



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116490185 A

(43) 申请公布日 2023.07.25

(21) 申请号 202180070780.5

(22) 申请日 2021.08.26

(30) 优先权数据

63/072,094 2020.08.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.04.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/047711 2021.08.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/047004 EN 2022.03.03

(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 A·舒耐特 J·M·埃德尔伯格

(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)

权利要求书5页 说明书99页 附图26页

(54) 发明名称

用肌球蛋白调节剂治疗的方法

(57) 摘要

本文公开了治疗方法以及与这些治疗结合使用的诊断方法,所述治疗方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或其药学上可接受的盐。还公开了在不存在 β 阻滞剂疗法或减少 β 阻滞剂疗法的情况下进行的治疗。

1. 一种治疗患有心脏收缩过度、心脏松弛受损和/或左心室肥大的患者的方法,其中所述患者正在经受 β 阻滞剂疗法,所述方法包括:

在第一治疗阶段期间向所述患者施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂,在所述第一治疗阶段期间所述患者还接受 β 阻滞剂疗法;以及

在第二治疗阶段期间继续向所述患者施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂,在所述第二治疗阶段期间所述患者(a)不接受 β 阻滞剂疗法或者(b)接受减少量的 β 阻滞剂疗法。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述患者在所述第二治疗阶段期间不接受 β 阻滞剂疗法。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述患者在所述第二治疗阶段期间接受减少量的 β 阻滞剂疗法。

4. 如权利要求3所述的方法,其中所述减少量的 β 阻滞剂疗法包括较小剂量的 β 阻滞剂。

5. 如权利要求3所述的方法,其中所述减少量的 β 阻滞剂疗法包括较低频率剂量的 β 阻滞剂。

6. 如权利要求1所述的方法,所述方法包括当所述患者实现所述肌球蛋白抑制剂的治疗有效稳态时,从所述第一治疗阶段过渡到所述第二治疗阶段。

7. 如权利要求6所述的方法,其中当所述患者达到剂量量而疗效没有显著变化时实现所述稳态。

8. 如权利要求6所述的方法,其中在施用所述肌球蛋白抑制剂后所述肌球蛋白抑制剂半衰期的约4至5倍的时间段内实现所述稳态。

9. 如权利要求6所述的方法,其中在施用所述肌球蛋白抑制剂后所述肌球蛋白抑制剂半衰期的约4.5倍的时间段内实现所述稳态。

10. 如权利要求7所述的方法,其中当所述患者达到其中所述患者的Valsalva或运动后LVOT梯度保持低于30mmHg的剂量量时,所述患者实现所述稳态。

11. 如权利要求10所述的方法,其中当所述患者达到其中所述患者的Valsalva或运动后LVOT梯度保持低于30mmHg并且射血分数保持高于50%的剂量量时,所述患者实现所述稳态。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述第一治疗阶段为约4周至约28周。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述第一治疗阶段为约24周。

14. 如权利要求1所述的方法,所述方法包括当所述患者实现低于30mmHg的Valsalva或运动后LVOT梯度时,从所述第一治疗阶段过渡到所述第二治疗阶段。

15. 如权利要求14所述的方法,所述方法包括当所述患者实现低于30mmHg的Valsalva或运动后LVOT梯度并且射血分数高于50%时,从所述第一治疗阶段过渡到所述第二治疗阶段。

16. 如权利要求1所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,所述方法包括当所述患者实现介于350ng/mL和700ng/mL之间的马瓦卡坦血浆谷浓度时,从所述第一治疗阶段过渡到所述第二治疗阶段。

17. 如权利要求1-5或14-16中任一项所述的方法,其中所述第一治疗阶段为约4周至约28周。

18. 如权利要求17所述的方法,其中所述第一治疗阶段为约4-6周,其中所述稳态剂量

为每天约5mg的马瓦卡坦。

19. 如权利要求17所述的方法,其中所述第一治疗阶段为约14周。

20. 如权利要求1所述的方法,所述方法包括当所述患者经历由于 β 阻滞剂疗法引起的副作用时,从所述第一治疗阶段过渡到所述第二治疗阶段。

21. 如权利要求20所述的方法,其中所述副作用是疲劳、直立性高血压、勃起功能障碍或它们的任何组合。

22. 如权利要求1所述的方法,所述方法包括当临床医生认为有必要停止所述 β 阻滞剂疗法或减少所述 β 阻滞剂疗法的量时,从所述第一治疗阶段过渡到所述第二治疗阶段。

23. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

24. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者患有肥厚型心肌病(HCM)。

25. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者患有梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)。

26. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者患有非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)。

27. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者患有射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)。

28. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者未患有以下一种或多种病症或者未患有以下任一种病症:冠状动脉疾病(CAD)、胸痛、心绞痛、室上性心律失常、心房纤维性颤动、充血性心力衰竭、左心室衰竭、应激性心肌病、心源性高血压、室性心动过速(VT)、瓣膜病、主动脉瓣狭窄和冠心病。

29. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者未患有心房纤维性颤动。

30. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者未患有冠状动脉疾病(CAD)。

31. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述 β 阻滞剂疗法包括施用一种或多种选自自由以下组成的组的 β 阻滞剂:醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈必洛尔、普萘洛尔和索他洛尔。

32. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者的峰值运动能力增加和/或最大化。

33. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者实现至少约2.2mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善。

34. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者实现(i)至少1.5mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善以及1个或多个NYHA等级降低,或者(ii)至少3.0mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善,并且NYHA等级未变差。

35. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者在开始所述第一治疗阶段之前具有 $>55\%$ 的射血分数。

36. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者在开始所述第一治疗阶段之前具有 $E/e' > 14$ 。

37. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者在开始所述第一治疗阶段之前具有 $\geq 15\text{mm}$ 或 $\geq 13\text{mm}$ 的左心室壁厚度并且具有HCM家族史。

38. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中患有心脏收缩过度的所述患者在开始所述第一治疗阶段之前具有>55%的射血分数以及oHCM、HCM和/或心力衰竭症状的证据。

39. 一种治疗患有心脏收缩过度、心脏松弛受损和/或左心室肥大的患者的方法,其中所述患者正在经受β阻滞剂疗法,所述方法包括:

停止所述β阻滞剂疗法或减少所述β阻滞剂疗法的量;以及
向所述患者施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂。

40. 如权利要求39所述的方法,所述方法包括停止所述β阻滞剂疗法。

41. 如权利要求39所述的方法,所述方法包括减少所述β阻滞剂疗法的量。

42. 如权利要求41所述的方法,其中减少所述β阻滞剂疗法的量包括减少β阻滞剂的剂量。

43. 如权利要求41所述的方法,其中减少所述β阻滞剂疗法的量包括降低β阻滞剂的给药频率。

44. 如权利要求39-43中任一项所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

45. 如权利要求44所述的方法,其中向患者施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂包括每天施用5mg起始剂量的马瓦卡坦。

46. 如权利要求45所述的方法,其中每天5mg起始剂量的马瓦卡坦基于所述患者的所述Valsalva或运动后LVOT梯度进行调整或维持。

47. 如权利要求46所述的方法,其中如果所述患者的所述Valsalva或运动后LVOT梯度小于30mmHg,则马瓦卡坦的所述起始剂量减少至2.5mg。

48. 如权利要求47所述的方法,其中如果在每天施用5mg马瓦卡坦达8周后所述患者的所述Valsalva或运动后LVOT梯度小于30mmHg,则马瓦卡坦的所述起始剂量减少至2.5mg。

49. 如权利要求46所述的方法,其中如果所述患者的所述Valsalva或运动后LVOT梯度大于或等于30mmHg,则马瓦卡坦的所述起始剂量增加至10mg。

50. 如权利要求49所述的方法,其中如果在每天施用5mg马瓦卡坦达8周后所述患者的所述Valsalva或运动后LVOT梯度大于或等于30mmHg,则马瓦卡坦的所述起始剂量增加至10mg。

51. 如权利要求39-50中任一项所述的方法,其中所述患者患有肥厚型心肌病(HCM)。

52. 如权利要求51所述的方法,其中所述患者患有梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)。

53. 如权利要求51所述的方法,其中所述患者患有非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)。

54. 如权利要求39-50中任一项所述的方法,其中所述患者患有射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)。

55. 如权利要求39-54中任一项所述的方法,其中所述患者未患有以下一种或多种病症或者未患有以下任一种病症:冠状动脉疾病(CAD)、胸痛、心绞痛、室上性心律失常、心房纤维性颤动、充血性心力衰竭、左心室衰竭、应激性心肌病、心源性高血压、室性心动过速(VT)、瓣膜病、主动脉瓣狭窄和冠心病。

56. 如权利要求55所述的方法,其中所述患者未患有心房纤维性颤动。

57. 如权利要求55或56所述的方法,其中所述患者未患有冠状动脉疾病(CAD)。

58. 如权利要求39-57中任一项所述的方法,其中所述β阻滞剂疗法包括施用一种或多

种选自由以下组成的组的 β 阻滞剂:醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈必洛尔、普萘洛尔和索他洛尔。

59. 如权利要求39-58中任一项所述的方法,其中所述患者的峰值运动能力增加和/或最大化。

60. 如权利要求39-59中任一项所述的方法,其中所述患者实现至少约2.2mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善。

61. 如权利要求39-60中任一项所述的方法,其中所述患者实现(i)至少1.5mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善以及1个或多个NYHA等级降低,或者(ii)至少3.0mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善,并且NYHA等级未变差。

62. 如权利要求39-61中任一项所述的方法,其中所述患者在施用所述肌球蛋白抑制剂之前具有 $>55\%$ 的射血分数。

63. 如权利要求39-62中任一项所述的方法,其中所述患者在施用所述肌球蛋白抑制剂之前具有 $E/e' > 14$ 。

64. 如权利要求39-63中任一项所述的方法,其中所述患者在施用所述肌球蛋白抑制剂之前具有 $\geq 15\text{mm}$ 或 $\geq 13\text{mm}$ 的左心室壁厚度并且具有HCM家族史。

65. 如权利要求39-64中任一项所述的方法,其中患有心脏收缩过度的所述患者在开始所述第一治疗阶段之前具有 $>55\%$ 的射血分数以及oHCM、HCM和/或心力衰竭症状的证据。

66. 一种治疗患有心脏收缩过度、心脏松弛受损和/或左心室肥大的患者的方法,其中所述患者未经受 β 阻滞剂疗法,所述方法包括:

向所述患者施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂。

67. 如权利要求66所述的方法,其中所述患者从未接受过 β 阻滞剂疗法。

68. 如权利要求66所述的方法,其中所述患者先前接受过 β 阻滞剂疗法,但在施用所述肌球蛋白抑制剂之前至少14天未接受过 β 阻滞剂疗法。

69. 如权利要求66所述的方法,其中所述患者先前接受过 β 阻滞剂疗法,但在施用所述肌球蛋白抑制剂之前至少30天、至少60天或至少90天未接受过 β 阻滞剂疗法。

70. 如权利要求66-69中任一项所述的方法,其中所述患者是运动员或具有积极的生活方式。

71. 如权利要求66-70中任一项所述的方法,其中所述肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

72. 如权利要求66-71中任一项所述的方法,其中所述患者患有肥厚型心肌病(HCM)。

73. 如权利要求72所述的方法,其中所述患者患有梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)。

74. 如权利要求72所述的方法,其中所述患者患有非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)。

75. 如权利要求66-71中任一项所述的方法,其中所述患者患有射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)。

76. 如权利要求66-75中任一项所述的方法,其中所述患者未患有以下一种或多种病症或者未患有以下任一种病症:冠状动脉疾病(CAD)、胸痛、心绞痛、室上性心律失常、心房纤维性颤动、充血性心力衰竭、左心室衰竭、应激性心肌病、心源性高血压、室性心动过速(VT)、瓣膜病、主动脉瓣狭窄和冠心病。

77. 如权利要求76所述的方法,其中所述患者未患有心房纤维性颤动。

78. 如权利要求76或77所述的方法,其中所述患者未患有冠状动脉疾病(CAD)。

79. 如权利要求66-78中任一项所述的方法,其中所述 β 阻滞剂疗法包括施用一种或多种选自由以下组成的组的 β 阻滞剂:醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈必洛尔、普萘洛尔和索他洛尔。

80. 如权利要求66-79中任一项所述的方法,其中所述患者的峰值运动能力增加和/或最大化。

81. 如权利要求66-80中任一项所述的方法,其中所述患者实现至少约2.2mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善。

82. 如权利要求66-81中任一项所述的方法,其中所述患者实现(i)至少1.5mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善以及1个或多个NYHA等级降低,或者(ii)至少3.0mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善,并且NYHA等级未变差。

83. 如权利要求66-82中任一项所述的方法,其中所述患者在施用所述肌球蛋白抑制剂之前具有 $>55\%$ 的射血分数。

84. 如权利要求66-83中任一项所述的方法,其中所述患者在施用所述肌球蛋白抑制剂之前具有 $E/e' > 14$ 。

85. 如权利要求66-84中任一项所述的方法,其中所述患者在施用所述肌球蛋白抑制剂之前具有 $\geq 15\text{mm}$ 或 $\geq 13\text{mm}$ 的左心室壁厚度并且具有HCM家族史。

86. 如权利要求66-85中任一项所述的方法,其中患有心脏收缩过度的所述患者在开始所述第一治疗阶段之前具有 $>55\%$ 的射血分数以及oHCM、HCM和/或心力衰竭症状的证据。

用肌球蛋白调节剂治疗的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年8月28日提交的美国临时申请号63/072,094的优先权,该临时申请的全部内容以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及治疗方法以及与这些治疗结合使用的诊断方法,所述治疗方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或其药学上可接受的盐。本公开还涉及在不存在 β 阻滞剂疗法或减少 β 阻滞剂疗法的情况下进行的治疗。

背景技术

[0004] 肥厚型心肌病(HCM)是一种慢性进行性疾病,其中心肌过度收缩和左心室充盈量降低可导致虚弱症状和心脏功能障碍的发展。据估计,每500人中就有一人受到HCM的影响。HCM的最常见病因是心脏肌节的突变。在大约三分之二的HCM受试者中,血液流出心脏的路径(称为左心室流出道(LVOT))被扩大和患病的肌肉阻塞,从而限制血液从心脏流向身体的其他部位(梗阻性HCM)。在其他受试者中,增厚的心肌不会阻塞LVOT,并且他们的疾病是由扩大和硬化的心肌引起的舒张期损伤引起的(非梗阻性HCM)。在梗阻性或非梗阻性HCM受试者中,劳累会导致疲劳或呼吸短促,从而干扰受试者参与日常生活活动的的能力。HCM还与心房纤维性颤动、中风、心力衰竭和心源性猝死的风险增加相关。

[0005] 马瓦卡坦(Mavacamten)是一种新型、口服的心肌肌球蛋白变构调节剂,被开发用于治疗肥厚型心肌病(HCM)。该疗法旨在通过抑制导致HCM的过度收缩、左心室肥大和顺应性降低的过度肌球蛋白-肌动蛋白横桥形成来降低心肌收缩力。目前,马瓦卡坦在多项治疗梗阻性和非梗阻性HCM的临床试验中进行评估。一项名为EXPLORER-HCM的关键3期临床试验正在患有症状性梗阻性HCM的受试者中进行,此外,一项名为MAVERICK-HCM的2期临床试验正在患有症状性非梗阻性HCM的受试者中进行(nHCM);并且两项长期随访研究也在进行中,即来自Phase 2 PIONEER试验的梗阻性HCM受试者的PIONEER开放标签扩展研究和针对已完成EXPLORER-HCM或MAVERICK-HCM的受试者的扩展研究MAVA-LTE。马瓦卡坦是首个进入临床试验的肌球蛋白抑制剂。

[0006] 由于在临床前环境中使用马瓦卡坦以及使用马瓦卡坦和其他肌球蛋白抑制剂的临床试验中展开的观察,本申请将提供关于肌球蛋白抑制剂如何有益地用于影响HCM和其他疾病的疾病状态的新见解。

发明内容

[0007] 本文提供了一种治疗患有心脏收缩过度、心脏松弛受损和/或左心室肥大的患者的方法,其中该患者正在经受 β 阻滞剂疗法,该方法包括:

[0008] 在第一治疗阶段期间向所述患者施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂,在所述第一治疗阶段期间所述患者还接受 β 阻滞剂疗法;以及

[0009] 在第二治疗阶段期间继续向所述患者施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂,在所述第二治疗阶段期间所述患者(a)不接受 β 阻滞剂疗法或者(b)接受减少量的 β 阻滞剂疗法。

[0010] 在一些实施方案中,患者在第二治疗阶段期间不接受 β 阻滞剂疗法。

[0011] 在一些实施方案中,患者在第二治疗阶段期间接受减少量的 β 阻滞剂疗法。在一些实施方案中,减少量的 β 阻滞剂疗法包括较小剂量的 β 阻滞剂。在一些实施方案中,减少量的 β 阻滞剂疗法包括较低频率剂量的 β 阻滞剂。

[0012] 在一些实施方案中,该方法包括当患者实现肌球蛋白抑制剂的治疗有效稳态时,从第一治疗阶段过渡到第二治疗阶段。

[0013] 在一些实施方案中,当患者达到剂量量而疗效没有显著变化时实现稳态。在一些实施方案中,在施用肌球蛋白抑制剂后肌球蛋白抑制剂半衰期的约4至5倍的时间段内实现稳态。在一些实施方案中,在施用肌球蛋白抑制剂后肌球蛋白抑制剂半衰期的约4.5倍的时间段内实现稳态。

[0014] 在一些实施方案中,当患者达到其中患者的Valsalva或运动后LVOT梯度保持低于30mmHg的剂量量时,患者实现稳态。在一些实施方案中,当患者达到其中患者的Valsalva或运动后LVOT梯度保持低于30mmHg并且射血分数保持高于50%的剂量量时,患者实现稳态。

[0015] 在一些实施方案中,第一治疗阶段为约4周至约28周。在一些实施方案中,第一治疗阶段为约24周。

[0016] 在一些实施方案中,该方法包括当患者实现低于30mmHg的Valsalva或运动后LVOT梯度时,从第一治疗阶段过渡到第二治疗阶段。在一些实施方案中,该方法包括当患者实现低于30mmHg的Valsalva或运动后LVOT梯度并且射血分数高于50%时,从第一治疗阶段过渡到第二治疗阶段。

[0017] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,并且该方法包括当患者实现介于350ng/mL和700ng/mL之间的马瓦卡坦血浆谷浓度时,从第一治疗阶段过渡到第二治疗阶段。

[0018] 在一些实施方案中,第一治疗阶段为约4周至约28周。在一些实施方案中,第一治疗阶段为约4-6周,其中稳态剂量为每天约5mg的马瓦卡坦。在一些实施方案中,第一治疗阶段为约14周。

[0019] 在一些实施方案中,该方法包括当患者经历由于 β 阻滞剂疗法引起的副作用时,从第一治疗阶段过渡到第二治疗阶段。在一些实施方案中,副作用是疲劳、直立性高血压、勃起功能障碍或它们的任何组合。

[0020] 在一些实施方案中,该方法包括当临床医生认为有必要停止 β 阻滞剂疗法或减少 β 阻滞剂疗法的量时,从第一治疗阶段过渡到第二治疗阶段。

[0021] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0022] 在一些实施方案中,患者患有肥厚型心肌病(HCM)。在一些实施方案中,患者患有梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)。在一些实施方案中,患者患有非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)。在一些实施方案中,患者患有射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)。

[0023] 在一些实施方案中,患者未患有以下一种或多种病症或者未患有以下任一种病症:冠状动脉疾病(CAD)、胸痛、心绞痛、室上性心律失常、心房纤维性颤动、充血性心力衰竭、左心室衰竭、应激性心肌病、心源性高血压、室性心动过速(VT)、瓣膜病、主动脉瓣狭窄

和冠心病。在一些实施方案中,患者未患有心房纤维性颤动。在一些实施方案中,患者未患有冠状动脉疾病(CAD)。

[0024] 在一些实施方案中, β 阻滞剂疗法包括施用一种或多种选自以下组成的组的 β 阻滞剂:醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈必洛尔、普萘洛尔和索他洛尔。

[0025] 在一些实施方案中,患者的峰值运动能力增加和/或最大化。在一些实施方案中,患者实现了至少约2.2mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善。在一些实施方案中,患者实现了(i)至少1.5mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善以及1个或多个NYHA等级降低,或者(ii)至少3.0mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善,并且NYHA等级未变差。

[0026] 在一些实施方案中,患者在开始第一治疗阶段之前具有 $>55\%$ 的射血分数。在一些实施方案中,患者在开始第一治疗阶段之前具有 $E/e' > 14$ 。在一些实施方案中,患者在开始第一治疗阶段之前具有 $\geq 15\text{mm}$ 或 $\geq 13\text{mm}$ 的左心室壁厚度并且具有HCM家族史。

[0027] 在一些实施方案中,患有心脏收缩过度的患者在开始第一治疗阶段之前具有 $>55\%$ 的射血分数以及oHCM、HCM和/或心力衰竭症状的证据。

[0028] 本文还提供了一种治疗患有心脏收缩过度、心脏松弛受损和/或左心室肥大的患者的方法,其中该患者正在经受 β 阻滞剂疗法,该方法包括:

[0029] 停止所述 β 阻滞剂疗法或减少所述 β 阻滞剂疗法的量;以及

[0030] 向所述患者施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂。

[0031] 在一些实施方案中,该方法包括停止 β 阻滞剂疗法。

[0032] 在一些实施方案中,该方法包括减少 β 阻滞剂疗法的量。在一些实施方案中,减少 β 阻滞剂疗法的量包括减少 β 阻滞剂的剂量。在一些实施方案中,减少 β 阻滞剂疗法的量包括减少 β 阻滞剂的给药频率。

