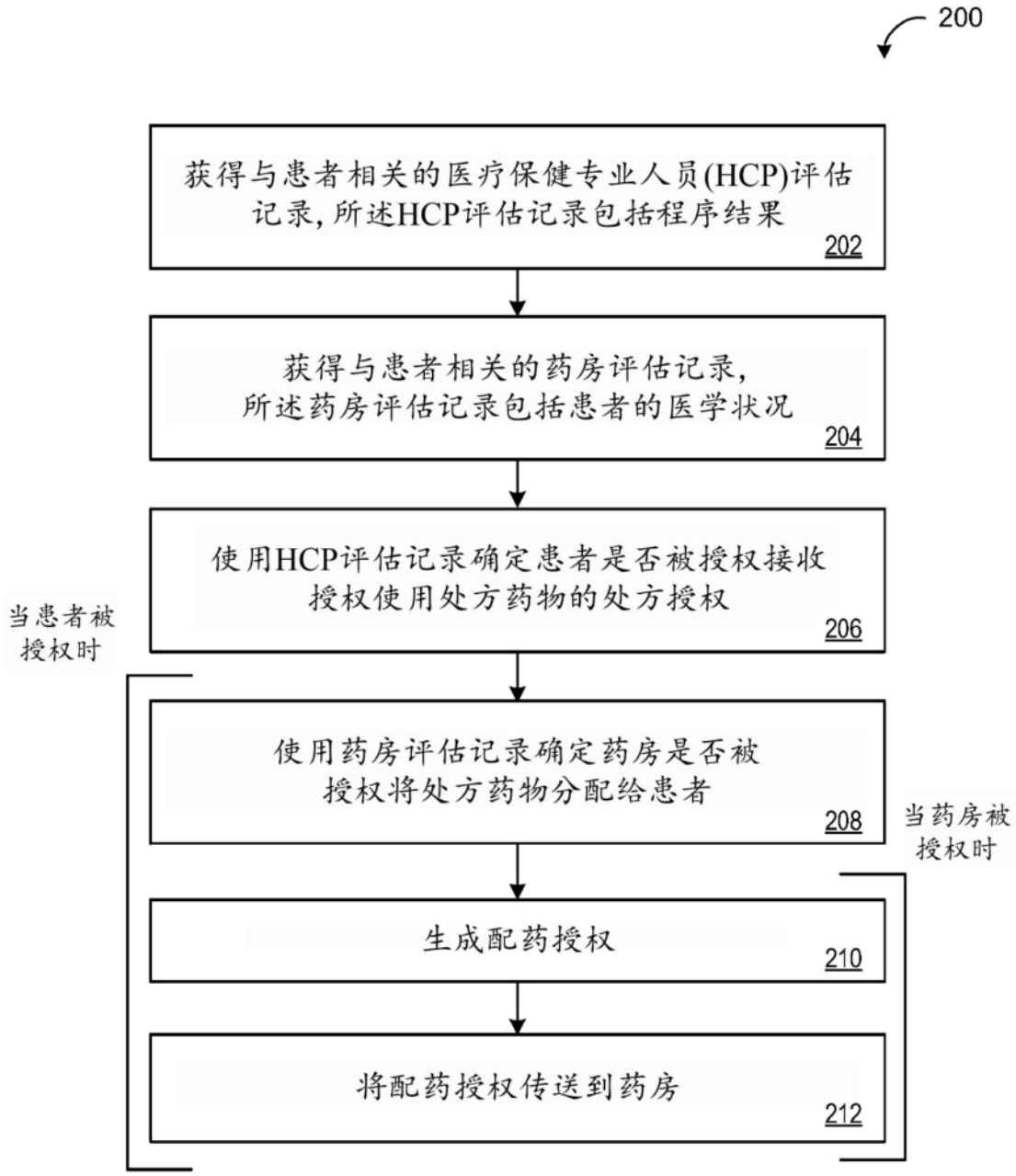

200
获得与患者相关的医疗保健专业人员(HCP)评估记录,所述HCP评估记录包括程序结果
202
获得与患者相关的药房评估记录,所述药房评估记录包括患者的医学状况
204
使用HCP评估记录确定患者是否被授权接收授权使用处方药物的处方授权
206
当患者被授权时
使用药房评估记录确定药房是否被授权将处方药物分配给患者
208
当药房被授权时
生成配药授权
210
将配药授权传送到药房
212

图24