[0033] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0034] 在一些实施方案中,向患者施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂包括每天施用5mg起始剂量的马瓦卡坦。在一些实施方案中,每天5mg起始剂量的马瓦卡坦基于患者的Valsalva或运动后LVOT梯度进行调整或维持。在一些实施方案中,如果患者的Valsalva或运动后LVOT梯度小于30mmHg,则马瓦卡坦的起始剂量减少至2.5mg。在一些实施方案中,如果在每天施用5mg马瓦卡坦达8周后患者的Valsalva或运动后LVOT梯度小于30mmHg,则马瓦卡坦的起始剂量减少至2.5mg。在一些实施方案中,如果患者的Valsalva或运动后LVOT梯度大于或等于30mmHg,则马瓦卡坦的起始剂量增加至10mg。在一些实施方案中,如果在每天施用5mg马瓦卡坦达8周后患者的Valsalva或运动后LVOT梯度大于或等于30mmHg,则马瓦卡坦的起始剂量增加至10mg。

[0035] 在一些实施方案中,患者患有肥厚型心肌病(HCM)。在一些实施方案中,患者患有梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)。在一些实施方案中,患者患有非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)。在一些实施方案中,患者患有射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)。

[0036] 在一些实施方案中,患者未患有以下一种或多种病症或者未患有以下任一种病症:冠状动脉疾病(CAD)、胸痛、心绞痛、室上性心律失常、心房纤维性颤动、充血性心力衰竭、左心室衰竭、应激性心肌病、心源性高血压、室性心动过速(VT)、瓣膜病、主动脉瓣狭窄和冠心病。在一些实施方案中,患者未患有心房纤维性颤动。在一些实施方案中,患者未患

有冠状动脉疾病(CAD)。

[0037] 在一些实施方案中,β阻滞剂疗法包括施用一种或多种选自由以下组成的组的β阻滞剂:醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈必洛尔、普萘洛尔和索他洛尔。

[0038] 在一些实施方案中,患者的峰值运动能力增加和/或最大化。在一些实施方案中,患者实现了至少约2.2mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善。在一些实施方案中,患者实现了(i)至少1.5mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善以及1个或多个NYHA等级降低,或者(ii)至少3.0mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善,并且NYHA等级未变差。

[0039] 在一些实施方案中,患者在施用肌球蛋白抑制剂之前具有>55%的射血分数。在一些实施方案中,患者在施用肌球蛋白抑制剂之前具有 $E/e' > 14$ 。在一些实施方案中,患者在施用肌球蛋白抑制剂之前具有 $\geq 15\text{mm}$ 或 $\geq 13\text{mm}$ 的左心室壁厚度并且具有HCM家族史。

[0040] 在一些实施方案中,患有心脏收缩过度的患者在开始第一治疗阶段之前具有>55%的射血分数以及oHCM、HCM和/或心力衰竭症状的证据。

[0041] 本文还提供了一种治疗患有心脏收缩过度、心脏松弛受损和/或左心室肥大的患者的方法,其中该患者未经受β阻滞剂疗法,该方法包括向患者施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂。

[0042] 在一些实施方案中,患者从未接受过β阻滞剂疗法。

[0043] 在一些实施方案中,患者先前接受过β阻滞剂疗法,但在施用肌球蛋白抑制剂之前至少14天未接受过β阻滞剂疗法。在一些实施方案中,患者先前接受过β阻滞剂疗法,但在施用肌球蛋白抑制剂之前至少30天、至少60天或至少90天未接受过β阻滞剂疗法。

[0044] 在一些实施方案中,患者是运动员或具有积极的生活方式。

[0045] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0046] 在一些实施方案中,患者患有肥厚型心肌病(HCM)。在一些实施方案中,患者患有梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)。在一些实施方案中,患者患有非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)。在一些实施方案中,患者患有射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)。

[0047] 在一些实施方案中,患者未患有以下一种或多种病症或者未患有以下任一种病症:冠状动脉疾病(CAD)、胸痛、心绞痛、室上性心律失常、心房纤维性颤动、充血性心力衰竭、左心室衰竭、应激性心肌病、心源性高血压、室性心动过速(VT)、瓣膜病、主动脉瓣狭窄和冠心病。在一些实施方案中,患者未患有心房纤维性颤动。在一些实施方案中,患者未患有冠状动脉疾病(CAD)。

[0048] 在一些实施方案中,β阻滞剂疗法包括施用一种或多种选自由以下组成的组的β阻滞剂:醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈必洛尔、普萘洛尔和索他洛尔。

[0049] 在一些实施方案中,患者的峰值运动能力增加和/或最大化。在一些实施方案中,患者实现了至少约2.2mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善。在一些实施方案中,患者实现了(i)至少1.5mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善以及1个或多个NYHA等级降低,或者(ii)至少3.0mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善,并且NYHA等级未变差。

[0050] 在一些实施方案中,患者在施用肌球蛋白抑制剂之前具有>55%的射血分数。在一些实施方案中,患者在施用肌球蛋白抑制剂之前具有 $E/e' > 14$ 。在一些实施方案中,患者在

施用肌球蛋白抑制剂之前具有 $\geq 15\text{mm}$ 或 $\geq 13\text{mm}$ 的左心室壁厚度并且具有HCM家族史。

[0051] 在一些实施方案中,患有心脏收缩过度的患者在开始第一治疗阶段之前具有 $> 55\%$ 的射血分数以及oHCM、HCM和/或心力衰竭症状的证据。

[0052] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂,其中受试者具有(1)升高水平的心肌肌钙蛋白和/或(2)升高水平的BNP或proBNP。在另一个实施方案中,此类受试者具有正常收缩力或过度收缩力。在一些实施方案中,此类受试者具有左心室射血分数(LVEF) $\geq 52\%$ 或 $\geq 50\%$ 。

[0053] 在一些实施方案中,待用肌球蛋白抑制剂治疗的受试者具有(1)升高水平的心肌肌钙蛋白和/或(2)升高水平的BNP或proBNP,其中此类受试者具有正常收缩力或过度收缩力以及(A)舒张功能障碍或充盈压升高和/或(B)左心室肥大或左心房扩大。

[0054] 在一些实施方案中,此类受试者具有左心室射血分数(LVEF) $\geq 52\%$ 或 $\geq 50\%$ 。在一些实施方案中,受试者具有(1)舒张功能障碍,(2)升高的左心室充盈压,或者(3)左心室肥大和/或左心房大小扩大。

[0055] 在一些实施方案中,肌球蛋白调节剂是肌球蛋白抑制剂。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是本申请中具体确定的肌球蛋白抑制剂。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0056] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者具有升高水平的心肌肌钙蛋白I(cTnI)或心肌肌钙蛋白T(cTnT)。在一些实施方案中,心肌肌钙蛋白是cTnI。在一些实施方案中,心肌肌钙蛋白是cTnT。在一些实施方案中,心肌肌钙蛋白是高敏感性cTnI(hs-cTnI)。在一些实施方案中,心肌肌钙蛋白是高敏感性cTnT(hs-cTnT)。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0057] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,其中受试者患有心血管疾病的症状。

[0058] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,其中受试者患有选自呼吸短促、头晕、胸痛、晕厥或日常生活活动受限的症状。在一些实施方案中,日常生活活动受限选自个人护理受限、活动性受限或进食受限组成的组。

[0059] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者具有升高的pro-BNP或BNP水平。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0060] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者具有(1)升高水平的心肌肌钙蛋白I(cTnI)或心肌肌钙蛋白T(cTnT)以及(2)升高的pro-BNP水平。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0061] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者具有升高的E/e'。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0062] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者具有升高水平的心肌肌钙蛋白和升高的E/e'。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0063] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者具有升高水平的心肌肌钙蛋白I (cTnI) 和/或心肌肌钙蛋白T (cTnT), 和/或升高的pro-BNP水平, 和/或升高的E/e'。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0064] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者具有正常或过度收缩的左心室射血分数 (LVEF)。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0065] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者具有(1) 升高水平的心肌肌钙蛋白I (cTnI) 或心肌肌钙蛋白T (cTnT), 和/或(2) 升高的pro-BNP水平, 和/或(3) 升高的E/e', 和/或(4) 正常或过度收缩的左心室射血分数 (LVEF)。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0066] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者患有舒张功能障碍、左心室肥大 (LVH)、心绞痛、局部缺血、肥厚型心肌病 (HCM)、限制型心肌病 (RCM) 或射血分数保留型心力衰竭 (HFpEF); 或者其中受试者患有瓣膜型主动脉瓣狭窄、混合性左心室收缩和舒张功能障碍、特发性右心室肥大、慢性肾病、主动脉瓣闭锁不全、法洛四联症、二尖瓣狭窄或急性冠脉综合征。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0067] 在一些实施方案中,心绞痛是微血管性心绞痛。在一些实施方案中,LVH是恶性LVH。

[0068] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者被诊断患有HCM。在一些实施方案中,HCM是梗阻性HCM。在一些实施方案中,HCM是非梗阻性HCM。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0069] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者被诊断患有HFpEF。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0070] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者患有包括oHCM、nHCM、HFpEF、左心室肥大 (LVH) 或心绞痛的疾病,该方法包括以下步骤:

[0071] 建议测试受试者的升高的心肌肌钙蛋白水平; 以及

[0072] 如果受试者具有升高的心肌肌钙蛋白水平, 则向受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的

盐。

[0073] 在一些实施方案中,测量的心肌肌钙蛋白是cTnI、cTnT、hs-cTnI或hs-cTnT。

[0074] 在一些实施方案中,该方法还包括以下步骤:建议测试受试者的升高的NT-proBNP或BNP水平,以及如果观察到升高的心肌肌钙蛋白水平和升高的NT-proBNP或BNP水平,则施用肌球蛋白调节剂或抑制剂。

[0075] 在一些实施方案中,该方法还包括以下步骤:建议评估受试者的升高的E/e',并且如果观察到升高的心肌肌钙蛋白水平和升高的E/e',则施用肌球蛋白调节剂或抑制剂。

[0076] 在一些实施方案中,升高的E/e'大于10。在一些实施方案中,升高的E/e'大于13。在一些实施方案中,升高的E/e'大于14。

[0077] 在一些实施方案中,该方法还包括以下步骤:建议测试受试者的升高的NT-proBNP或BNP水平,并且如果观察到(1)升高的NT-proBNP或BNP水平以及(2)升高的E/e',则施用调节剂或肌球蛋白抑制剂。

[0078] 在一些实施方案中,该方法还包括以下步骤:建议测试受试者的升高的心肌肌钙蛋白水平(即,cTnI或cTnT)和/或升高的NT-proBNP或BNP水平和/或升高的E/e',并且如果观察到升高的心肌肌钙蛋白、升高的NT-proBNP或BNP水平和/或升高的E/e',则施用肌球蛋白调节剂或抑制剂。

[0079] 在一些实施方案中,受试者的疾病根据纽约心脏病协会(NYHA)分级进行诊断。在一些实施方案中,治疗包括在施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂之前和之后评估受试者的NYHA分级评分的步骤,其中在施用肌球蛋白调节剂或抑制剂之后降低的NYHA评分指示在受试者的疾病范围内的减少。

[0080] 在一些实施方案中,治疗包括施用肌球蛋白调节剂或抑制剂直到受试者从NYHA分级III级变为II级或从II级变为I级的步骤。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0081] 在一些实施方案中,受试者在施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂后的NYHA分级评分从III级降为II级或从II级降为I级。

[0082] 在一些实施方案中,受试者的疾病根据堪萨斯城心肌病调查问卷(KCCQ)评分进行诊断。

[0083] 在一些实施方案中,治疗包括以下步骤:确定受试者在施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂之前和之后的KCCQ评分,其中在施用肌球蛋白调节剂或抑制剂之后增加的KCCQ评分指示在受试者的疾病范围内的减少。

[0084] 在一些实施方案中,在施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂之前和之后评估受试者在运动期间的峰值耗氧量(VO_2),其中受试者在施用肌球蛋白调节剂或抑制剂之后的峰值耗氧量增加指示受试者中HCM的程度或其至少一种症状成分或疾患的降低。在一些实施方案中,在施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂之前和之后评估受试者在运动期间的VE/ VCO_2 或VE/ VCO_2 斜率。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0085] 在一些实施方案中,在施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂之后,受试者经历 pVO_2 的改善。在一些实施方案中,受试者经历NYHA等级的改善。在一些实施方案中,受试者经历(i)至少1.5mL/kg/min的 pVO_2 改善以及1个或多个NYHA等级降低,或者(ii)至少

3.0mL/kg/min的 pV_{O_2} 改善,并且NYHA等级未变差。在一些实施方案中,受试者经历 VE/VCO_2 或 VE/VCO_2 斜率的改善。

[0086] 在一些实施方案中,受试者经历主要心血管事件的风险降低。在一些实施方案中,主要心血管事件选自由死亡、因疾病恶化而住院和心肌梗死组成的组。在一些实施方案中,受试者经历其心肌肌钙蛋白和/或NT-proBNP或BNP水平的统计学上显著的降低。

[0087] 在一些实施方案中,患者已被诊断为患有HCM并且有资格进行手术干预或经皮消融以治疗该疾病。在一些实施方案中,HCM是梗阻性HCM。在一些实施方案中,HCM是非梗阻性HCM。

[0088] 在一些实施方案中,患者已被诊断为患有HFpEF。

[0089] 在一些实施方案中,待治疗的受试者是儿童、青少年或成人。在一些实施方案中,青少年为12-17岁。在一些实施方案中,儿童为5-11岁。

[0090] 在一些实施方案中,本公开提供了一种降低患有心血管疾病引起的症状的受试者的死亡率的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效起始量的肌球蛋白调节剂或抑制剂以实现稳定的期望临床状态,随后施用减少剂量方案的肌球蛋白调节剂或抑制剂以维持或改善期望临床状态。

[0091] 在一些实施方案中,心血管疾病引起的症状是呼吸短促、头晕、胸痛、晕厥、疲劳或日常生活活动受限。在一些实施方案中,其中日常生活活动受限选自由个人护理受限、活动性受限或进食受限组成的组。在一些实施方案中,心血管疾病选自由oHCM、nHCM、HFpEF、LVH或心绞痛组成的组。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0092] 在一些实施方案中,主要心血管事件选自由死亡、因疾病恶化而住院和心肌梗死组成的组。

[0093] 在一些实施方案中,减少的每日剂量方案比维持受试者的马瓦卡坦血浆水平所需的马瓦卡坦量少约3倍、4倍或5倍。在一些实施方案中,其中马瓦卡坦的血浆水平介于200ng/mL至750ng/mL之间。

[0094] 在一些实施方案中,减少的剂量方案为每天少于5mg、每天4mg或更少、每天3mg或更少、每天2mg或更少、或每天1mg或更少。在一些实施方案中,马瓦卡坦的起始治疗有效量为约5mg至约15mg,并且减少的剂量方案为每天少于5mg马瓦卡坦。

[0095] 在一些实施方案中,将减少的剂量方案长期施用于受试者。

[0096] 在一些实施方案中,本公开提供了一种在室间隔减容疗法(SRT)后治疗受试者的方法,该方法包括向受试者施用减少剂量方案的肌球蛋白调节剂或抑制剂以在室间隔减容疗法后维持稳定的期望临床状态。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0097] 在一些实施方案中,减少的剂量方案为实现介于50-350ng/ml血浆浓度的每日马瓦卡坦量,或者每天少于5mg、每天1-4mg或更少、每天3mg或更少、每天2.5mg或更少、或每天1mg或更少。

[0098] 在一些实施方案中,本公开提供了一种在具有发展HCM或LVH风险的受试者中预防HCM或LVH的方法,该方法包括向有需要的具有风险的受试者施用肌球蛋白调节剂或抑制剂的步骤,其中受试者具有升高的心肌肌钙蛋白水平。在一些实施方案中,具有风险的受试者

还具有升高的pro-BNP水平。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0099] 在一些实施方案中,本公开提供了一种在具有发展HCM或LVH的风险的受试者中预防HCM或LVH的方法,该方法包括向有需要的受试者施用低剂量的肌球蛋白调节剂或抑制剂以完全或部分地预防HCM或LVH的发展的步骤。在一些实施方案中,肌球蛋白调节剂或抑制剂被长期施用。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,待治疗的受试者是儿童、青少年或成人。在一些实施方案中,受试者具有HCM或LVH的症状,包括呼吸短促、头晕、胸痛、晕厥、疲劳和日常生活活动受限。

[0100] 在一些实施方案中,日常生活活动受限选自个人护理受限、活动性受限或进食受限组成的组。在一些实施方案中,肌球蛋白调节剂或抑制剂的低剂量是比此类肌球蛋白抑制剂降低oHCM患者的LVOT梯度所需的量少3至5倍的量。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0101] 在一些实施方案中,马瓦卡坦的低剂量小于每天5mg,或者是将马瓦卡坦血浆浓度维持在50ng/mL至350ng/mL之间的量。在一些实施方案中,马瓦卡坦的低剂量为每天1mg、2mg、2.5mg或3mg。在一些实施方案中,肌球蛋白调节剂或抑制剂的给药方案在HCM或LVH发展的早期阶段施用于受试者。

[0102] 在一些实施方案中,本公开提供了一种减少受试者中与包括肌球蛋白调节剂或抑制剂的治疗后降低的心输出量有关的不良事件的方法,该方法包括向受试者施用治疗剂量的β肾上腺素能激动剂的步骤。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0103] 在一些实施方案中,β肾上腺素能激动剂是多巴酚丁胺或左西孟旦。在一些实施方案中,β肾上腺素能激动剂的治疗剂量是约5μg/kg/min至约10μg/kg/min多巴酚丁胺输注。在一些实施方案中,β肾上腺素能激动剂的治疗剂量是在约30分钟的时间内输注约0.2μmol/kg至约0.4μmol/kg的左西孟旦。

[0104] 在一些实施方案中,该方法还包括向受试者施用静脉内容量补充剂和/或动脉血管收缩剂的附加步骤。在一些实施方案中,动脉血管收缩剂是肾上腺素能激动剂。

[0105] 在一些实施方案中,该方法还包括监测受试者中马瓦卡坦的血浆浓度,并且基于测量的血浆浓度确定受试者是否已接受超治疗剂量的马瓦卡坦。在一些实施方案中,该方法还包括监测LVEF和/或监测NT-proBNP,并且基于测量的LVEF和/或NT-proBNP确定受试者是否已经(或可能已经)接受超治疗剂量的马瓦卡坦。在一些实施方案中,马瓦卡坦的超治疗剂量是在受试者中导致马瓦卡坦血浆浓度大于约1000ng/mL的马瓦卡坦剂量。

[0106] 在一些实施方案中,本公开提供了一种降低患有oHCM并且室间隔(IVS)壁厚度>15mm的受试者的死亡率的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的马瓦卡坦以减小室间隔(IVS)壁厚度至≤15mm并维持IVS壁厚度≤15mm。

[0107] 在一些实施方案中,本公开提供了一种降低患有oHCM并且室间隔(IVS)壁厚度>15mm的受试者的死亡率的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的马瓦卡坦以减小室间隔(IVS)壁厚度至≤15mm并维持IVS壁厚度≤15mm。

[0108] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗oHCM的方法,该方法包括以下步骤:向患有oHCM并且室间隔(IVS)壁厚度≥15mm的受试者施用2-15mg QD的马瓦卡坦,直到受试者

的IVS壁厚度减小至 $\leq 15\text{mm}$ 。

[0109] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用马瓦卡坦治疗受试者超过28周或超过48周的方法。(即,可包括长期给药)。

[0110] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者具有升高水平的心肌肌钙蛋白和/或升高的 E/e' ,其中心肌肌钙蛋白是心肌肌钙蛋白I(cTnI)或心肌肌钙蛋白T(cTnT)。在一些实施方案中,受试者还具有升高的NT-proBNP或BNP水平。在一些实施方案中,受试者还具有升高的 E/e' 。

[0111] 在一些实施方案中,受试者具有正常或过度收缩的左心室射血分数(LVEF)。在一些实施方案中,正常LVEF介于52%-74%之间,或在一些实施方案中介于50%-74%之间。

[0112] 在一些实施方案中,受试者患有舒张功能障碍、左心室肥大(LVH)、恶性LVH、心绞痛、局部缺血、肥厚型心肌病(HCM)、限制型心肌病(RCM)或射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)。

[0113] 在一些实施方案中,受试者患有瓣膜型主动脉瓣狭窄、混合性左心室收缩(mixed LV systolic)和舒张功能障碍、特发性右心室肥大(idiopathic RV hypertrophy)、慢性肾病、主动脉瓣闭锁不全、法洛四联症、二尖瓣狭窄或急性冠脉综合征。

[0114] 在一些实施方案中,肌球蛋白调节剂是肌球蛋白抑制剂。在另外的实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0115] 在一些实施方案中,受试者经历主要心血管事件的风险降低,其中主要心血管事件选自死亡、因疾病恶化而住院和心肌梗死组成的组。

[0116] 在一些实施方案中,受试者经历其心肌肌钙蛋白和/或NT-proBNP或BNP水平的统计学上显著的降低。

[0117] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂,其中受试者患有包括oHCM、nHCM、HFpEF、舒张功能障碍、左心室肥大(LVH)、恶性LVH、局部缺血或心绞痛的疾病,该方法包括以下步骤:建议测试受试者的升高的心肌肌钙蛋白水平和/或升高的 E/e' ;如果受试者具有升高的心肌肌钙蛋白水平和/或升高的 E/e' ,则向受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂。

[0118] 在一些实施方案中,测量的心肌肌钙蛋白是cTnI或cTnT。在一些实施方案中,该方法还包括以下步骤:建议测试受试者的升高的 E/e' ,并且如果观察到升高的心肌肌钙蛋白水平和升高的 E/e' ,则施用肌球蛋白调节剂或抑制剂。

[0119] 在一些实施方案中,该方法还包括以下步骤:建议评估受试者的升高的NT-proBNP或BNP,并且如果观察到升高的心肌肌钙蛋白水平、升高的NT-proBNP或BNP水平和升高的 E/e' ,则施用肌球蛋白调节剂或抑制剂。

[0120] 在一些实施方案中,该方法还包括在施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂之前和之后评估受试者在运动期间的峰值耗氧量 $pV\text{O}_2$ 和/或 VE/VCO_2 或 VE/VCO_2 斜率。在一些实施方案中,受试者的峰值耗氧量($pV\text{O}_2$)增加。在一些实施方案中,受试者的 VE/VCO_2 或 VE/VCO_2 斜率得到改善。在一些实施方案中,疾病是HFpEF、梗阻性HCM、非梗阻性HCM。

[0121] 在一些实施方案中,受试者经历主要心血管事件的风险降低,例如,其中主要心血

管事件选自由死亡、因疾病恶化而住院和心肌梗死组成的组。在一些实施方案中,受试者经历其心肌肌钙蛋白和/或NT-proBNP或BNP水平的统计学上显著的降低。

[0122] 在一些实施方案中,本公开提供了在施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂或抑制剂之后,受试者经历 pVO_2 的改善和任选的NYHA等级的改善,例如:(i)至少1.5mL/kg/min的 pVO_2 改善以及1个或多个NYHA等级降低,或者(ii)至少3.0mL/kg/min的 pVO_2 改善,并且NYHA等级未变差。

[0123] 在一些实施方案中,本公开提供了一种向患有HFpEF的受试者施用马瓦卡坦或其药学上可接受的盐的方法,该方法包括:测量受试者的第一NT-proBNP或BNP水平;在第一治疗期期间向受试者施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐;测量受试者的第二NT-proBNP或BNP水平;如果第二NT-proBNP或BNP水平不比第一NT-proBNP或BNP水平低至少15%-75%,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且如果第二NT-proBNP或BNP水平比第一NT-proBNP或BNP水平低至少15%-75%,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0124] 在一些实施方案中,该方法还包括:如果第二NT-proBNP或BNP水平不比第一NT-proBNP或BNP水平低至少40%-60%,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且如果第二NT-proBNP或BNP水平比第一NT-proBNP或BNP水平低至少40%-60%,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐;或者

[0125] 如果第二NT-proBNP或BNP水平不比第一NT-proBNP或BNP水平低至少50%,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且如果第二NT-proBNP或BNP水平比第一NT-proBNP或BNP水平低至少50%,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,第一NT-proBNP或BNP水平是升高的水平。

[0126] 在一些实施方案中,该方法还包括测量受试者的第一LVEF,并且在第一LVEF之后和第一治疗期开始之后测量受试者的第二LVEF。在一些实施方案中,该方法还包括在第一治疗期结束时、之后或结束前四周内测量第二LVEF。

[0127] 在一些实施方案中,如果第二NT-proBNP或BNP水平不比第一NT-proBNP或BNP水平低至少15%-75%,并且第二LVEF不比第一LVEF低至少10%-20%,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且如果第二NT-proBNP或BNP水平比第一NT-proBNP或BNP水平低至少15%-75%,或者第二LVEF比第二LVEF低至少10%-20%,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐;或者

[0128] 如果第二NT-proBNP或BNP水平不比第一NT-proBNP或BNP水平低至少40%-60%,并且第二LVEF不比第一LVEF低至少10%-20%,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且如果第二NT-proBNP或BNP水平比第一NT-proBNP或BNP水平低至少40%-60%,或者第二LVEF比第二LVEF低至少10%-20%,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,或者

[0129] 如果第二NT-proBNP或BNP水平不比第一NT-proBNP或BNP水平低至少50%,并且第二LVEF不比第一LVEF低至少15%,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学

上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且如果第二NT-proBNP或BNP水平比第一NT-proBNP或BNP水平低至少50%,或者第二LVEF比第一LVEF低至少15%,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0130] 在一些实施方案中,第一NT-proBNP或BNP水平在第一治疗期之前测量。在一些实施方案中,第一NT-proBNP或BNP水平在第一治疗期之前即刻或之前两周内测量。在一些实施方案中,第二NT-proBNP或BNP水平在第一治疗期期间测量。在一些实施方案中,第二NT-proBNP或BNP水平在第一治疗期结束时或结束后四周内测量。

[0131] 在一些实施方案中,本公开提供了一种向患有HFpEF的受试者施用马瓦卡坦或其药学上可接受的盐的方法,该方法包括:

[0132] 测量受试者的第一心肌肌钙蛋白水平;

[0133] 在第一治疗期期间向受试者施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐;

[0134] 测量受试者的第二心肌肌钙蛋白水平;

[0135] 如果第二心肌肌钙蛋白水平不比第一心肌肌钙蛋白水平低至少10%-50%,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且

[0136] 如果第二心肌肌钙蛋白水平比第一心肌肌钙蛋白水平低至少10%-50%,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0137] 在一些实施方案中,该方法还包括:

[0138] 如果第二心肌肌钙蛋白水平不比第一心肌肌钙蛋白水平低至少20%-40%,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且

[0139] 如果第二心肌肌钙蛋白水平比第一心肌肌钙蛋白水平低至少20%-40%,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0140] 在一些实施方案中,该方法还包括:

[0141] 如果第二心肌肌钙蛋白水平不比第一心肌肌钙蛋白水平低至少30%,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且

[0142] 如果第二心肌肌钙蛋白水平比第一心肌肌钙蛋白水平低至少30%,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0143] 在一些实施方案中,该方法还包括测量受试者的第一LVEF,并且在第一LVEF之后和第一治疗期开始之后测量受试者的第二LVEF。在一些实施方案中,该方法还包括在第一治疗期结束时、之后或结束前两周内测量第二LVEF。

[0144] 在一些实施方案中,如果第二心肌肌钙蛋白水平不比第一心肌肌钙蛋白水平低至少10%-50%,并且第二LVEF不比第一LVEF低至少10%-20%,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且如果第二心肌肌钙蛋白水平比第一心肌肌钙蛋白水平低至少10%-50%,或者第二LVEF比第一LVEF低至少10%-20%,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,或者

[0145] 如果第二心肌肌钙蛋白水平不比第一心肌肌钙蛋白水平低至少20%-40%,并且第二LVEF不比第一LVEF低至少10%-20%,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦

或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且如果第二心肌肌钙蛋白水平比第一心肌肌钙蛋白水平低至少20%-40%,或者第二LVEF比第二LVEF低至少10%-20%,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,或者

[0146] 如果第二心肌肌钙蛋白水平不比第一心肌肌钙蛋白水平低至少30%,并且第二LVEF不比第一LVEF低至少15%,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且如果第二心肌肌钙蛋白水平比第一心肌肌钙蛋白水平低至少30%,或者第二LVEF比第二LVEF低至少15%,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0147] 在一些实施方案中,该方法还包括测量受试者的第一NT-proBNP或BNP水平,并且在第一NT-proBNP或BNP水平之后和第一治疗期开始之后测量受试者的第二NT-proBNP或BNP水平。在一些实施方案中,在第一治疗期结束时、之后或结束前四周内测量第二NT-proBNP或BNP水平。

[0148] 在一些实施方案中,该方法还包括:如果第二心肌肌钙蛋白水平不比第一心肌肌钙蛋白水平低至少10%-50%,并且第二NT-proBNP或BNP水平不比第一NT-proBNP或BNP水平高20%-60%以上,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且其中如果第二心肌肌钙蛋白水平比第一心肌肌钙蛋白水平低至少10%-50%,或者第二NT-proBNP或BNP水平比第一NT-proBNP或BNP水平高20%-60%以上,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,或者

[0149] 如果第二心肌肌钙蛋白水平不比第一心肌肌钙蛋白水平低至少20%-40%,并且第二NT-proBNP或BNP水平不比第一NT-proBNP或BNP水平高40%-55%以上,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且如果第二心肌肌钙蛋白水平比第一心肌肌钙蛋白水平低至少20%-40%,或者第二NT-proBNP或BNP水平比第一NT-proBNP或BNP水平高40%-55%以上,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,或者

[0150] 如果第二心肌肌钙蛋白水平不比第一心肌肌钙蛋白水平低至少30%,并且第二NT-proBNP或BNP水平不比第一NT-proBNP或BNP水平高50%以上,则在第二治疗期期间施用第二剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,该第二剂量大于第一剂量;并且

[0151] 如果第二心肌肌钙蛋白水平比第一心肌肌钙蛋白水平低至少30%,或者第二NT-proBNP或BNP水平比第一NT-proBNP或BNP水平高50%以上,则在第二治疗期期间施用第一剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0152] 在一些实施方案中,第一心肌肌钙蛋白水平在第一治疗期之前测量。在一些实施方案中,第一心肌肌钙蛋白水平在第一治疗期之前即刻或之前两周内测量。在一些实施方案中,第二心肌肌钙蛋白水平在第一治疗期期间测量。在一些实施方案中,第二心肌肌钙蛋白水平在第一治疗期结束时或结束后四周内测量。

[0153] 在一些实施方案中,第一剂量为约1mg至约5mg。在一些实施方案中,第一剂量为约2.5mg。在一些实施方案中,第二剂量为约2.5mg至约10mg。在一些实施方案中,第二剂量为约5mg。在一些实施方案中,第二剂量是第一剂量的约1.5倍至约3倍。在一些实施方案中,第二剂量是第一剂量的约两倍。

[0154] 在一些实施方案中,第一剂量在第一治疗期期间每天施用。在一些实施方案中,第

一治疗期为至少两周、至少四周、至少六周、至少八周、至少十周、至少十二周、4-20周、10-16周、或约14周。在一些实施方案中,第二剂量在第二治疗期期间每天施用。在一些实施方案中,第二治疗期为至少两周、至少四周、至少六周、至少八周、至少十周或至少十二周。

[0155] 在一些实施方案中,受试者具有心力衰竭的先前客观证据,如以下一项或多项所证明:

[0156] 既往因心力衰竭而住院并有肺充血的影像学证据;

[0157] 静息时或运动时左心室舒张末期压力或肺毛细血管楔压升高;

[0158] NT-proBNP或BNP水平升高;以及

[0159] 内侧E/e'比率 ≥ 15 或左心房扩大的超声心动图证据以及使用袪利尿剂的长期治疗。

[0160] 在一些实施方案中,心肌肌钙蛋白是心肌肌钙蛋白I (cTnI) 或心肌肌钙蛋白T (cTnT)、高敏感性cTnI (hs-cTnI)。在一些实施方案中,升高的肌钙蛋白水平高于正常值上限 (ULN)。在一些实施方案中,cTnT的ULN为约0.014ng/mL。在一些实施方案中,cTnI的ULN为约47pg/mL。

[0161] 在一些实施方案中,升高的E/e'大于10。在一些实施方案中,E/e'是平均E/e'。在一些实施方案中,升高的E/e'大于13。在一些实施方案中,升高的E/e'大于14。

[0162] 在一些实施方案中,升高的BNP大于35pg/mL。在一些实施方案中,升高的NT-proBNP大于125pg/mL。在一些实施方案中,升高的NT-proBNP大于250pg/mL。在一些实施方案中,升高的NT-proBNP大于300pg/mL。在一些实施方案中,升高的T-proBNP大于450pg/mL。在一些实施方案中,受试者为74岁或以下并且NT-proBNP大于125pg/mL。在一些实施方案中,受试者为75岁或以上并且NT-proBNP大于125pg/mL。

[0163] 在一些实施方案中,受试者患有舒张功能障碍、充盈压升高、左心室充盈压升高、左心房扩大、收缩功能保留或过度收缩。

[0164] 在一些实施方案中,受试者患有左心室肥大 (LVH)、恶性LVH、心绞痛、局部缺血、肥厚型心肌病 (HCM) 或限制型心肌病 (RCM)。

[0165] 在一些实施方案中,受试者患有射血分数保留型心力衰竭 (HFpEF)。

[0166] 在一些实施方案中,受试者患有呼吸短促、疲劳、心悸 (心房纤维性颤动)、胸痛和不适、头晕、晕厥、心悸、日常生活活动受限或水肿。

[0167] 在一些实施方案中,受试者患有心肌舒张功能障碍、左心室充盈压升高、左心室壁肥大、左心房扩大、正常或过度收缩、心肌损伤和纤维化、或心肌能量异常。

[0168] 在一些实施方案中,受试者患有运动耐力降低、疲劳、疲倦、运动后恢复时间增加、脚踝肿胀。

[0169] 在一些实施方案中,受试者具有正常或过度收缩的左心室射血分数 (LVEF)。在一些实施方案中,正常LVEF介于50%-74%或52%-74%之间。

[0170] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0171] 在一些实施方案中,受试者经历主要心血管事件的风险降低,例如,其中主要心血管事件选自自由死亡、因疾病恶化而住院和心肌梗死组成的组。

[0172] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗受试者的疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的肌球蛋白抑制剂,其中受试者具有大于52的LVEF,

以及升高水平的心肌肌钙蛋白、升高的NT-proBNP或BNP以及升高的E/e'中的一种或多种。

[0173] 在一些实施方案中,受试者具有保留的收缩功能或者正常或过度收缩。在一些实施方案中,用肌球蛋白调节剂或抑制剂治疗疾病导致受试者经历整体纵向应变的减少。在一些实施方案中,受试者患有舒张功能障碍。

[0174] 在一些实施方案中,用肌球蛋白调节剂或抑制剂治疗疾病导致受试者经历左心室充盈压的降低。在一些实施方案中,降低通过平均E/e'的改善来表征。在一些实施方案中,受试者具有左心室肥大或左心房大小增大。在一些实施方案中,受试者具有轻度左心室肥大。

[0175] 在一些实施方案中,用肌球蛋白调节剂或抑制剂治疗疾病导致受试者经历左心室质量、左心室壁厚度、室间隔厚度或左室间隔厚度的减小。在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,治疗有效量为约2.5mg至约15mg。在一些实施方案中,治疗有效量为每天约2.5mg至约5mg。在一些实施方案中,治疗有效量为每天约5mg至约7.5mg。在一些实施方案中,治疗有效量为每天约7.5mg至约15mg。

[0176] 在一些实施方案中,受试者具有大于50%的LVEF,以及升高水平的心肌肌钙蛋白、升高的NT-proBNP或BNP和升高的E/e'中的一种或多种,其中

[0177] 心肌肌钙蛋白是心肌肌钙蛋白T(cTnT)和/或心肌cTnI和/或高敏感性cTnI(hs-cTnI),其中升高的E/e'大于10或13,或者其中E/e'是平均E/e',其中BNP大于35pg/mL,其中NT-proBNP大于125pg/mL,或者其中NT-proBNP大于200pg/mL或300pg/mL。

[0178] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于通过超声心动图(ECHO)、磁共振成像(MRI)、计算机断层摄影(CT)扫描或心脏导管测量心脏疾病的方法。

[0179] 本文还公开了一种治疗患有oHCM的受试者的方法,该方法包括向受试者施用肌球蛋白调节剂,其中受试者有资格进行室间隔减容疗法(SRT)。

[0180] 在一些实施方案中,治疗包括向受试者施用治疗有效量的肌球蛋白调节剂。

[0181] 在一些实施方案中,治疗降低了受试者经受SRT的可能性。在一些实施方案中,治疗降低了受试者经受SRT的短期可能性。在一些实施方案中,治疗消除了受试者经受SRT的需要。

[0182] 在一些实施方案中,治疗导致室间隔(IVS)壁厚度的减小。在一些实施方案中,治疗导致IVS壁厚度减小至少1mm、至少2mm、至少3mm、至少4mm或至少5mm。在一些实施方案中,相对于接受治疗之前的IVS厚度,治疗减小了室间隔(IVS)壁厚度。在一些实施方案中,在施用肌球蛋白调节剂之前,受试者具有 ≥ 13 mm的室间隔(IVS)壁厚度并且具有HCM家族史。在一些实施方案中,在施用肌球蛋白调节剂之前,受试者具有 ≥ 15 mm的室间隔(IVS)壁厚度。

[0183] 在一些实施方案中,在治疗之前,受试者患有严重的呼吸困难或胸痛。

[0184] 在一些实施方案中,在治疗之前,受试者被诊断患有NYHA III级或IV级,或NYHA II级并伴有劳累症状。在一些实施方案中,劳累症状是劳累诱发的晕厥或先兆晕厥。

[0185] 在一些实施方案中,在治疗之前,受试者在静息时或在激发下具有 ≥ 50 mmHg的与室间隔肥大相关的动态LVOT梯度。在一些实施方案中,激发是在Valsalva动作或运动期间确定的。

[0186] 在一些实施方案中,在治疗之前,受试者具有LVEF $\geq 60\%$ 。

[0187] 在一些实施方案中,治疗导致NYHA等级的改善。在一些实施方案中,NYHA III级变

为II级,或者NYHA II级变为I级。在一些实施方案中,治疗导致KCCQ的改善。

[0188] 在一些实施方案中,肌球蛋白调节剂是肌球蛋白抑制剂。

[0189] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0190] 在一些实施方案中,马瓦卡坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约2.5mg至约15mg。在一些实施方案中,治疗有效量为每天约5mg至约7.5mg,或每天约7.5mg至约15mg。在一些实施方案中,治疗有效量为每天约5mg。在一些实施方案中,治疗有效量每天施用一次,持续16周或更长时间。在一些实施方案中,治疗有效量每天施用一次,持续32周或更长时间。在一些实施方案中,治疗有效量每天施用一次,持续96周或更长时间。在一些实施方案中,马瓦卡坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量为每天5mg,持续16周或更长时间。

[0191] 在一些实施方案中,任选地在第4周、第8周、第12周或第16周评估受试者的剂量调整。在一些实施方案中,马瓦卡坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量为每天5mg,持续32周或更长时间。在一些实施方案中,任选地在第4周、第8周、第12周或第16周、第20周、第24周、第28周或第32周评估受试者的剂量调整。

[0192] 在一些实施方案中,马瓦卡坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量为每天5mg,持续96周或更长时间。在一些实施方案中,任选地在第4周、第8周、第12周或第16周、第20周、第24周、第28周或第32周、第44周、第56周、第68周、第80周、第92周、第104周、第116周或第128周评估受试者的剂量调整。

[0193] 在一些实施方案中,每次剂量调整包括将剂量减少至每天2.5mg或1mg。在一些实施方案中,每次剂量调整包括将剂量增加至每天7.5mg或15mg。

[0194] 在一些实施方案中,对剂量调整的评估包括对以下任何一项或多项的评价:生命体征、体重、NYHA功能等级、不良事件、合并用药、身体检查、KCCQ、静息Valsalva、经胸超声心动描记术、经胸超声心动图、运动后、加速度计、Holter监测应用、单12导联ECG、PK样本、血液化学和凝血、心脏生物标志物或探索性生物标志物。

[0195] 在一些实施方案中,评估包括评价一种或多种心脏生物标志物。在一些实施方案中,所述一种或多种心脏生物标志物包括NT-proBNP或BNP。在一些实施方案中,所述一种或多种心脏生物标志物包括心肌肌钙蛋白。在一些实施方案中,心肌肌钙蛋白是心肌肌钙蛋白I(cTnI)或高敏感性cTnI(hs-cTnI)。在一些实施方案中,心肌肌钙蛋白是心肌肌钙蛋白T(cTnT)或高敏感性cTnT(hs-cTnT)。

[0196] 在一些实施方案中,生命体征包括体温、心率(HR)、呼吸频率或血压。

[0197] 在一些实施方案中,评估包括分析受试者的LVOT梯度、左心室射血分数(LVEF)、左心室(LV)充盈压或左心房大小。

[0198] 在一些实施方案中,评估包括评价与用安慰剂治疗的受试者相比用马瓦卡坦治疗的受试者从基线到第16周的变化。在一些实施方案中,评估包括评价与用马瓦卡坦治疗的受试者从基线到第32周的变化相比从基线到第16周的变化。在一些实施方案中,评估包括评价与从第1周到第16周用安慰剂治疗然后从第17周到第32周用马瓦卡坦治疗的受试者相比用马瓦卡坦治疗的受试者从基线到第32周的变化。

[0199] 在一些实施方案中,评估是评价受试者的NYHA功能等级、KCCQ-23评分、NT-proBNP或BNP、心肌肌钙蛋白或LVOT梯度的变化。在一些实施方案中,心肌肌钙蛋白是心肌肌钙蛋白I(cTnI)或高敏感性cTnI(hs-cTnI)。在一些实施方案中,心肌肌钙蛋白是心肌肌钙蛋白T

(cTnT)或高敏感性cTnT(hs-cTnT)。

[0200] 在一些实施方案中,评估包括分析LVOT梯度和/或LVEF。在一些实施方案中,该方法包括如果受试者的LVOT梯度大于30mmHg并且受试者的LVEF大于或等于50%,则增加马瓦卡坦的剂量。

[0201] 在一些实施方案中,在第16周、第32周、第80周和/或第128周重新评估受试者的SRT资格。在一些实施方案中,评估显示如权利要求1至33中任一项所述的方法减少了受试者对SRT的需要。在一些实施方案中,评估显示如权利要求1至33中任一项所述的方法消除了受试者对SRT的需要。

[0202] 在一些实施方案中,受试者对于oHCM的护理标准治疗具有难治性。“难治性”是指受试者的疾病(在这种情况下为oHCM)对治疗没有反应。在一个实施方案中,如果受试者在治疗后仍然有症状(例如,NYHA III级或IV级)并且具有大于或等于50mmHg的LVOT梯度,则该受试者是难治性的。“护理标准”治疗是指针对疾病(在这种情况下为oHCM)的治疗,该治疗通常为医学领域的医疗专业人员所使用和接受。在一个实施方案中,oHCM的护理标准包括施用β阻滞剂、钙通道阻滞剂、丙吡胺或它们的任何组合。在一些实施方案中,受试者对于用β阻滞剂、钙通道阻滞剂、丙吡胺或它们的任何组合治疗oHCM具有难治性。在一些实施方案中,在用肌球蛋白抑制剂或马瓦卡坦或其药学上可接受的盐治疗之前,受试者达到了用护理标准oHCM疗法的最大耐受医学治疗并且保持症状性NYHA III级或IV级并且LVOT梯度大于或等于50mmHg。在一些实施方案中,在用肌球蛋白抑制剂或马瓦卡坦或其药学上可接受的盐治疗之前,受试者达到了用β阻滞剂、钙通道阻滞剂和/或丙吡胺的最大耐受医学治疗并且保持症状性NYHA III级或IV级并且LVOT梯度大于或等于50mmHg。

[0203] 在一些实施方案中,受试者在用肌球蛋白抑制剂或马瓦卡坦或其药学上可接受的盐治疗的过程中接受辅助疗法,包括oHCM的护理标准治疗。在一些实施方案中,受试者在用肌球蛋白抑制剂或马瓦卡坦或其药学上可接受的盐治疗的过程中接受辅助疗法,包括β阻滞剂、钙通道阻滞剂、丙吡胺或它们的任何组合。

[0204] 在一些实施方案中,将要接受治疗以降低SRT的可能性的患有oHCM的受试者被分级为NYHA IV级。在一些实施方案中,oHCM是症状性oHCM。在一些实施方案中,要接受治疗以降低SRT的可能性的患有HCM的受试者满足实施例6的纳入标准和排除标准。

[0205] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗或减轻被诊断患有症状性梗阻性HCM的患者的呼吸短促的方法,该方法包括每天一次向患者施用治疗有效量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,持续超过二十一周。

[0206] 在一些实施方案中,呼吸短促是通过患者报告的调查问卷测量的。

[0207] 在一些实施方案中,调查问卷包括关于患者的呼吸短促症状的两个或更多个问题。

[0208] 在一些实施方案中,调查问卷是HCMSQ-SoB。

[0209] 在一些实施方案中,治疗有效量为每天约2.5mg至约15mg。

[0210] 在一些实施方案中,施用马瓦卡坦达至少三十周。

[0211] 在一些实施方案中,患者具有LVEF>50%。

[0212] 在一些实施方案中,治疗有效量导致患者体内马瓦卡坦的血浆谷浓度为约350ng/mL至约700ng/mL。

[0213] 在一些实施方案中,治疗有效量导致患者的运动后LVOT梯度小于约50mmHg或小于约30mmHg。

[0214] 在一些实施方案中,本文提供了一种提高被诊断患有症状性梗阻性HCM的患者的生活质量的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,持续至少三十周,其中患者的生活质量改善是通过患者的KCCQ评分相对于用马瓦卡坦或其药学上可接受的盐治疗前改善至少六分来衡量的。

[0215] 在一些实施方案中,KCCQ评分基于使用KCCQ-CSS、KCCQ-OSS或KCCQ-TSS中的一个或全部。

[0216] 在一些实施方案中,生活质量的改善还通过呼吸短促的改善来测量。

[0217] 在一些实施方案中,呼吸短促的改善由包括两个或更多个问题的调查问卷确定。

[0218] 在一些实施方案中,呼吸短促的改善由HCMSQ-SoB评分确定。

[0219] 在一些实施方案中,患者在KCCQ评分上实现了六分的改善。

[0220] 在一些实施方案中,治疗有效量为每天约2.5mg至约15mg。

[0221] 在一些实施方案中,患者具有LVEF>50%。

[0222] 在一些实施方案中,治疗有效量导致患者体内马瓦卡坦的血浆谷浓度为约350ng/mL至约700ng/mL。

[0223] 在一些实施方案中,治疗有效量导致患者的运动后LVOT梯度小于约30mmHg或小于约50mmHg。

[0224] 在一些实施方案中,本文提供了一种在有需要的患者中治疗症状性梗阻性HCM的方法,该方法包括:

[0225] 以每天约2.5mg至约5mg的起始剂量向患者施用马瓦卡坦或其药学上可接受的盐;以及

[0226] 将起始剂量调整为每天约2.5mg至约15mg的第二剂量;

[0227] 其中患者实现以下一项或多项:

[0228] • 峰值耗氧量(pV02)改善至少1.5mL/kg/min,并且NYHA功能等级降低一个或多个等级;

[0229] • pV02改善3.0mL/kg/min或更多,并且NYHA功能等级未变差;

[0230] • 运动后LVOT峰值LVOT梯度改善;

[0231] • NYHA功能等级改善至少1级;

[0232] • pV02改善;

[0233] • KCCQ评分改善;

[0234] • HCMSQ评分改善;

[0235] • 运动后LVOT峰值LVOT梯度<50mmHg;

[0236] • 运动后LVOT峰值LVOT梯度<30mmHg;

[0237] • NT-proBNP水平改善;以及

[0238] • hs-cTnI水平改善;

[0239] 在一些实施方案中,患者实现以下一项或多项:

[0240] • EuroQo1五维度5级调查问卷评分改善;

[0241] • 工作效率和活动障碍调查问卷评分改善;

- [0242] • 患者总体变化印象和患者总体严重程度印象评分改善；
- [0243] • 每日步数和其他加速度计参数改善；
- [0244] 在一些实施方案中,包括调整起始剂量以在患者中实现约350ng/mL至约700ng/mL的马瓦卡坦血浆谷浓度。
- [0245] 在一些实施方案中,包括调整起始剂量以在患者中实现约350ng/mL至约700ng/mL的马瓦卡坦血浆谷浓度和小于约30mmHg的Valsalva LVOT梯度。
- [0246] 在一些实施方案中,起始剂量为每天2.5mg或5mg。
- [0247] 在一些实施方案中,第二剂量为每天2.5mg、5mg、10mg或15mg。
- [0248] 在一些实施方案中,每天施用马瓦卡坦,持续至少约30周。
- [0249] 在一些实施方案中,待治疗的患者具有(a)分级为NYHA II或NYHA III的oHCM, (b) LVOT峰值梯度 >50 mmHG,如在静息时、Valsalva动作后或运动后通过超声心动图评估,以及(c) LVEF $>55\%$ 。
- [0250] 在一些实施方案中,患者满足实施例7的表7.0中列出的纳入和/或排除标准。
- [0251] 在一些实施方案中,将起始剂量调整到每天约2.5mg至约15mg的第二剂量包括如果患者的Valsalva LVOT梯度小于20mmHg,则将起始剂量调整到每天2.5mg的第二剂量。
- [0252] 在一些实施方案中,本文提供了一种在有需要的患者中治疗症状性梗阻性HCM的方法,该方法包括:
 - [0253] 以每天约2.5mg至约5mg的起始剂量向患者施用马瓦卡坦或其药学上可接受的盐；
 - [0254] 将起始剂量调整到每天约2.5mg至约15mg的第二剂量,以在患者中实现小于约30mmHg的Valsalva LVOT梯度；
 - [0255] 其中患者实现以下一项或多项:
 - [0256] • 峰值耗氧量(pVO₂)改善至少1.5mL/kg/min,并且NYHA功能等级降低一个或多个等级；
 - [0257] • pVO₂改善3.0mL/kg/min或更多,并且NYHA功能等级未变差；
 - [0258] • 运动后LVOT峰值LVOT梯度改善；
 - [0259] • NYHA功能等级改善至少1级；
 - [0260] • pVO₂改善；
 - [0261] • KCCQ评分改善；
 - [0262] • HCMSQ评分改善；
 - [0263] • 运动后LVOT峰值LVOT梯度 <50 mmHg；
 - [0264] • 运动后LVOT峰值LVOT梯度 <30 mmHg；
 - [0265] • NT-proBNP水平改善；
 - [0266] • hs-cTnI水平改善；
 - [0267] 在一些实施方案中,患者实现以下一项或多项:
 - [0268] • EuroQol五维度5级调查问卷评分改善；
 - [0269] • 工作效率和活动障碍调查问卷评分改善；
 - [0270] • 患者总体变化印象和患者总体严重程度印象评分改善；
 - [0271] • 每日步数和其他加速度计参数改善；
 - [0272] 在一些实施方案中,包括调整起始剂量以在患者中实现小于约30mmHg的Valsalva

LVOT梯度和约350ng/mL至约700ng/mL的马瓦卡坦血浆谷浓度。

[0273] 在一些实施方案中,起始剂量为每天2.5mg或5mg。

[0274] 在一些实施方案中,第二剂量为每天2.5mg、5mg、10mg或15mg。

[0275] 在一些实施方案中,每天施用马瓦卡坦,持续至少约30周。

[0276] 在一些实施方案中,待治疗的患者满足实施例7的表7.0中的纳入标准。

[0277] 在一些实施方案中,待治疗的患者满足实施例7的表7.0中的排除标准。

[0278] 在一些实施方案中,将起始剂量调整到每天约2.5mg至约15mg的第二剂量包括如果患者的Valsalva LVOT梯度小于20mmHg,则将起始剂量调整到每天2.5mg的第二剂量。

[0279] 在一些实施方案中,本文提供了一种在有需要的患者中治疗HCM的方法,该方法包括以下步骤:

[0280] (a)每天一次向患者施用治疗有效量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐;

[0281] (b)当患者的射血分数降低到低于阈值射血分数时,暂时停止施用马瓦卡坦或其药学上可接受的盐;以及

[0282] (c)恢复每天一次向患者施用治疗有效量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。

[0283] 在一些实施方案中,阈值射血分数为50%、52%或55%。在一些实施方案中,阈值射血分数为50%。

[0284] 在一些实施方案中,该方法的步骤(b)还包括当患者的射血分数降低到低于阈值射血分数时,暂时停止施用马瓦卡坦或其药学上可接受的盐约1周至约8周的时间。

[0285] 在一些实施方案中,该方法的步骤(c)还包括恢复每天一次向患者施用治疗有效量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐,持续至少约4周。

[0286] 在一些实施方案中,治疗有效量为每天约2.5mg至约15mg。

[0287] 在一些实施方案中,治疗有效量导致患者体内马瓦卡坦的血浆谷浓度为约350ng/mL至约700ng/mL。

[0288] 在一些实施方案中,治疗有效量导致患者的Valsalva LVOT梯度小于约30mmHg。

[0289] 在一些实施方案中,在根据步骤(c)恢复施用之后,患者实现以下一项或多项:

[0290] • 峰值耗氧量(pV02)改善至少1.5mL/kg/min,并且NYHA功能等级降低一个或多个等级;

[0291] • pV02改善3.0mL/kg/min或更多,并且NYHA功能等级未变差;

[0292] • 运动后LVOT峰值LVOT梯度改善;

[0293] • NYHA功能等级改善至少1级;

[0294] • pV02改善;

[0295] • KCCQ评分改善;

[0296] • HCMSQ评分改善;

[0297] • 运动后LVOT峰值LVOT梯度<50mmHg;

[0298] • 运动后LVOT峰值LVOT梯度<30mmHg;

[0299] • NT-proBNP水平改善;

[0300] • hs-cTnI水平改善;

[0301] 在一些实施方案中,患者实现以下一项或多项:

[0302] • EuroQol五维度5级调查问卷评分改善;

- [0303] • 工作效率和活动障碍调查问卷评分改善；
- [0304] • 患者总体变化印象和患者总体严重程度印象评分改善；
- [0305] • 每日步数和其他加速度计参数改善；
- [0306] 在一些实施方案中，患者实现了运动后LVOT峰值LVOT梯度的改善和NYHA功能等级的至少1级改善。
- [0307] 在一些实施方案中，患者实现了运动后LVOT峰值LVOT梯度 $<50\text{mmHg}$ 和NYHA功能等级的至少1级改善。
- [0308] 在一些实施方案中，患者实现了运动后LVOT峰值LVOT梯度 $<30\text{mmHg}$ 和NYHA功能等级的至少1级改善。

附图说明

- [0309] 图1A是实施例1中受试者的平均LVOT梯度(静息)图。图1B是实施例1中受试者的平均LVOT梯度(Valsalva)图。图1C是实施例1中受试者的平均LVOT梯度(运动后)图。图1D是实施例1中受试者的平均LVEF图。
- [0310] 图2A是示出在实施例1的研究中48周后NYHA功能等级变化的图表。图2B是在实施例1的研究中48周后KCCQ总体总分变化的图。
- [0311] 图3A是在实施例1的研究中48周内的室间隔壁厚度测量的图。图3B是在实施例1的研究中48周内后壁厚度测量的图。
- [0312] 图4是实施例2的研究的示意图。
- [0313] 图5A是MYK-581与对照的EDP(舒张末期压力)图。图5B是MYK-581与对照的 E_{ed} (硬度)图。图5C实现了MYK-581与对照的 τ_{aw} 和 dP/dt_{min} 的并排图,展示了顺应性的改善和早期松弛。
- [0314] 图6A是来自实施例2的研究的射血分数(EF)图。图6B是来自实施例2的研究的左心房(LA)容积图。图6C是图来自实施例2的研究的 WT_{d} (左心室舒张期壁厚度)。图6D是来自实施例2的研究的 $T1_{\text{pre}}$ 图。图6E是来自实施例2的研究的细胞外容积(ECV)图。图6F是来自实施例2的研究的心输出量(CO)图。图6G是来自实施例2的研究的 $PV_{\text{主动脉}}$ 图。图6H是来自实施例2的研究的左心室(LV)质量图。图6I是来自实施例2的研究的射血分数(EF)图。
- [0315] 图7是实施例3的研究的示意图。
- [0316] 图8是实施例3中的直到第24周的NT-proBNP的几何平均值图。
- [0317] 图9是实施例3中的直到第24周的cTnI升高的亚群中cTnI的几何平均值图。
- [0318] 图10是实施例3中的cTnI升高的亚群在第16周时cTnI相对于基线的变化百分比的条形图。
- [0319] 图11A是实施例3中参与者的hs-cTnI变化百分比的条形图。图11B是实施例3中参与者的hs-cTnT变化百分比的条形图。
- [0320] 图12示出了描绘第4周时NT-proBNP相对于基线的变化与cTnI之间的关联的图。
- [0321] 图13是实施例3的探索性功能复合终点的条形图。
- [0322] 图14是示出不同研究和不同治疗组中NT-proBNP水平与 $pV\text{O}_2$ 之间相关性的条形图。
- [0323] 图15是实施例6的研究的示意图。

- [0324] 图16是实施例7的研究的示意图。
- [0325] 图17是来自实施例7的研究的亚组的治疗对运动后LVOT梯度的影响的森林图。
- [0326] 图18是来自实施例7的研究的亚组的治疗对主要复合终点的影响的森林图。
- [0327] 图19是实施例1的研究方案,示出了向开放标签扩展研究的转变。
- [0328] 图20是实施例1的研究方案,示出了该研究的给药方案。
- [0329] 图21A是SRX与马瓦卡坦(MYK-461)和MYK-581浓度的图表。图261是DRX ATP酶速率与浓度的图表。图21C是SRX ATP酶速率与浓度的图表。

具体实施方式

[0330] 定义

[0331] 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。在不偏离本发明的情况下本领域技术人员现将进行各种变型、变化和替换。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。

[0332] 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。

[0333] 以下文档全文以引用方式并入:

[0334] • The American Society of Echocardiography, Recommendations for Cardiac Chamber Quantification in Adults: A Quick Reference Guide from the ASE Workflow and Lab Management Task Force, July 2018

[0335] • 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 Society of Echocardiography, January 2015

[0336] • 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

[0337] • 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

[0338] • Jozine M. ter Maaten et al., Connecting 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

[0339] • ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, American Thoracic Society/American College of Chest Physicians, November 1, 2001

[0340] • 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

[0341] • 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

[0342] • Eugene Braunwald, Cardiomyopathies: An Overview, Circ Res. 2017; 121: 711-721

[0343] • Towbin and Jefferies, Cardiomyopathies Due to Left Ventricular Noncompaction, Mitochondrial and Storage Diseases and Inborn Errors of Metabolism, Circ Res. 2017; 121: 838-854

[0344] • Cirino and Ho, Hypertrophic Cardiomyopathy Overview. 2008. In: Adam et al., eds., **GeneReviews®**, Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

[0345] 除非另有定义, 否则本文所用的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相同的含义。参见例如 Singleton 等人, DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY, 第2版, J. Wiley & Sons (New York, NY 1994); Sambrook 等人, MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989)。与本文所述那些相似或等同的任何方法、装置和材料可用于实践本发明。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。

[0346] 如本文所用的术语“一个”意指一个或多个。

[0347] 术语“包括”、“包含”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“包括”、“包含”或“具有”意味着包括、具有或包含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。

[0348] 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 $\pm 10\%$ 的范围。在一些实施方案中, “约”意指指定值。

[0349] 如本文所用, “治疗”或“缓和”或“改善”或“减少”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的方法, 包括但不限于治疗有益效果。治疗有益效果意指根除或改善所治疗的潜在病症。此外, 通过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来实现治疗有益效果, 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LVOT梯度升高。

[0350] “患者”或“有需要的受试者”是指患有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、受试者或有需要的受试者是人。

[0351] 如本文所用,本发明所公开的化合物的“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。

[0352] “药学上可接受的”或“生理学上可接受的”是指化合物、盐、组合物、剂型和其他材料可用于制备适合兽医或人类药物用途的药物组合物。

[0353] “有效量”是足以达成所述目的(例如,实现施用其所要实现的作用、治疗疾病、降低酶活、减少疾病或疾患的一个或多个症状、减少细胞中的病毒复制)的量。“有效量”的实例是足以有助于治疗疾病或减轻疾病的一个或多个症状的量,其也可称为“治疗有效量”。一个或多个症状的“减轻”(以及该短语的语法等同物)意指症状的严重程度或频率的降低,或症状的消除。疗效还可以表示为“倍”的增加或减少。例如,治疗有效量可具有相对于对照至少1.2倍、1.5倍、2倍、5倍或更多倍的效果。

[0354] “升高水平的肌钙蛋白”或“升高的肌钙蛋白水平”是指血液样本中心肌肌钙蛋白(cTn)复合蛋白的浓度超过健康参考人群浓度的第99百分位数。正常值上限(ULN)通常通过单个测定或检测方法最精确地确定。心肌肌钙蛋白形成与细肌丝结合的三聚体复合物(T:I:C)。根据本发明,优选通过检测心肌肌钙蛋白I(cTnI)或心肌肌钙蛋白T(cTnT)测量血液样本中的心肌肌钙蛋白复合物或其构成复合物的蛋白质成分的变异。在一个实施方案中,血液样本是血浆或血清样本。在一个实施方案中,升高的肌钙蛋白水平通过免疫测定来检测。

[0355] 在另一个实施方案中,升高的cTnI浓度高于0.01ng/ml、高于0.03ng/ml或高于0.4ng/ml。在另一个实施方案中,免疫测定具有 ≤ 10 pg/ml的定量限(LoQ)。LoQ是指样本中分析物的最低量,其可在偏差 $\leq 10\%$ 且不精密度 $\leq 10\%$ CV的情况下准确定量。在另一个实施方案中,免疫测定具有检测限(LOD) ≤ 0.010 ng/ml和10%变异系数(CV)的精度。在另一个实施方案中,升高的肌钙蛋白水平高于正常值上限(ULN),其中cTnT的ULN为0.014ng/mL,或者cTnI的ULN为47pg/mL。在另一个实施方案中,cTnT的定量下限(LLoQ)为0.003ng/ml,并且cTnI的LLoQ为2.5pg/ml。在一个实施方案中,cTnT或cTnI测定的“高灵敏性”分别是指cTnT的定量下限(LLoQ)为0.003ng/ml,并且cTnI的LLoQ为2.5pg/ml。

[0356] 脑钠肽(BNP)是一种利尿钠激素,最初在大脑中发现,但主要从心脏释放,尤其是心室。108个氨基酸的激素原proBNP的裂解产生具有生物学活性的32个氨基酸的BNP以及具有生物学惰性的76个氨基酸的N-末端pro-BNP(NT-proBNP)。具有生物学活性的BNP、proBNP和NT-proBNP均可在血液中测量。BNP响应于心室容积扩张或压力超负荷引起的肌细胞拉伸而释放。

[0357] “升高的proBNP水平”、“升高的NT-proBNP水平”、“升高水平的pro-BNP”和“升高水

平的NT-ProBNP”可互换,并且是指血液样本中的NT-proB型利钠肽 (NT-proBNP) 浓度 $>125\text{pg/ml}$ 。在一些实施方案中,升高的proBNP水平为 $>300\text{pg/ml}$ 。在一些实施方案中,升高的proBNP水平为 $>200\text{pg/ml}$ 。在一些实施方案中,对于患有心房纤维性颤动或扑动的受试者,升高的NT-proBNP为 $>750\text{pg/mL}$ 。

[0358] “升高的调整后NT-proBNP水平”、“升高的调整后NT-proBNP”或“升高的调整后pro-BNP水平”是指血液样本中的NT-proBNP浓度高于正常值。在一些实施方案中,任何特定测定的正常值上限 (ULN) 在其产品规格中提供。在一些实施方案中,此类ULN为 125pg/ml 。ULN可基于患者特征而变化,诸如种族、身体质量指数 (BMI)、年龄和性别。例如,非裔美国人可具有低于 125pg/ml 的ULN。研究表明,BMI与NT-proBNP水平之间可存在反比关系。老年人的NT-proBNP的ULN往往会随着年龄增长而增加。其他研究表明,80岁以下健康女性的NT-proBNP水平可能高于同龄健康男性。在一些研究中,心房纤维性颤动患者具有较高的NT-proBNP水平 (例如, >750)。在一些实施方案中,升高的NT-proBNP水平是升高的调整后NT-proBNP水平。

[0359] “升高的BNP水平”或“升高的BNP”是指血液样本中的脑钠肽浓度高于正常值。在一些实施方案中,升高的BNP高于给定测定所提供的正常值上限。正常值上限 (ULN) 通常通过单个测定或检测方法最精确地确定。在一些实施方案中,升高的BNP水平为 $>100\text{pg/ml}$ 。

[0360] E/e' 是指早期二尖瓣流入速度与二尖瓣环舒张早期速度的比率(E/e')。 E/e' 是左心室充盈压升高的超声心动图 (ECHO) 替代量度。 E/e' 可以测量和计算为内侧或室间隔 E/e' 比率、外侧 E/e' 比率或平均 E/e' 比率。在一些实施方案中, E/e' 是 $E/e'_{\text{平均}}$ 。升高的 E/e' 是指比值高于正常值上限。在一个实施方案中,升高的 E/e' 为 >14 。在一个实施方案中,升高的 E/e' 是 $E/e'_{\text{平均}}>14$ 。在另一个实施方案中,升高的 E/e' 是 $E/e'_{\text{室间隔}}>15$ 。在另一个实施方案中,升高的 E/e' 是 $E/e'_{\text{外侧}}>13$,或者在另一个实施方案中 >12 。

[0361] “期望临床状态”是指通过选自由以下组成的组的任一种量度或量度组合测量的更好的临床状态:正常LVEF (52% - 74%)、正常LVOT (静息梯度、Valsalva梯度或运动后梯度 $<30\text{mmHg}$)、正常室间隔厚度 (IVS) (6-10mm)、正常LV后壁厚度 (6-10mm)、正常左心室质量或质量指数、正常LAVI ($16-34\text{mL/m}^2$)、正常外侧 E/e' (<8)、正常NT-proBNP ($<125\text{pg/ml}$);正常KCCQ总体症状评分;以及正常cTnI水平 (低于升高的肌钙蛋白水平)。

[0362] “稳定”是指医生确定疾病的程度或严重程度在一段时间内既没有降低也没有升高。

[0363] “具有发展HCM或LVH的风险的受试者”是可能无症状或具有NYHA I分级的个体。此类具有风险的个体还具有以下任一项或组合:升高的肌钙蛋白水平、发展HCM或LVH的倾向、HCM或LVH的症状、或临床怀疑早期LV肥大或HCM。在一个实施方案中,患者具有发展nHCM的风险。

[0364] “发展HCM或LVH的倾向”是指受试者由于以下原因发展HCM或LVH的倾向:(a) 遗传倾向,其中受试者具有与HCM或LVH相关的突变,或者(b) 家族倾向,其中受试者的家族具有发展HCM或LVH的病史,但HCM或LVH的遗传连锁尚不清楚。有八种最常引起HCM的心脏肌节基因 (MYH7、MYBPC3、TNNT2、TNNI3、TPM1、ACTC、MLC2和MLC3),并且两种糖原代谢基因 (名为PRKAG2和LAMP2) 会引起类似HCM的疾患,同样导致LVH。通过分析MYH7、MYBPC3、TNNT2、TNNI3和TPM1五种基因,突变可存在于50% - 60%的被认为患有HCM的个体中。通过观察另外三种

基因:ACTC、MLC2和MLC3,突变可在另外5%-10%的HCM受试者中检测到。总之,目前的HCM基因检测可以在约55%-70%的疑似HCM患者中检测到突变。

[0365] “降低受试者经受室间隔减容疗法(SRT)的可能性”等是指当受试者经受治疗时,与未经受治疗(例如,安慰剂)相比,受试者经受SRT的可能性临床显著地降低。在一些实施方案中,受试者经受室间隔减容疗法的可能性的降低是降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%或至少75%。在一个实施方案中,降低受试者经受SRT的可能性是指(1)患者继续进行SRT的愿望降低,和/或(2)SRT指导原则资格的结果变化,使得患者不再有资格接受SRT。

[0366] “降低受试者经受室间隔减容疗法(SRT)的短期可能性”等是指当受试者经受治疗时,与未经受治疗(例如,安慰剂)相比,受试者在治疗开始后一年内经受SRT的可能性临床显著地降低。在一些实施方案中,受试者在治疗开始后一年内经受室间隔减容疗法的可能性的降低是降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%或至少75%。在一些实施方案中,在治疗16周后评估短期可能性。在一些实施方案中,在治疗32周后评估短期可能性。在一些实施方案中,受试者经受SRT的降低可能性在16周至32周的时间段内维持。

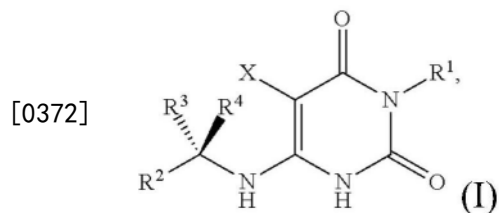
[0367] 如本文所用,“较小剂量的β阻滞剂”是指在单次施用中给予个体的较小量的β阻滞剂药物,给药频率相应减少或不相应减少。例如,如果个体先前每天接受一次10mg的β阻滞剂,则较小剂量的β阻滞剂的一些实例将是每天一次1mg、3mg、5mg、7mg或9mg;较小剂量的β阻滞剂的一些其他实例将是每隔一天一次1mg、3mg、5mg、7mg或9mg。

[0368] 如本文所用,“较低频率剂量的β阻滞剂”是指给予个体的较低频率施用的β阻滞剂药物,在单次施用中给予的β阻滞剂药物的量相应减少或不相应减少。例如,如果个体先前每天接受一次10mg的β阻滞剂,则较低频率剂量的β阻滞剂的一些实例将是每隔一天一次10mg或每周一次10mg;较低频率剂量的β阻滞剂的一些其他实例将是每隔一天一次5mg或每周一次5mg。

[0369] 如本文所用,“经受β阻滞剂疗法”是指在开始用肌球蛋白调节剂或肌球蛋白抑制剂(例如,马瓦卡坦)治疗之前个体已接受一种或多种β阻滞剂。在开始使用肌球蛋白调节剂或肌球蛋白抑制剂治疗时,接受β阻滞剂疗法的个体可继续使用相同的β阻滞剂疗法。个体可另选地继续使用β阻滞剂疗法,但在开始用肌球蛋白调节剂或肌球蛋白抑制剂治疗时进行修改(例如,更小的剂量或更低的给药频率)。此外,作为另一种替代方案,个体可以在开始用肌球蛋白调节剂或肌球蛋白抑制剂治疗时停止β阻滞剂疗法。

[0370] 肌球蛋白抑制剂

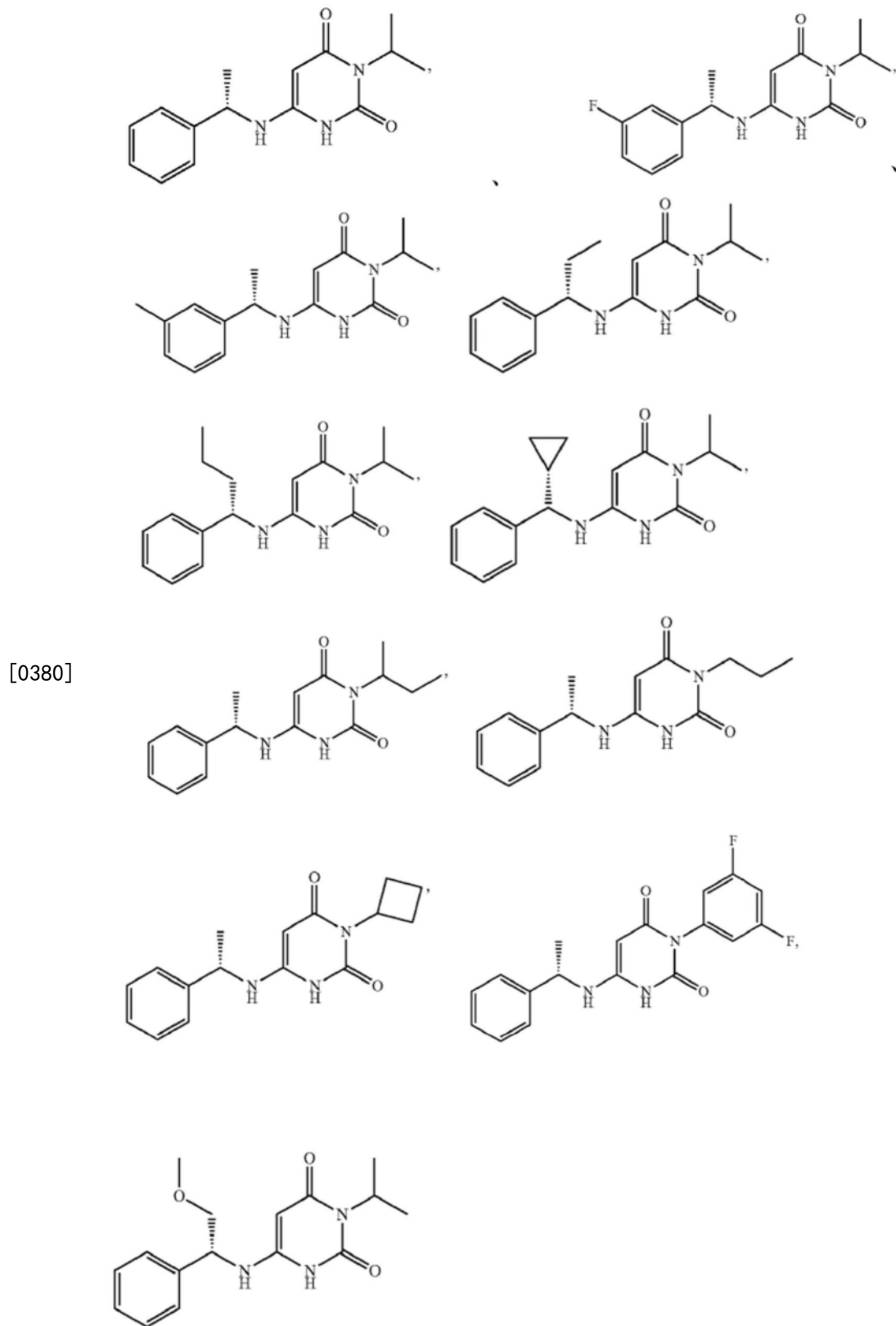
[0371] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是式(I)的化合物:



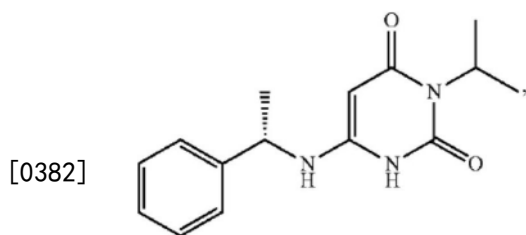
[0373] 或其药学上可接受的盐,其中

[0374] 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;

- [0375] R^2 为任选地被一个或多个卤基取代的苯基；
- [0376] 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；
- [0377] R^4 为H;并且
- [0378] X为H。
- [0379] 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)：



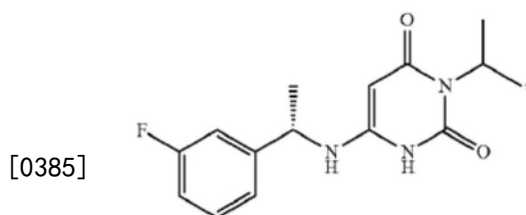
[0381] 在一些实施方案中,式(I)的肌球蛋白抑制剂是具有以下结构的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐:



马瓦卡坦。

[0383] 马瓦卡坦也称为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6-[[[(1S)-1-苯基乙基]氨基]-3-丙-2-基-1H-嘧啶-2,4-二酮。

[0384] 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。

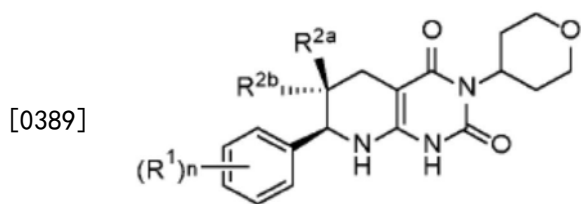


MYK-581。

[0386] 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。

[0387] 式(I)的肌球蛋白抑制剂,包括组(I)的化合物、马瓦卡坦或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,该专利全文以引用方式并入本文并用于所有目的。

[0388] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是式(II)的化合物:

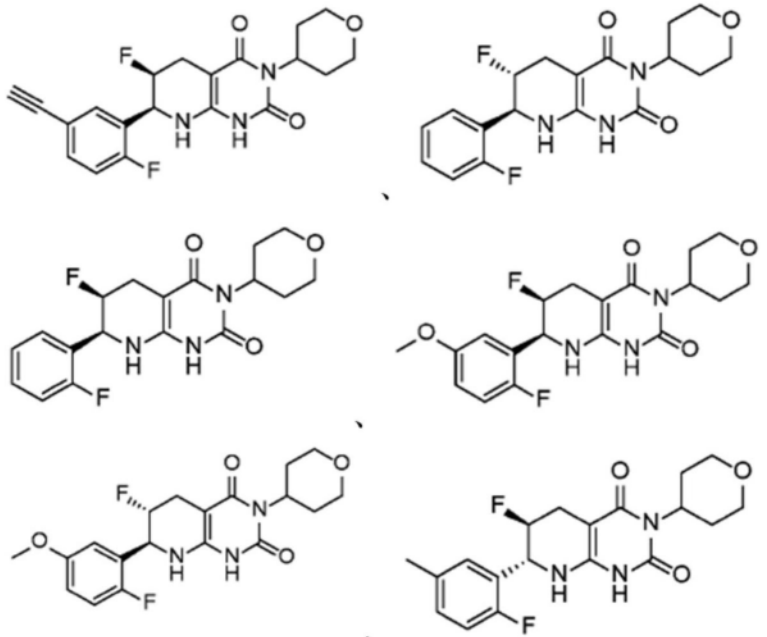


(II)

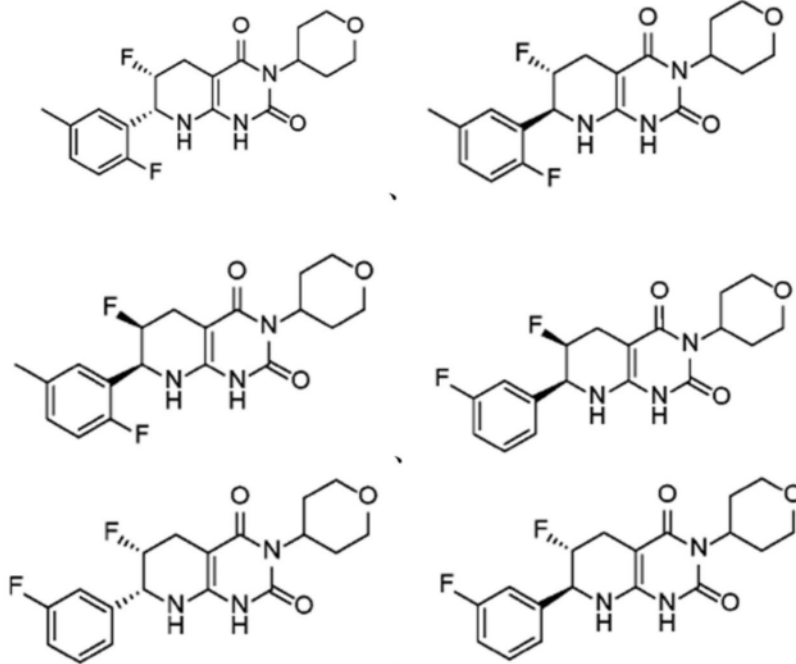
[0390] 或其药学上可接受的盐,其中

[0391] 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,并且 R^{2a} 和 R^{2b} 中的另一者为H。

[0392] 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自由以下组成的组(II):

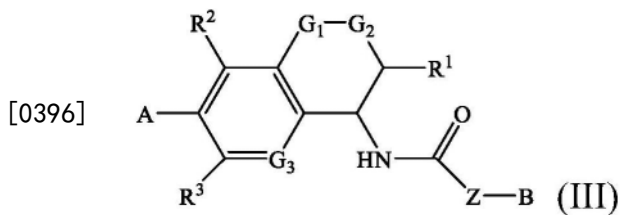


[0393]



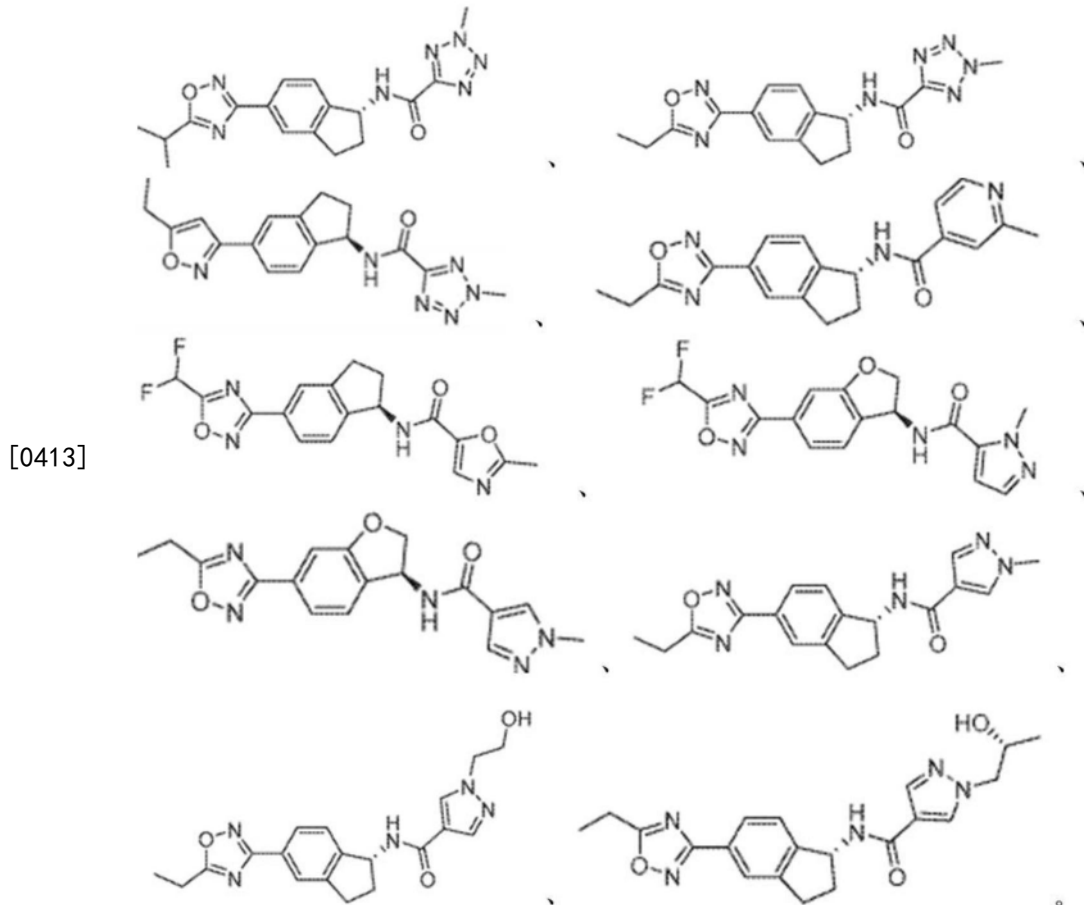
[0394] 式(II)的肌球蛋白抑制剂,包括组(II)的化合物或其药学上可接受的盐,可根据2019年10月29日提交的国际申请号PCT/US2019/058297中描述的制备方法获得,该专利全文以引用方式并入本文并用于所有目的。

[0395] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂是式(III)的化合物:



[0397] 或其药学上可接受的盐,其中

- [0398] G_1 为 $-CR^4R^5-$ 或 $-O-$;
- [0399] G_2 为键或 $-CR^6R^7-$;
- [0400] G_3 为 $-CR^8-$ 或 $-N-$;
- [0401] $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 和 R^8 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、卤基或羟基;
- [0402] R^2 为H、 C_2-C_6 烷基、卤基或羟基;
- [0403] Z为键、 C_1-C_6 烷基、 $-O-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-R^XO-$ 、 $-OR^Y$ 或 $-R^ZS-$;
- [0404] R^9 为H、 C_1-C_6 烷基或环烷基;
- [0405] 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:
- [0406] 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 $-C(O)OR^a$;
- [0407] 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;
- [0408] 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 $-NR^eR^f$;
- [0409] 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;
- [0410] 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
- [0411] R^X, R^Y 和 R^Z 各自为 C_1-C_6 烷基。
- [0412] 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):



[0414] 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W0 2019/144041中描述的制备方法获得,该公布全文以引用方式并入本文并用于所有目的。

[0415] 在一些实施方案中,肌球蛋白抑制剂包括公布为W02020/005887、W02020/005888、W02020/047447的PCT专利申请中公开的化合物,所述专利申请全文以引用方式并入本文并用于所有目的。

[0416] 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/或马瓦卡坦和/或MYK-581口服施用。

[0417] 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/或马瓦卡坦和/或MYK-581以单位剂量施用。

[0418] 在一些实施方案中,马瓦卡坦和/或MYK-581以1mg、2mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg或15mg的每日剂量施用。

[0419] 在一些实施方案中,马瓦卡坦和/或MYK-581以1mg、2mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg或15mg的每日剂量每天施用,持续4周、8周、12周、18周、24周、30周、36周、48周或56周。

[0420] 在一些实施方案中,马瓦卡坦和/或MYK-581以每天2.5mg的起始治疗剂量每天施用,如果满足某些条件,则任选地增加至每天5mg。

[0421] 在一些实施方案中,马瓦卡坦和/或MYK-581以1mg、2mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg或15mg的每日剂量长期每天施用至少一年、两年、三年、超过五年或由医生确定的时间,作为维持疗法。

[0422] 在一些实施方案中,包括马瓦卡坦的维持疗法中的每日剂量小于7.5mg。

[0423] 在一些实施方案中,包括马瓦卡坦的维持疗法中的每日剂量小于5mg。

[0424] 在一些实施方案中,包括马瓦卡坦的维持疗法中的每日剂量介于2mg和2.5mg之间。

[0425] 术语“维持疗法”是指旨在帮助主要治疗取得成功的治疗方案。例如,可以对在主要治疗后心脏功能完全或部分恢复的人进行维持疗法,以试图预防、延缓或降低疾病复发或进展的可能性。可提供任何时间长度的维持疗法,包括直至受试者寿命的延长时间段。维持疗法可以在主要治疗之后提供,也可以与其他疗法结合提供。与用于主要治疗的剂量相比,用于维持疗法的剂量可以变化并且可包括低强度剂量。

[0426] 术语“主要疗法”是指基于受试者心脏功能障碍的诊断给予受试者的起始治疗。

[0427] 在一些实施方案中,马瓦卡坦和/或MYK-581的起始治疗的治疗有效量为约5mg、7.5mg、10mg或15mg。

[0428] 在一些实施方案中,每日剂量为5mg、7.5mg、10mg或15mg的治疗有效量的马瓦卡坦和/或MYK-581足以将运动后或静息LVOT梯度降低至小于30mmHg(例如,约29mmHg、28mmHg、27mmHg、26mmHg、25mmHg、24mmHg、23mmHg、22mmHg、21mmHg、20mmHg、19mmHg、18mmHg、17mmHg、16mmHg、15mmHg、14mmHg、13mmHg、12mmHg、11mmHg、10mmHg、9mmHg、8mmHg、7mmHg、6mmHg、5mmHg)。运动后(压力)梯度LVOT可通过本领域已知的任何方法测量。

[0429] 在一些实施方案中,每日剂量为5mg、7.5mg、10mg或15mg的治疗有效量的马瓦卡坦和/或MYK-581足以根据受试者的纽约心脏病协会(NYHA)功能分级改善、稳定或延缓变差。

[0430] 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:

[0431] • 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

[0432] • 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。

[0433] • 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。

[0434] • 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。

[0435] 在一些实施方案中,在施用式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581之后,NYHA功能分级从IV类降为III级,从IV类降为II级,或从IV类降为I级。在一些实施方案中,NYHA功能分级从III级降为II级。在一些实施方案中,NYHA功能分级从III级降为I级。在一些实施方案中,NYHA功能分级从II级降为I级。

[0436] 在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581改善、稳定或延缓受试者的纽约心脏病协会(NYHA)功能分级变差。

[0437] 在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581改善峰值 VO_2 。

[0438] 在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、

(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581改善VE/VC₀₂或VE/VC₀₂斜率。在一些实施方案中,受试者具有34或更高的VE/VC₀₂。在一些实施方案中,改善包括将VE/VC₀₂降低至34或更低。

[0439] 在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581降低(例如,统计学上显著的量或百分比)受试者的NT-proBNP或BNP水平。

[0440] 在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581降低(例如,统计学上显著的量或百分比)受试者的心肌肌钙蛋白(例如,cTnI、cTnT、hs-cTnI或hs-cTnT)水平。

[0441] 在一些实施方案中,如本文所述用肌球蛋白调节剂(例如,马瓦卡坦)治疗受试者的方法导致一个或多个临床终点(例如,一个或多个功能终点或一个或多个结果终点)的改善。在一些实施方案中,改善的临床终点是选自由以下组成的组的症状:呼吸短促(例如,如通过呼吸困难指数的变化所测量)、疲劳(例如,如通过峰值VO₂或NYHA等级的变化所测量)、心悸(例如,如通过心房纤维性颤动变化所测量)、胸部不适、水肿和过早死亡,或它们的任何组合。在一些实施方案中,改善的临床终点是选自由以下组成的组的功能终点:峰值VO₂、VE/VC₀₂、VE/VC₀₂斜率、六分钟步行测试、KCCQ分项分数、加拿大心血管学会胸痛评分和西雅图心绞痛评分,或它们的任何组合。在一些实施方案中,改善的临床终点是选自由以下组成的组的结果终点:死亡率降低、住院或再住院减少、主要不良心血管事件(MACE)减少、心房纤维性颤动减少和心房纤维性颤动栓塞现象减少,或它们的任何组合。在一些实施方案中,改善是相对于基线的百分比或量的变化(例如,增加或减少)。在其他实施方案中,改善是达到绝对阈值。

[0442] 在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581根据堪萨斯城心肌病调查问卷(KCCQ)评分改善、稳定或延缓变差。

[0443] 在一些实施方案中,治疗有效量的式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581改善左心室壁肥大,例如,通过增加容积,即增加LVEDV。

[0444] KCCQ是一种包含23项的自我管理工具,被开发用于独立测量在2周的回顾期内受试者对其健康状况的感知,心力衰竭对其生活质量(QOL)的影响。在KCCQ中,可以从身体功能、症状(频率和严重程度)、社会功能和生活质量领域得出总体总分。分数转换为0-100的范围,其中较高的分数反映较好的健康状况。

[0445] 在一些实施方案中,式(II)或组(II)的化合物的治疗有效量是足以将LVOT梯度降低到小于30mm/Hg的每日剂量。减少剂量方案或低剂量可以比每日剂量低2-5倍。

[0446] 在一些实施方案中,式(III)或组(III)的化合物的治疗有效量是足以将LVOT梯度降低到小于30mm/Hg的每日剂量。减少剂量方案可以比每日剂量少2-5倍。

[0447] HCM受试者的一些症状和体征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刚运动后)、心跳加快、扑动或剧烈的感觉和心脏杂音。

[0448] 患有HCM的个体可基于是否存在左心室流出道梗阻(LVOT)进行细分。存在LVOT梗

阻,即梗阻性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。有限的数支持对该受试者子集进行药物治疗(β阻滞剂、钙通道阻滞剂、丙吡胺),并且持续症状性受试者可能会转诊进行侵入性室间隔减容疗法。

[0449] 在静息或激发时不具有流出道梗阻的个体,即非梗阻性HCM(nHCM)占接受护理的HCM受试者的大约三分之一。不具有LVOT梗阻的受试者通常报告呼吸困难和/或心绞痛,并且可进展为晚期心力衰竭。nHCM受试者的潜在病理生理学是过度收缩、僵硬的心室,导致舒张功能受损和充盈压升高。

[0450] 非梗阻性HCM(nHCM)的临床特征通常是个体在静息时、Valsalva动作期间或之后即刻或运动后的LVOT压力梯度小于30mmHg。

[0451] 在一些实施方案中,患有nHCM的个体具有小于25mmHg或小于20mmHg的LVOT压力梯度。

[0452] 在一些实施方案中,LVOT压力梯度在静息时测量。在一些实施方案中,个体的LVOT压力梯度在执行Valsalva动作期间或之后即刻测量。在一些实施方案中,个体的LVOT压力梯度在运动后测量。

[0453] 到目前为止,没有任何美国食品药品监督管理局(FDA)批准的医学疗法用于患有症状性nHCM的患者,并且除心脏移植之外,没有任何干预性选择。因此,需要针对患有nHCM的受试者的新疗法。

[0454] 在一些实施方案中,本公开提供了一种向患有nHCM的受试者施用马瓦卡坦或其药学上可接受的盐的方法。

[0455] 在一些实施方案中,该方法包括施用初始剂量的马瓦卡坦或其药学上可接受的盐。初始剂量可为约1mg至约10mg,例如约5mg。

[0456] 在一些实施方案中,初始剂量被调整到较高剂量。例如,初始剂量可以在至少四周、至少六周、至少八周、6-14周、8-12周或约10周的初始治疗期施用,随后向上调整到较高剂量。

[0457] 在一些实施方案中,基于测量受试者的NT-proBNP或BNP水平或者NT-proBNP或BNP水平的变化,将施用于患有nHCM的受试者的初始剂量向上调整到较高剂量。

[0458] 在一些实施方案中,如果在初始治疗期期间NT-proBNP在以第一剂量治疗期间未降低至少20%-60%(例如,至少30%-50%,或至少40%),则将初始剂量向上调整到较高剂量。

[0459] 在一些实施方案中,如果在初始治疗期期间NT-proBNP在以第一剂量治疗期间未降低至少20%-60%(例如,至少30%-50%,或至少40%),并且NT-proBNP大于125-400pg/mL,例如大于300pg/mL,则将初始剂量向上调整到较高剂量。在一些实施方案中,NT-proBNP或BNP水平在施用初始剂量6-10周(例如,约8周)后测量。

[0460] 在一些实施方案中,如果NT-proBNP降低40%或更多,则继续以初始剂量进行治疗,不向上调整。在一些实施方案中,较高剂量为约2.5mg至约20mg(例如,约5mg至约15mg,或约10mg)。

[0461] 在一些实施方案中,较高剂量或持续初始剂量在第二治疗期期间施用于患有nHCM的受试者。在一些实施方案中,基于测量受试者的NT-proBNP或BNP水平或者NT-proBNP或BNP水平的变化,将第二治疗期的剂量向上调整到较高剂量。在一些实施方案中,如果在初

始和第二治疗期期间NT-proBNP在治疗期间未降低至少20%-60% (例如,至少30%-50%,或至少40%),并且NT-proBNP大于125-400pg/mL,例如大于300pg/mL,则将第二治疗期的剂量向上调整到较高剂量。

[0462] 在一些实施方案中,如果在初始和第二治疗期期间NT-proBNP在治疗后大于400-600pg/mL (例如,大于500pg/mL),并且NYHA为3级,则将第二治疗期的剂量向上调整到较高剂量。

[0463] 在一些实施方案中,向患有nHCM的受试者施用马瓦卡坦或其药学上可接受的盐的方法可包括如果LVEF在治疗期间降低,例如如果LVEF小于基线的80%-90% (例如小于85%) 或者LVEF小于55%,则向下调整初始剂量。在一些实施方案中,该方法可包括如果NT-proBNP或BNP在治疗期间增加,例如如果增加大于20%-40% (例如,大于30%),则向下调整初始剂量。

[0464] 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,包括:侵入性操作如导管操作、E/e'、左心房大小和BNP或NT-proBNP。

[0465] 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受试者中射血分数大于约52%或50%。

[0466] 以壁厚度为特征的LVH可使用一种或多种技术和测量来诊断,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'。

[0467] 需要治疗舒张功能障碍的受试者包括来自以nHCM、LVH或HFpEF为特征的患者群体的受试者。需要治疗舒张功能障碍的受试者包括表现出如通过超声心动图测量的左心室硬度或如通过心脏磁共振测量的左心室硬度的受试者。

[0468] 在一些实施方案中,有需要的受试者来自HFpEF患者群体。在一些实施方案中,来自HFpEF患者群体的受试者被诊断患有HCM。在一些实施方案中,来自HFpEF患者群体的受试者未被诊断患有HCM。

[0469] 在一些实施方案中,患有HFpEF的受试者具有 $\geq 50\%$ 的射血分数并且具有异常舒张功能的证据。异常舒张功能包括受损的左心室松弛、充盈、舒张期扩张或硬度。这些特征可使用超声心动图测量。在一些实施方案中,当满足以下超声心动图值中的至少一个时,受试者被认为具有异常舒张功能:室间隔e' < 7cm/sec、外侧e' < 10cm/sec、平均E/e'比率 > 14; LA容积指数 > 34mL/m²; 峰值TR速度 > 2.8m/sec。在一些实施方案中,当满足以上列出的值中的至少三个时,受试者被认为具有异常舒张功能。

[0470] 在一些实施方案中,有需要的受试者来自HCM患者群体。在一些实施方案中,来自HCM患者群体的受试者被诊断患有HFpEF。在一些实施方案中,来自HCM患者群体的受试者未被诊断患有HFpEF。

[0471] 在一些实施方案中,有需要的受试者表现出如通过超声心动图测量的左心室硬度。当满足以下特征中的至少一个时,受试者被认为具有如通过超声心动图测量的左心室硬度:二尖瓣E/A比率 > 0.8; 室间隔e' < 7cm/sec; 外侧e' < 10cm/sec, 平均E/e' ≥ 14 ; LA容积指数 > 34mL/m²; 峰值TR速度 > 2.8m/sec。在一些实施方案中,当满足以上列出的值中的至少三个时,受试者被认为具有左心室坚硬。

[0472] 使用超声心动图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, 该文献的内容并入本文以用于所有目的。

[0473] 在一些实施方案中, 有需要的受试者表现出如通过心脏磁共振测量的左心室坚硬。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, 受试者具有如通过心脏磁共振测量的左心室硬度: 异常峰值充盈率、峰值充盈时间或峰值舒张期应变率。

[0474] 在一些实施方案中, 有需要的受试者患有舒张功能障碍、左心室肥大、左心室流出道梗阻、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。

[0475] 在一些实施方案中, 有需要的受试者患有肥厚型心肌病(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受试者具有发展HCM的倾向。

[0476] 在一些实施方案中, 有需要的受试者患有胸痛、呼吸困难、心绞痛、晕厥或头晕。

[0477] 在一些实施方案中, 总日剂量根据个体受试者的需求进行调整。例如, 可以在用式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581进行的初始疗法的4-16周后(例如在4、5、6、7、8、8、10、11、12、13、14、15、16周或其间的任何天数后)调整总日剂量, 具体取决于受试者的反应情况。在一些实施方案中, 当受试者的纽约心脏病协会(NYHA)功能分级降低时, 总日剂量降低。

[0478] 在一些实施方案中, 当受试者的纽约心脏病协会(NYHA)功能分级未降低或变差时, 马瓦卡坦的总日剂量增加。

[0479] 在一些实施方案中, 用于调整总日剂量的个体受试者需求是受试者的静息左心室射血分数和静息左心室流出道(LVOT)峰值梯度。作为非限制性实例, 在一些实施方案中, 马瓦卡坦的总日剂量为5mg, 并且当受试者的静息左心室射血分数(LVEF)为 $\geq 55\%$ 并且静息左心室流出道(LVOT)峰值梯度为 ≥ 30 mm Hg时, 增加所述剂量。

[0480] 在一些实施方案中, 当受试者的静息左心室射血分数(LVEF)为 $\geq 55\%$ 并且静息左心室流出道(LVOT)峰值梯度为 >30 mm Hg至 <50 mm Hg时, 马瓦卡坦的总日剂量增加至7.5mg。

[0481] 在一些实施方案中, 当受试者的静息左心室射血分数(LVEF)为 $\geq 55\%$ 并且静息左心室流出道(LVOT)峰值梯度为 ≥ 50 mm Hg时, 马瓦卡坦的总日剂量增加至10mg。

[0482] 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/或马瓦卡坦和/或MYK-581的治疗有效量可根据受试者的左心室射血分数(LVEF)水平进行调整。

[0483] 在一些实施方案中, 本文提供的方法还包括在施用式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581之前测量受试者的左心室射血分数(LVEF), 从而提供第一LVEF值(基线)。

[0484] 在一些实施方案中, 本文提供的方法还包括在模仿式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581之后的一些时间(例如, 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28天)

测量受试者的LVEF,从而提供第二LVEF值,并且计算第二LVEF值与第一LVEF值相比的变化百分比。因此,在一些实施方案中,总日剂量根据LVEF的变化百分比进行调整。最佳情况下,LVEF维持在正常范围内。

[0485] 在一些实施方案中,第二LVEF在施用式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581后4周测量。

[0486] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物和/或组(I)、(II)或(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581的治疗有效量可根据受试者的心肌肌钙蛋白I水平进行调整。心肌肌钙蛋白I水平可通过本领域技术人员已知的任何方法或遵循临床验证测定中的程序描述进行测量,诸如Abbott的ARCHITECT Stat肌钙蛋白-I 2K41测定或Siemens的Advia Centur[®]高敏感性肌钙蛋白I(TNIH)测定。心肌肌钙蛋白T水平可通过本领域技术人员已知的任何方法或遵循Roche的Elecsys高敏感性肌钙蛋白T测定中描述的程序进行测量。BNP水平可通过本领域技术人员已知的任何一种方法或遵循ADVIA Centaur XPT/XP/CP免疫测定系统描述的程序进行测量。

[0487] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物和/或组(I)、(II)或(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581的治疗有效量可根据受试者的NT-proBNP或BNP水平进行调整。受试者的NT-ProBNP水平可通过本领域技术人员已知的任何方法或遵循Roche的Elecsys proBNPII免疫测定中的程序描述进行测量。

[0488] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物和/或组(I)、(II)或(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581被施用于患有肥厚型心肌病(HCM)的受试者,其特征在于选自升高水平的B型利钠肽(BNP)、升高水平的NT-proB型利钠肽(NT-proBNP)和升高水平的心肌肌钙蛋白I的至少一种生物标志物或它们的组合。在另一个实施方案中,受试者还具有发展HCM的倾向。

[0489] 在一些实施方案中,治疗有效量可根据式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581的血浆浓度进行调整。

[0490] 在一些实施方案中,该方法还包括在施用化合物后至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28天测量式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/或MYK-581的血浆浓度。

[0491] 在一些实施方案中,治疗有效量可基于“谷”测量进行调整。“谷”测量(浓度或任何药效动力学测量)是指在下一次剂量之前进行的测量。例如,对于每天一次(QD)给药,这些给药在受试者服用下一剂量(通常是片剂或胶囊)之前每-24小时发生一次。出于药代动力学原因,这些测量被用作标准化评估和最小化可变性的一种方式。当个体“达到并维持”化合物的特定血浆浓度时,个体的谷测量不会低于参考的最低水平或高于参考的最高水平。

[0492] 药物组合物

[0493] 用于施用式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/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存在,并且可通过药学和药物递送领域已知的任何方法制备。所有方法包括将活性成分与包含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中通常超常收缩的

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和其他原因引起的左心室肥大的不良左心室重塑带来好处,所述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。

[0494] 包含式(I)、(II)、(III)的化合物和/或组(I)、(II)、(III)的化合物和/或马瓦卡坦和/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、含片、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、酞剂、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药剂,以便提供药学上优良且可口的制剂。片剂含有与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、甘露糖醇、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经肠或其他方式的包衣,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。

[0495] 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存在,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。

[0496] 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/或马瓦卡坦和/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。

[0497] 药物剂型

[0498] 本公开包括马瓦卡坦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受试者。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,本公开提供了包含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)的马瓦卡坦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,单位剂量中马瓦卡坦的量为约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。

[0499] 组合疗法

[0500] 本公开提供了肌球蛋白抑制剂单一疗法和组合疗法。在组合疗法中,本公开的肌球蛋白抑制剂方案与另外的疗法方案组合使用,例如针对患者的心脏疾患的护理标准

(SOC) 疗法或可用于治疗相关疾病或病症的其他疗法。另外的治疗剂可以常用于所述药剂的途径和量或以减少的量施用,并且可与肌球蛋白抑制剂同时、依序地或并行地施用。

[0501] 在某些实施方案中,肌球蛋白抑制剂与另一种治疗剂一起施用,诸如β阻滞剂、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂(例如,血管紧张素II受体阻滞剂)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)(例如,沙库巴曲/缬沙坦)、盐皮质激素受体拮抗剂(例如,醛固酮抑制剂,诸如保钾利尿剂,诸如依普利酮、螺内酯或坎利酮)、降胆固醇药物(例如,他汀)、中性肽链内切酶抑制剂(NEPi)、正性肌力药(例如,地高辛、匹莫苯丹、β肾上腺素能受体激动剂如多巴酚丁胺、磷酸二酯酶(PDE)-3抑制剂如米力农、或钙敏感剂如左西孟旦)、钾或镁、原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶kexin-9型(PCSK9)抑制剂、血管扩张剂(例如,钙通道阻滞剂、磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、肾素抑制剂或平滑肌肌球蛋白调节剂)、利尿剂(例如,呋塞米)、华法林、RAAS抑制剂、心律失常药物、抗凝剂、抗血栓剂、抗血小板剂或它们的任何组合。

[0502] 合适的ARB可包括例如A-81988、A-81282、BIBR-363、BIBS39、BIBS-222、BMS-180560、BMS-184698、坎地沙坦、坎地沙坦西来替昔酯(candesartan cilexetil)、CGP-38560A、CGP-48369、CGP-49870、CGP-63170、CI-996、CV-11194、DA-2079、DE-3489、DMP-811、DuP-167、DuP-532、E-4177、依利沙坦、EMD-66397、EMD-73495、依普沙坦、EXP-063、EXP-929、EXP-3174、EXP-6155、EXP-6803、EXP-7711、EXP-9270、FK-739、GA-0056、HN-65021、HR-720、ICI-D6888、ICI-D7155、ICI-D8731、厄贝沙坦、isoteoline、KRI-1177、KT3-671、KW-3433、氯沙坦、LR-B/057、L-158809、L-158978、L-159282、L-159874、L-161177、L-162154、L-163017、L-159689、L-162234、L-162441、L-163007、LR-B/081、LR B087、LY-285434、LY-302289、LY-315995、LY-235656、LY-301875、ME-3221、奥美沙坦、PD-150304、PD-123177、PD-123319、RG-13647、RWJ-38970、RWJ-46458、醋酸沙拉新(saralasin acetate)、S-8307、S-8308、SC-52458、沙普立沙坦、沙拉新、sarmesin、SL-91.0102、他索沙坦、替米沙坦、UP-269-6、U-96849、U-97018、UP-275-22、WAY-126227、WK-1492.2K、YM-31472、WK-1360、X-6803、缬沙坦、XH-148、XR-510、YM-358、ZD-6888、ZD-7155、ZD-8731和佐拉沙坦。

[0503] 在具体实施方案中,另外的治疗剂可以是ARNI如沙库巴曲/缬沙坦(Entresto®),或钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)如恩格列净(例如,Jardiance®)、达格列净(例如,Farxiga®)或索格列净。

[0504] 在又一个实施方案中,用肌球蛋白抑制剂治疗心力衰竭的患者也用ARNI、β阻滞剂和/或MRA治疗。

[0505] 在一个实施方案中,抗心律失常药物是丙吡胺。

[0506] 如果出现任何不良反应,则可以针对该不良反应对患者进行治疗。例如,由于肌球蛋白抑制剂治疗而经历头痛的患者可以用止痛剂诸如布洛芬和对乙酰氨基酚进行治疗。

[0507] 实施例

[0508] 缩写:

[0509]	AE	不良事件
[0510]	AESI	特别关注不良事件
[0511]	ALP	碱性磷酸酶

[0512]	ALT	丙氨酸转氨酶
[0513]	ASA	酒精室间隔消融术
[0514]	AST	天冬氨酸转氨酶
[0515]	BP	血压
[0516]	CPET	心肺运动测试
[0517]	CV	心血管
[0518]	DILI	药物诱导的肝损伤
[0519]	EC	伦理委员会;是指IRB或IEC或同等机构
[0520]	ECG	心电图
[0521]	eCRF	电子病例报告表
[0522]	EDC	电子数据采集
[0523]	EOS	研究结束
[0524]	ET	提前终止
[0525]	FDA	美国食品药品监督管理局
[0526]	FSH	促卵泡激素
[0527]	GCP	良好临床试验规范
[0528]	HCM	肥厚型心肌病
[0529]	HR	心率
[0530]	IUD	宫内节育器
[0531]	IUS	宫内节育系统
[0532]	IXRS	交互式响应系统
[0533]	KCCQ	堪萨斯城心肌病调查问卷
[0534]	LV	左心室
[0535]	LVEF	左心室射血分数
[0536]	LVOT	左心室流出道
[0537]	MAD	多次递增剂量
[0538]	MedDRA	监管活动医学词典
[0539]	NT-proBNP	N末端b型利钠肽原
[0540]	NYHA	纽约心脏病协会
[0541]	oHCM	梗阻性肥厚型心肌病
[0542]	PD	药效动力学
[0543]	PK	药代动力学
[0544]	PM	弱代谢者
[0545]	QD	每天一次
[0546]	QoL	生活质量
[0547]	QTc	校正QT间期
[0548]	QTcF	Fridericia校正QT间期
[0549]	SAD	单次递增剂量
[0550]	SAE	严重不良事件

- [0551] SD 标准偏差
- [0552] SOC 系统器官分类
- [0553] SRT 室间隔减容疗法
- [0554] SUSAR 疑似意外严重不良反应
- [0555] Stress echo 负荷超声心动图
- [0556] TBL 总胆红素TEAE治疗中出现的不良事件
- [0557] TTE 经胸超声心动描记术、经胸超声心动图ULN正常值上限
- [0558] 实施例1. 马瓦卡坦PIONEER-OLE研究的第48周观察
- [0559] 在患有梗阻性HCM的受试者的2期(PIONEER-HCM)临床试验中,马瓦卡坦减少或消除了左心室流出道的梗阻,从而改善了受试者的感觉(如通过纽约心脏病协会分级和堪萨斯城心肌病调查问卷所测量)以及他们的心脏功能(基于通过心肺运动测试测量的峰值 VO_2)。Heitner, SB等人, (2019年四月在线发表)Ann. Intern. Med. 170(11):741-748
- [0560] 下面描述了(1) PIONEER OLE研究的试验设计,这是一项针对先前完成PIONEER-HCM研究的患有症状性oHCM的成人的2期开放标签、多中心研究,以及(2)关于在PIONEER-OLE中用马瓦卡坦治疗的受试者的第48周观察,该试验目前正在进行中。
- [0561] PIONEER-OLE研究目标:
- [0562] (a) 主要目标:评价马瓦卡坦在患有症状性梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)的个体中的长期安全性和耐受性。
- [0563] (b) 次要目标:评价在患有症状性oHCM的个体中马瓦卡坦对左心室流出道(LVOT)梗阻、功能性能力和oHCM症状的长期影响。
- [0564] (c) 药代动力学目标:对接受马瓦卡坦的患有症状性oHCM的个体进行群体药代动力学(PK)分析。
- [0565] 研究设计和计划:
- [0566] 该研究的设计如图19和图20所示。所有受试者均以5mg QD的剂量开始。
- [0567] 为了使安全性最大化,所有受试者的起始剂量均为5mg。受试者将在第4周(± 4 天)返回血浆PK样本以测量药物水平,并经受超声心动图检查以确定LVOT梯度(静息时、Valsalva动作后和运动后)和左心室射血分数(LVEF)。受试者将在第6周(± 7 天)返回,以评估第4周结果并进行剂量调整,以基于PK建模(即,5mg、10mg或15mg马瓦卡坦QD)获得约250ng/mL至500ng/mL的稳态血浆谷浓度。
- [0568] 这些血浆浓度水平通常与LVOT梯度的显著降低相关,并且它们在左心室射血分数(LVEF)没有过度降低的情况下具有良好的耐受性。
- [0569] 对于符合资格的受试者,也可以在第6周后的稍后时间点增加超过目标值的剂量。如果LVEF、PK或研究人员在与医疗监督员讨论时的临床判断有指示,也可以在第6周后减少剂量。让受试者继续用 β 阻滞剂或钙通道阻滞剂进行背景疗法。
- [0570] 将在第48周和第72周施用负荷超声心动图,以评估运动后LVOT梯度并确定是否需要进一步调整剂量。
- [0571] 如果测得运动后LVOT梯度 ≥ 50 mm Hg,可考虑进一步调整剂量。
- [0572] 如果满足以下一项或多项标准,则不会增加剂量:
- [0573] (a) LVEF $< 55\%$,和/或

- [0574] (b) 运动后LVOT梯度 $<30\text{mmHg}$, 和/或
- [0575] (c) 马瓦卡坦血浆谷浓度 $>350\text{ng/mL}$, 和/或
- [0576] (d) 根据研究人员的临床判断, 不需要增加剂量。
- [0577] 剂量减少规则: 基于研究人员的临床判断, 如果药理作用在研究期间的任何时间被放大, 则可以减少或停止剂量。
- [0578] 暂时停药: 如果中心实验室报告的任何随访结果显示马瓦卡坦血浆浓度 $\geq 1000\text{ng/mL}$, 或者LVEF $<45\%$ (中心读数), 或者Fridericia校正QT间期(QTcF) 满足以下标准, 则研究地点/研究人员将通知受试者以获得进一步的指示:
- [0579] (a) 如果QRS窄 ($<120\text{ms}$), 则暂时停药标准为以下较小者: 从基线QTcF增加15%或QTcF $\geq 520\text{ms}$,
- [0580] (b) 如果QRS宽 ($\geq 120\text{ms}$), 则暂时停药标准为以下较小者: 从基线QTcF增加15%或QTcF $\geq 550\text{ms}$,
- [0581] (c) 如果受试者正在服用5mg、10mg或15mg, 研究药物将暂时停用, 并且他或她将在2至4周后返回进行计划外随访(进行心电图[ECG]和TTE评估)。
- [0582] 如果在计划外随访时LVEF $\geq 55\%$ 且QTcF $<500\text{ms}$, 则研究药物将以较低剂量重新开始, 如下所示(先前剂量 \rightarrow 重新开始剂量):
- [0583] (a) 5mg \rightarrow 恢复5mg,
- [0584] (b) 10mg \rightarrow 5mg,
- [0585] (c) 15mg \rightarrow 10mg。
- [0586] 基于临床评估暂时停止治疗的5mg受试者可以考虑重新引入5mg的剂量。
- [0587] 如果在随访时LVEF、血浆药物浓度和/或QTcF持续超出范围, 则受试者将停止研究。
- [0588] 第6周后, 将在第8周(± 7 天)、第12周(± 7 天)和此后每12周(± 7 天)进行另外的研究随访。在两次门诊随访之间、第18周和此后每12周, 还将通过电话联系受试者。最后一次施用过研究药物后12周(± 7 天)将进行研究结束(EOS)随访。随访(包括用作基线的筛查随访)将需要记录生命体征、针对性身体检查、ECG、安全性实验室测试、N末端b型利钠肽原(NT-proBNP)、不良事件(AE)、纽约心脏病协会(NYHA)功能等级、堪萨斯城心肌病调查问卷(KCCQ)评分和合并用药。在第4、8、24、36、48、60、72、96、120、144、156周/提前终止(ET)和第168周/EOS时, 将获得用于评估药物浓度的给药前血液样本。将在基线、第4、8、12、24、36、48、72、96、120、144、156周/ET和第168周/EOS时进行标准TTE(包括但不限于评估静息时和Valsalva后的LVOT梯度)。此外, 还将在基线、第4、48、72、156周/ET和第168周/EOS进行负荷超声心动图(评估运动后LVOT梯度)。
- [0589] 将对受试者进行跟踪, 直到完成EOS程序。所有AE, 包括严重不良事件(SAE), 将从知情同意的时间到研究持续时间收集, 直至并包括第168周/EOS随访。如果存在需要监测的显著临床异常或临床显著的实验室异常, 则将对受试者进行跟踪, 直到异常解决或直到研究人员认为它是稳定的。
- [0590] 在以10mg或15mg的稳定剂量治疗24周或更长一段时间后, 受试者可减少剂量。已减少剂量的受试者将在4至8周(± 7 天)后进行随访(以反映第8周评估, 包括TTE评估)。基于随访的结果和临床症状, 将确定后续的剂量决定。这种潜在剂量减少和随访的循环可以重复多

次(在以10mg或15mg的稳定剂量治疗至少24周后)。

[0591] 研究持续时间:

[0592] 研究持续时间为172周(筛查长达4周,治疗156周,治疗后随访12周)。研究方案可以修改以允许延长超过3年。

[0593] 研究终点:

[0594] 研究终点包括安全性、耐受性和使用个体化剂量选择的疗效指标。关键测量包括LVOT梯度、LVEF、NT-proBNP。

[0595] 安全性终点包括:

[0596] 1. 治疗中出现的AE和SAE的频率和严重程度,

[0597] 2. 心血管(CV)死亡的频率,

[0598] 3. 猝死的频率,

[0599] 4. CV住院的频率,

[0600] 5. 需要开始口服袪利尿剂或施用静脉内袪利尿剂的心力衰竭的频率,

[0601] 6. 心肌梗死的频率,

[0602] 7. 室性心律失常(室性心动过速、心室纤维性颤动、心室扑动、尖端扭转型室速)的频率,

[0603] 8. 晕厥的频率,

[0604] 9. 癫痫的频率,

[0605] 10. 中风的频率,

[0606] 11. 如超声心动图所测量的LVEF \leq 45%的频率,

[0607] 12. 随时间推移的QT和QTcF间期。

[0608] 疗效和药效动力学包括:

[0609] 1. 随时间推移的运动后、Valsalva后和静息LVOT梯度,

[0610] 2. 随时间推移的NYHA功能等级,

[0611] 3. 随时间推移的KCCQ评分,

[0612] 4. 随时间推移的NT-proBNP,

[0613] 5. 室间隔减容疗法的频率。

[0614] 药代动力学终点包括:

[0615] 随时间推移的马瓦卡坦血浆浓度和群体PK。

[0616] 受试者基线特征

特征	PIONEER-HCM n=13	PIONEER-OLE N=13
年龄, 岁, 平均值(SD)	56.5 (13.2)	57.8 (13.3)
男性, n (%)	9 (69.2)	
NYHA 功能等级, n (%)		
II 级	9 (69.2)	12 (92.3)
III 级	4 (30.8)	1 (7.7)
使用研究药物时的背景 HCM 疗法, n		
美托洛尔	7 (53.8)	11 (84.6)
比索洛尔	0	1 (7.7)
超声心动图参数		
静息 LVEF, %, 平均值(SD)	73.0 (5.6)	72.0 (4.9)
LVOT 梯度, mm Hg, 平均值(SD)		
静息	69.7 (53.9)	67.3 (42.8)
Valsalva	93.7 (55.6)	89.9 (30.7)
运动后	94.5 (45.0)	127.5 (33.4)
NT-pro BNP, pg/mL, 平均值(SD)	1601 (2702)	1836 (2886)

[0617] [0618] PIONEER-OLE研究结果:

[0619] 结果1. PIONEER-OLE第48周结果: 在12名患有症状性梗阻性HCM的受试者的开放标签扩展研究中, 安全性和疗效维持了一年。

[0620] 十二名受试者在用马瓦卡坦治疗48周时的数据与之前在第12、24和36周读数时的安全性和疗效观察结果一致。数据的亮点包括持续的安全性和耐受性以及持续的临床有益效果, 包括左心室流出道梯度(LVOT)的降低、NYHA功能等级的改善以及多种生物标志物向正常范围的改善。首次观察到室间隔厚度减小(HCM的定义特征), 并且还报告了如通过堪萨斯城心肌病调查问卷(KCCQ)测量的受试者生活质量的改善。

[0621] 该试验中十二名受试者在48周时的数据展示了持续的安全性、降低的LVOT梯度曲线和正常的LVEF。在整个一年的治疗期间, 马瓦卡坦具有良好的耐受性。在整个48周期间, 没有因研究药物引起的心脏相关不良事件(AE)。迄今为止, 所有归因于治疗的不良事件都是轻度或中度且短暂的。

[0622] 马瓦卡坦疗法的最长持续时间为1.5年。没有因AE引起的剂量变化。3名受试者中有4次SAE; 与心血管无关, 与研究药物无关。有一次心血管AE(NSVT)与研究药物无关。在64次AE中, 大多数是轻度或中度且短暂的。3名受试者的8次AE被认为可能与研究药物有关(疲劳、呼吸困难、头晕、嗜睡); 7次是轻度的, 1次是中度的; 一名受试者具有3次严重AE和1次不相关的严重AE, 即, 有溃疡性结肠炎病史的男性在第24周随访4天后出现上腹疼痛、AST升高(>5×ULN)和胆道梗阻; 随后被诊断患有Klatskin型胆管癌; 该受试者停止研究药物给药并提前终止研究。

[0623] 在以下多种测试条件下, 在所有时间点可评估随访的所有受试者中, LVOT梯度(左心室梗阻的量度)从基线开始持续降低, 具有统计学显著性 $p < 0.01$: 即在静息时、运动后和

用瓦尔萨尔瓦动作激发时。在第48周时,所有受试者的静息LVOT梯度均低于50mmHg,这是基于指导原则的侵入性干预阈值,并且12名受试者中有11名低于诊断为梗阻性HCM的30mmHg阈值。在第48周时,除两名受试者外,所有受试者的使用Valsalva动作和运动后获得的激发梯度测量值均低于50mmHg。在图1A至图1C中,平均静息LVOT梯度在基线时为67.3mm Hg(标准偏差[SD],42.8),在第48周时为14.0mm Hg(SD,9.7)(平均变化为-52.7mm Hg, $P=0.0005$)。在第48周时,在Valsalva LVOT梯度(平均变化为-66.0mm Hg, $P=0.001$)和运动后LVOT梯度(平均变化为-85.1mm Hg, $P=0.001$)方面观察到类似的改善。五名患者实现了运动后LVOT梯度 <30 mm Hg。在第48周(1D)时,LVEF相对于基线的平均变化为-1.8%($P=0.3013$)。在整个研究的所有时间点,所有患者的LVEF均保持高于50%。由于严重不良事件的残余影响,一名受试者无法在第48周完成负荷超声心动图。在所有评估期间,所有12名受试者的左心室射血分数(LVEF)均保持高于正常值(50%)。参见图1D。

[0624] 结果2. 在第48周时,在PIONEER-OLE受试者中观察到症状负担和生活质量均有所改善。

[0625] 在基线时,参加PIONEER-OLE的受试者出现NYHA分级为II级或III级的症状。NYHA分级在第24周和第48周进行测量并显示出改善,十二名受试者中有九名达到无症状状态(I级)。参见图2A。

[0626] 还报告了堪萨斯城心肌病调查问卷(KCCQ)的积极结果,该调查问卷被设计用于测量受试者对其心力衰竭健康状况及其对日常生活活动的影响的感知。在PIONEER-OLE中,KCCQ平均评分从基线时的74.1上升到第48周时的87.3(评分在0-100的范围内,越高的评分反映越好的状态)。KCCQ的临床显著变化被定义为大于或等于6。参见图2B。

[0627] 在图2B中,评分在0至100的范围内。越高的评分反映越好的健康状况。

[0628] 结果3. 证据表明对心脏结构具有有利影响,包括减少内间隔壁厚度和左心室充盈

[0629] 如下所示,马瓦卡坦在第12、24、36和48周改善了与心室充盈相关的标志物。在此期间,舒张早期二尖瓣环速度($e'_{\text{外侧}}$)显著增加,同时 $E/e'_{\text{外侧}}$ 降低;左心房(LA)容积显著减少,并且NT-proBNP水平显著降低。

[0630] • NT-proBNP是已确定的心壁压力循环血液标志物,其显著降低至接近正常值的范围(被认为低于125pg/mL)。与NT-proBNP水平 ≥ 310 pg/mL的HCM受试者相比,HCM受试者的 <310 pg/mL的NT-proBNP水平与心力衰竭相关死亡或住院、向终末期疾病的进展和中风的比率降低75%相关。

[0631] • E/e' 是左心室充盈压的超声心动图量度,从平均基线量度12.8降至9.1。

[0632] • 左心房容积指数从基线平均值 $41\text{mL}/\text{m}^2$ 降至平均值 $32\text{mL}/\text{m}^2$ 的正常水平。左心房容积是左心室充盈压的量度,增加的容积可能与HCM受试者的心房纤维性颤动风险增加相关。

[0633] • 在PIONEER-OLE受试者中观察到如通过超声心动图测量的室间隔(IVS)厚度减小。总体而言,PIONEER-OLE受试者以基线时17mm的平均IVS开始研究,并在马瓦卡坦治疗48周后逐渐降至15mm。对HCM受试者进行室间隔减容干预后的研究表明,HCM受试者的IVS减小与LVOT梯度、功能性能力和症状的改善相关。已观察到HCM受试者心源性猝死的风险随着壁厚增加超过15mm而逐渐增加。

[0634] 以下数据首次证明,在第12、24、36和48周时,在人类后壁厚度没有变化的情况下,

肌球蛋白抑制剂使室间隔厚度减小。有关生物标志物测量、平均值 (SD)、心壁应力、舒张期和结构变化,请参见表1.1、表1.2以及图3A和图3B。

[0635] 观察到NT-proBNP的血清水平显著降低。在第48周时,血清NT-proBNP水平中值为136.5pg/mL,得到相对于基线的变化为-472pg/mL ($P=0.0005$)。在第60周时,观察到NT-proBNP水平中值的类似降低(相对于基线的变化为-481pg/mL, $P=0.0005$)。对于探索性评估,马瓦卡坦改善了与心室充盈有关的标志物。 $e'_{\text{外侧}}$ 显著增加(相对于基线的平均变化为1.6cm/s, $P=0.002$),同时 $E/e'_{\text{外侧}}$ 减少(相对于基线的平均变化为-3.4, $P=0.001$)。在第48周时,LA容积指数显著下降(相对于基线的平均变化为-9.8mL/m², $P=0.0269$)。在基线时13名患者中的12名和第48周时12名可评估患者中的4名中注意到二尖瓣收缩期前向运动。

[0636] 表1.1

	正常范围	基线 (N=13)	第12周 (N=13)	第24周 (N=13)	第36周 (N=12)	第48周 (N=12)	从基线到第48周的变化
NT-proBNP (pg/mL), 中值(IQR)	<125	594	99	93	168	137	-472 (-2467, -157)**
$e'_{\text{外侧}}$, cm/s, 平均值±SD	>12	6.4±1.3	8.4±2.3	7.9±2.2	8.7±2.8	8.0±1.6 (n=11)	1.6±1.1*
$E/e'_{\text{外侧}}$	<13	12.8 (±2.9)	9.8 (±2.5)	10.2 (±2.7)	8.5 (±2.3)	9.1 (±2.0) †	-3.4 (3.0)**
LA 容积指数(mL/m ²) 平均值±SD	16-34	40.9 (±16.4)	31.8 (±8.4)	30.8 (±8.0)	30.4 (±8.7)	31.5 (±6.9)	-9.8 (±13.5)*
IVS (mm)	6-10 mm	16.7 (2.8)	16.0 (2.7)	15.8 (2.7)	15.4 (2.7)	15.3 (2.2)	-1.5 (2.6)
存在二尖瓣收缩期前向运动 (Y/N n (%))	不适用	12 (92.3)	6 (46.2)	6 (46.2)	7 (58.3)	4 (33.3)	--

[0638] ** $p<0.01$; * $p<0.05$; “†”= n 为11

[0639] 马瓦卡坦与48周内室间隔厚度的减小相关(相对于基线的平均变化为-1.2mm, $P=0.1294$),而后壁厚度没有任何明显变化。在第48周时还观察到LV质量指数(相对于基线的平均变化为-16.3g/m², $P=0.021$)和LV最大壁厚度(相对于基线的平均变化为-1.4mm, $P=0.0259$)显著降低。

[0640] 表1.2

参数	基线 N=13	第 12 周 N=13	第 24 周 N=13	第 36 周 n=12	第 48 周 n=12
室间隔厚度, mm					
平均值±SD	16.6±2.9	15.9±2.7	15.8±2.7	15.4±2.7	15.5±2.0
相对于基线的变化, 平均值±SD	-	-0.7±0.7	-0.7±1.1	-1.2±1.7	-1.2±2.3
P 值	-	0.0007	0.0215	0.0425	0.1294
LV 后壁厚度, mm					
平均值±SD	11.7±2.2	11.9±2.2	11.8±2.0	11.7±1.7	11.1±1.9
相对于基线的变化, 平均值±SD	-	0.2±0.8	0.2±0.9	0.0±1.5	-0.5±1.9
P 值	-	0.3757	0.8394	0.8501	0.4697
LV 质量指数, g/m²					
平均值±SD	103.0±25.8	101.1±26.1	99.4±25.1	95.8±22.3	86.0±18.7
相对于基线的变化, 平均值±SD	-	-1.9±8.0	-3.6±15.6	-6.4±17.5	-16.3±20.3
P 值	-	0.4548	0.2163	0.3013	0.0210
LV 最大壁厚, mm					
平均值±SD	20.9±2.1	20.1±2.5	19.1±2.4	19.0±2.2	19.4±2.7
相对于基线的变化, 平均值±SD	-	-0.8±2.0	-1.8±1.8	-1.8±1.9	-1.4±2.2
P 值	-	0.0596	0.0034	0.0054	0.0259

[0642] 实施例2. MYK-581在非梗阻性肥厚型心肌病的小型猪遗传模型中的长期作用:改善松弛和功能储备的体内证据

[0643] 简介:肥厚型心肌病(HCM)是一种遗传性疾病,其特征在于心脏重塑、松弛受损和运动不耐受。用马瓦卡坦的直接肌球蛋白衰减可以使收缩力正常化并提高患有梗阻性HCM的受试者的运动能力,从而提供持续的症状缓解。然而,马瓦卡坦及其替代物MYK-581还可通过限制舒张期间残留的横桥来改善松弛,因此,除了梗阻缓解之外,还可以提供心脏有益效果。这项体内研究评估了MYK-581在非梗阻性HCM大型动物遗传模型中的长期作用。

[0644] 方法:具有杂合MYH7 R403Q突变的年轻克隆尤卡坦小型猪被随机分配到两个组之一:时间对照组(n=10)或每日MYK-581(n=10;PO)。小型猪被处理至少12周,并且如下面的示意图1所示进行评估。经处理的动物接受逐渐增加的MYK-581剂量(5、7.5和10mg/天PO)以考虑体重增加 6.4 ± 0.3 至 28.3 ± 1.1 kg($P < 0.05$),如下面的示意图1所示。经过约14周的治

疗后,所有猪都接受了体内cMR成像,以经由晚期钆增强(LGE)和T1映射技术(包括细胞外容积(ECV)评估)评估LV功能和几何形状以及心肌组成。此外,一部分动物(MYK:n=6,对照:n=5)也接受了终末有创血流动力学评估,包括心输出量(CO,经由热稀释法)、负荷无关的收缩/舒张功能(经由LV压力容积关系)和 β -肾上腺素能(β -AR)心脏储备(经由5ug/kg/min IV多巴酚丁胺)。参见图4。

[0645] 小型猪模型可按照爱荷华大学卡佛医学院E.Green等人的标题为“A Minipig Genetic Model of Hypertrophic Cardiomyopathy Uncovers the Pathophysiological Mechanisms of Disease Evolution”的报告中公开的方法获得。

[0646] 结果:

[0647] 在R403Q突变猪中,MYK-581处理降低了($P<0.05$)EF(59 ± 2 对比 $65\pm 2\%$)和LV质量(51 ± 4 对比 66 ± 5 g),同时保留了CO。经处理的猪具有较小的左心房容积(16 ± 1 对比 29 ± 4 mL, $P<0.05$)和较少的T1时间和ECV(27 ± 1 对比 $32\pm 2\%$, $P<0.05$),表明LV结构/顺应性有所改善。事实上,MYK组具有较低的($P<0.05$)LV舒张末期压力(9 ± 1 对比 23 ± 4 mmHg)和硬度(1.3 ± 0.2 对比 3.5 ± 0.3 mmHg/mL),并且松弛时间常数更短(45 ± 3 与 71 ± 5 ms, $P<0.05$)。治疗还挽救了 β -AR每搏输出量募集($+15\pm 4$ 对比 $-14\pm 6\%$, $P<0.05$)。

[0648] 结果1长期MYK-581标准化舒张

[0649] a. 长期MYK-581保持舒张末期压力(EDP)/硬度(E_{ed})

[0650] • 改善顺应性和早期松弛(τ_w ;dP/dt)。

[0651] b. 长期MYK-581挽救了 β -AR心脏储备(多巴酚丁胺挑战):

[0652] • \uparrow SV(对照: $-14\pm 6\%$ 对比MYK: $+15\pm 4\%$, $P<0.05$)

[0653] • \uparrow CO(对照: $+26\pm 2\%$ 对比MYK: $+60\pm 8\%$, $P<0.05$)

[0654] 结果1表明心肌对压力的反应能力得以保持,这表明具有保持运动能力的潜在能力。另请参见图5A至图5C。

[0655] 结果2长期MYK-581标准化心脏表型

[0656] a. 长期MYK-581减少了过度收缩,同时保持心输出量,均经由cMR和热稀释法

[0657] b. 长期MYK-581保持了LA容积(LA vol),抑制了左心室(WTd)平均舒张期壁厚度的增加和LV质量增加(LV mass)

[0658] c. 长期MYK-581保持LV结构(减少T1和ECV)

[0659] d. 死亡率降低(趋势):对照:40%对比MYK研究结束时(约5个月)0%。

[0660] 参见图6A至图6I。

[0661] 使用马瓦卡坦替代物MYK-581进行的长期直接肌球蛋白衰减防止HCM遗传模型中疾病的心脏重塑特征并降低死亡率。长期治疗改善了舒张功能和心脏储备,同时减小了左心房大小,这是HCM中已知的预后指标。这些观察结果表明,在患有HCM的受试者中,除了梗阻缓解之外,还有潜在的有益作用,并且早期和长期施用马瓦卡坦可以抑制心室肥大、心肌细胞混乱的发展,减弱肥大基因的表达。

[0662] 从这项对猪的长期研究中,我们观察到总血浆浓度介于30ng/mL和140ng/mL之间。在校正血浆蛋白结合的物种差异以及MYK-581和马瓦卡坦之间的效力差异后,在猪中观察到的水平转化为在50-250ng/mL范围内的人血浆浓度,该浓度预期具有相同的效果。根据我们对马瓦卡坦PK的理解,这继而转化为1-5mg QD范围内的剂量,这比缓解人类梗阻所需的

剂量低约2-5倍。

[0663] MYK-581和马瓦卡坦的比较研究表明,这两种化合物在ATP酶抑制和填充超松弛状态(SRX)方面表现相似。具体地,对牛心脏合成肌球蛋白丝中的MYK-581和马瓦卡坦的研究表明,在一定浓度范围内,这两种化合物的DRX ATP酶速率和SRX ATP酶速率(作为对照的一部分)相似。参见图21A至图21C。由于这些相似性,预期马瓦卡坦在本实施例2中与nHCM有关的措施中提供类似的有益效果。

[0664] 实施例3. MAVERICK-HCM试验: 一项随机、双盲、安慰剂对照、浓度指导的研究,马瓦卡坦在具有症状性非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)和左心室射血分数保留的受试者中的探索性研究

[0665] 这是一项2期试验,被设计用于评估患有症状性非梗阻性HCM的受试者在16周治疗中的一系列暴露的安全性和耐受性。所有研究受试者都需要被诊断患有非梗阻性HCM,左心室壁厚度 $\geq 15\text{mm}$ 或 $\geq 13\text{mm}$,有HCM家族史,LVEF $\geq 55\%$,NYHA分级为II级或III级,静息时NT-proBNP水平大于 300pg/mL 。基线特征诸如年龄、体重、性别、致病突变状态、背景 β 阻滞剂使用、NYHA分级和运动能力在积极组和安慰剂组之间大致均匀分布。

[0666] 研究目标:

[0667] (a) 主要目标:评估16周疗程的马瓦卡坦在患有症状性nHCM的个体中的安全性和耐受性。

[0668] (b) 探索性:

[0669] 1. 评估16周疗程的马瓦卡坦对如通过峰值摄氧量(V_{O2})测量的运动能力的影响,

[0670] 2. 评估马瓦卡坦浓度与药效动力学反应的关系(例如,舒张和收缩功能的超声心动图量度),

[0671] 3. 评估16周疗程的马瓦卡坦对症状和生活质量的影响,

[0672] 4. 评估16周疗程的马瓦卡坦对N末端b型利钠肽原(NT-proBNP)循环水平的影响,

[0673] 5. 评估16周疗程的马瓦卡坦对如通过加速度计测量的日常活动水平的影响,

[0674] 6. 评估在16周疗程停止约8周后马瓦卡坦效果的可逆性。

[0675] (c) 药代动力学目标:表征马瓦卡坦的药代动力学(PK)特征。

[0676] 方法:

[0677] 这项双盲研究纳入了59名具有nHCM(左心室流出道梯度 $< 30\text{mmHg}$;静息或激发)、NYHA II级或III级且LVEF $\geq 55\%$ 的个体。受试者以1:1:1的比例随机分配到两个目标血浆药物浓度之一(第1组:约 200ng/mL 以及第2组:约 500ng/mL)或安慰剂,持续16周,然后进行8周清除。马瓦卡坦的起始剂量为每天 5mg ,基于血浆药物浓度在第6周进行一步剂量调整。预定义标准,包括LVEF(LVEF $\leq 45\%$),指导研究药物的停药(如有指示)。在基线和第16周进行心肺运动测试以评估对运动能力的影响。

[0678] 研究设计和计划:

[0679] 本研究旨在评估马瓦卡坦的2种目标药物浓度与安慰剂相比在患有症状性nHCM的受试者中的安全性、耐受性、初步疗效、PD和PK。研究方案如图7所示。

[0680] 大约60名患有症状性nHCM的受试者被随机分配并接受16周疗程的马瓦卡坦或安慰剂,每天一次(QD),所述马瓦卡坦的剂量经调整以达到2种目标药物浓度中的1种(第1组:约 200ng/mL ;第2组:约 500ng/mL)。剂量调整将基于PK参数。评估包括安全性、标准化心肺运

动测试 (CPET) 和峰值耗氧量测量、评估左心室射血分数 (LVEF) 的超声心动图和舒张功能参数、症状、生活质量、每日步数以及静息时和运动后的 NT-proBNP。此外,受试者可同意进行肥厚型心肌病基因分型和药物遗传学取样。

[0681] 对于同意并具有先前的 HCM 基因型测试结果证明已知与 HCM 相关的致病性突变的受试者,如果可以从临床实验室源文档中提供数据并且受试者同意共享此信息,则不进行进一步的基因型评估。未经测试的受试者和没有 HCM 基因型测试结果证明已知与 HCM 相关的致病性突变的受试者可能单独同意在第 1 天给药前抽血以评估 HCM 基因型。对于同意药物遗传学评估的受试者,在给药前收集血液样本,以通过另外的 DNA 测序或其他基因检测,使用具有临床意义的终点分析如未来研究确定的疗效、安全性、PD 或 PK 参数的遗传生物标志物。

[0682] 在基线和试验 (Abbott Architect Stat 肌钙蛋白-I 测定 (参考 2K41)) 的不同时间点对受试者的血浆和血清样本评估心肌肌钙蛋白 I 水平。在基线和 cobas e 801 分析仪上进行的试验 (Roche Elecsys 高敏感性肌钙蛋白 T 测定) (参考 08469873190) 的不同时间点对受试者的血浆和血清样本评估心肌肌钙蛋白 T 水平。在 cobas e 801 分析仪上使用 Roche Elecsys proBNP II 测定 (参考 07027664190) 评估血浆样本的 NT-proBNP 水平。

[0683] 关键纳入标准:

[0684] 1. 筛查时至少年满 18 岁,筛查时体重大于 45kg,

[0685] 2. 根据当前美国心脏病学会基金会/美国心脏协会和欧洲心脏病学会指导原则被诊断患有 nHCM (在不存在系统性或其他已知原因的情况下左心室肥大和非扩张), 并且:

[0686] • 左心室 (LV) 壁厚度 $\geq 15\text{mm}$, 或者

[0687] • LV 壁厚度 $\geq 13\text{mm}$ 且具有 HCM 阳性家族史,

[0688] 3. LV 射血分数 $\geq 55\%$,

[0689] 4. 静息时和 Valsalva 动作时和运动后的 LVOT 峰值梯度 $< 30\text{mmHg}$,

[0690] 5. 如通过超声心动图中心实验室确定的静息时和 Valsalva 动作期间和运动后的最大腔内梯度 $< 30\text{mmHg}$,

[0691] 6. 具有纽约心脏病协会 (NYHA) II 级或 III 级症状,

[0692] 7. 静息时 NT-proBNP 升高 ($> 300\text{pg/mL}$)。

[0693] 关键排除标准:

[0694] 1. 患有已知的浸润性或贮积症导致类似于 nHCM 的心脏肥大, 诸如法布里病、淀粉样变性或伴有 LV 肥大的努南综合征,

[0695] 2. 具有任何妨碍直立运动压力测试的医疗状况,

[0696] 3. 在过去 6 个月内有晕厥史或运动时持续性室性心动过速史,

[0697] 4. 在任何时候有心脏骤停复苏史或在 6 个月内的已知适当植入式心律转复除颤器 (ICD) 放电,

[0698] 5. 具有阵发性、间歇性心房纤维性颤动, 根据研究人员在筛查时对受试者心电图 (ECG) 的评估, 存在心房纤维性颤动,

[0699] 6. 在筛查前至少 4 周具有持续性或永久性心房纤维性颤动未接受抗凝治疗和/或在 6 个月内未充分控制心率,

[0700] 7. 目前正在接受丙吡胺或雷诺嗪治疗,

[0701] 8. Fridericia 校正 QT 间期 (QTcF) $> 480\text{ms}$ 或被认为对受试者安全构成风险的任何

其他ECG异常，

[0702] 9. 对于使用β阻滞剂、维拉帕米或地尔硫卓的受试者，在筛查前<14天进行任何剂量调整，

[0703] 10. 目前正在治疗或计划在研究期间使用β阻滞剂和维拉帕米的组合或β阻滞剂和地尔硫卓的组合治疗，

[0704] 11. 在筛查前6个月内接受过侵入性室间隔减容术(外科心肌切除术或经皮酒精室间隔消融术)，

[0705] 12. 有记录的静息或运动后LVOT或腔内梯度>30mmHg的病史，除非随后通过室间隔减容疗法进行治疗，

[0706] 13. 在过去6个月内有记录的梗阻性冠状动脉疾病(一根或多根心外膜冠状动脉狭窄>70%)或心肌梗死，

[0707] 14. 在筛查时具有已知的中度或重度主动脉瓣狭窄，

[0708] 15. 患有限制运动能力或全身动脉血氧饱和度的肺部疾病，

[0709] 16. 目前正在服用或在筛查前14天内服用过违禁药物，诸如细胞色素P450 (CYP) 2C19抑制剂(例如，奥美拉唑)、强CYP 3A4抑制剂或圣约翰草。

[0710] 研究治疗：

[0711] 使用浓度引导方法评估哪种剂量的马瓦卡坦导致nHCM受试者舒张功能的改善。受试者经由交互式响应系统以1:1:1的比率随机分为3组：2个积极治疗组和1个匹配的安慰剂组。

[0712] 使用5mg QD作为研究的起始剂量。活性治疗组中的所有受试者均以5mg QD开始。评估受试者在第4周随访时采集的血液样本中马瓦卡坦的血浆浓度。使用PK建模基于第4周收集的血浆浓度在第6周随访时指导盲法剂量调整。安慰剂组的受试者接受相同的评估以保持盲态。研究药物以2.5mg、5mg、10mg和15mg的可用强度在马瓦卡坦胶囊中提供。受试者被指示在禁食条件下每天大约在同一时间服用药物，并且用8盎司水服用。

[0713] 200ng/mL的目标马瓦卡坦血浆浓度是第1组受试者的目标。为达到目标浓度，如果受试者的第4周浓度>450ng/mL，则受试者的剂量减少至2.5mg QD；如果第4周浓度为110-450ng/mL，则剂量维持在5mg QD；并且如果第4周浓度<110ng/mL，则剂量增加至10mg QD。

[0714] 第2组受试者的目标马瓦卡坦血浆浓度为500ng/mL。为达到目标浓度，如果受试者的第4周浓度>450ng/mL，则受试者的剂量减少至2.5mg QD；如果第4周浓度为300-450ng/mL，则剂量维持在5mg QD；如果第4周浓度大于或等于175且小于300ng/mL，则剂量增加至10mg QD；并且如果第4周浓度<175ng/mL，则剂量增加至15mg QD。

[0715] 监测受试者的不良事件(AE)，包括高血浆浓度、收缩功能障碍、QT延长和LVEF降低。如果以下任何阈值达到PK 1000或更高、QTcF500或LVEF 45%，则受试者将停止服药。具体而言，高血浆浓度被定义为血浆浓度大于或等于1000ng/mL；QT延长被定义为QTcF大于或等于500ms；并且LVEF减少被定义为LVEF小于或等于45% (包括LVEF的严重不良事件(SAE)小于或等于30%)。

[0716] 还进行了疗效和药效动力学评估。在第4、8、12和16周进行静息经胸超声心动图测量。射血分数(2-D)和LV分数减少与其他在基线量度的超声心动图(包括舒张功能量度)一起进行分析。在受试者进行的标准症状限制运动测试之后，还进行了运动后负荷超声心动

图检查。运动后立即评估瞬时峰值LVOT梯度。还进行了心肺运动测试 (CPET)。在第1天和第16周使用标准化跑步机或直立式自行车测力计进行CPET。鼓励受试者最大程度地执行以达到预期心率。评估摄氧量 (VO₂)、二氧化碳产生量 (VCO₂)、呼气量 (VE)、VE/VO₂、通气效率 (VE/VCO₂)、呼吸交换率、循环功率和任务的代谢当量。

[0717] 在研究期间还进行了药代动力学评估。在第4、8、12和16周收集血液样本以进行马瓦卡坦血浆浓度评估。在第16周时,采集给药前和给药后的PK血液样本。

[0718] 研究终点:

[0719] 主要终点是治疗中出现的不良事件的频率和严重程度。次要终点包括舒张功能的超声心动图量度、NT-proBNP水平、受试者报告的结果以及通过可穿戴加速度计进行的身体活动。

[0720] 探索性终点:

[0721] 1. 峰值VO₂从基线到第16周的变化,

[0722] 2. 收缩功能的超声心动图量度(例如,LVEF)从基线到第16周的变化,

[0723] 3. 舒张功能的超声心动图量度(舒张早期室间隔和外侧二尖瓣环运动的峰值速度[e']、舒张早期二尖瓣口血流峰值速度[E]与e'的比率[E/e']、E与晚期二尖瓣口血流峰值速度的比率[A]的比率[E/A]、肺动脉收缩压、左心房大小)从基线到第16周的变化

[0724] 4. NYHA等级从基线到第16周的变化,

[0725] 5. KCCQ评分从基线到第16周的变化,

[0726] 6. EQ-5D评分从基线到第16周的变化,

[0727] 7. 如通过HCMSQ评分评估的受试者报告的HCM症状严重程度从基线到第16周的变化,

[0728] 8. 通过PGIC和PGIS调查问卷评分评估的症状感知严重程度从基线到第16周的变化,

[0729] 9. 静息时(运动前)和最大运动后的NT-proBNP从基线到第16周的变化,

[0730] 10. 加速度计每日步数从基线到第16周的变化,

[0731] 11. 舒张功能的超声心动图量度(e'、E/e'、E/A、肺动脉收缩压、左心房大小)从第16周到第24周的变化,

[0732] 12. NYHA等级、KCCQ评分、EQ-5D评分、HCMSQ评分以及PGIC和PGIS调查问卷评分从第16周到第24周的变化,

[0733] 13. 静息时的NT-proBNP从第16周到第24周的变化。

[0734] 还研究了复合功能终点并且如下文所述。

[0735] 结果:

[0736] 59名参与者随机化为19/21/19,给予200ng/mL/500ng/mL/安慰剂。基线特征示于表3.1中。40名参与者具有可检测的cTnI水平,其中19名(32%)具有升高的cTnI(>0.03ng/mL或>第99百分位数;13名参与者服用马瓦卡坦,6名参与者服用安慰剂)。对于具有可检测的cTnI的那些,合并马瓦卡坦组中的基线几何平均cTnI水平为0.03ng/mL,安慰剂组中为0.05ng/mL。59名参与者中有25名(42.4%)的基线E/e'_{平均}升高(>14)。

[0737] 表3.1:人口统计和基线特征

[0738]

特征	第 1 组马瓦 卡坦 约 200 ng/mL (n=19)	第 2 组马 瓦卡坦 约 500 ng/mL (n=21)	合并马瓦 卡坦 (n=40)	安慰剂 (n=19)
年龄, 平均岁数(S D)	58.3 (13.7)	50.0 (14.7)	54.0 (14.6)	53.8 (18.2)
女性, n (%)	9 (47.4)	12 (57.1)	21 (52.5)	13 (68.4)
种族, n (%)				
亚裔	1 (5.3)	0	1 (2.5)	0
黑人或非裔美国人	1 (5.3)	1 (4.8)	2 (5.0)	0
白人	17 (89.5)	18 (85.7)	35 (87.5)	17 (89.5)
未知	0	2 (9.5)	2 (5.0)	2 (10.5)
BMI, kg/m ² (SD)	28.8 (4.1)	29.8 (6.1)	29.3 (5.2)	31.0 (4.9)
同意任选的 HCM 基因分型, n (%)	14 (73.7)	14 (66.7)	28 (70.0)	12 (63.2)
致病性或可能致病 性 HCM 基因突变, 40 名中进行基因检 测的 n (%)	7 (50.0)	7 (50.0)	14 (50.0)	8 (66.7)
NT-proBNP (pg/m L)几何平均值 95% CI	889 747, 1575	763 606, 1261	821 790, 1293	914 770, 1558
cTnI (ng/mL) 几何平均值 95% CI	0.024 0, 0.503	0.023 0.016, 0.080	0.023 0, 0.253	0.020 0.013, 0.119
cTnI >0.03 ng/m L, *n (%)	6 (31.6)	7 (33.3)	13 (32.5)	6 (31.6)
NYHA 等级, n (%)				
II 级	15 (78.9)	18 (85.7)	33 (82.5)	13 (68.4)
III 级	4 (21.1)	3 (14.3)	7 (17.5)	6 (31.6)
峰值 VO ₂ (mL/kg/ min), 平均值(SD)	19.5 (5.2)	21.0 (6.6)	20.4 (6.0)	17.9 (5.1)
最大 LV 壁厚度(m m), 平均值(SD)	20.9 (3.0)	20.4 (4.8)	20.6 (4.0)	18.8 (3.5)
LVEF, % (SD)	68.0 (5.2)	69.4 (5.8)	68.7 (5.5)	66.4 (7.7)
外侧 e' (cm/s)平均 值(SD)	8.5 (3.8)	7.7 (2.6)	8.1 (3.2)	7.8 (3.6)
室间隔 e' (cm/s)平 均值(SD)	5.3 (2.0)	4.5 (1.6)	4.9 (1.8)	4.4 (1.7)

[0739]	E/e'平均, 平均值(SD)	13.9 (5.4)	14.2 (7.7)	14.1 (6.6)	18.5 (9.9)
	LVEDV (mL)平均值(SD)	59.5 (14.5)	58.5 (18.6)	58.9 (16.6)	60.5 (21.6)
	LA 容积指数(mL/m ²), 平均值(SD)	40.3 (16.1)	34.5 (8.9)	37.3 (13.0)	40.8 (15.2)
	峰值梯度(mmHg), 平均值(SD)	8.1 (3.3)	9.4 (3.6)	8.8 (3.5)	7.8 (2.5)
	背景 HCM 疗法, n (%)				
	β 阻滞剂	12 (63.2)	13 (61.9)	25 (62.5)	12 (63.2)
	钙通道阻滞剂	5 (26.3)	5 (23.8)	10 (25.0)	3 (15.8)
	两者均不使用	3 (15.8)	3 (14.3)	6 (15.0)	4 (21.1)

[0740] *第99百分位数、BMI、身体质量指数；IQR,四分位距；SD,标准偏差。

[0741] 主要研究目标是证明在nHCM受试者中的安全性和耐受性,该目标已实现。马瓦卡坦组的不良事件(AE)发生率高于安慰剂组。报告的大多数AE和治疗中出现的AE(TEAE)具有轻度或中度的严重程度,并且可逆或自行解决。与接受马瓦卡坦的受试者(10%)相比,安慰剂组(21%)的严重不良事件(SAE)发生频率是其两倍。积极药物组中的五名受试者发生瞬时射血分数降低至低于协议定义的阈值45%。

[0742] LVEF的总体变化如下:[平均变化百分比(SD)]:第1组-2.3%(5.3);第2组-5.6%(9.7);合并马瓦卡坦-4.1%(8.0);安慰剂-2.3%(4.9)。计划在第11-12周进行的超声心动图评估确定40名接受积极治疗的参与者中有5名(12.5%;第1组中2名参与者,第2组中3名参与者)的LVEF降低至≤45%(范围38%-45%),导致按照预先指定的停止规则停止研究药物。5名参与者中有四名(第2组中的3名和第1组中的1名)在第6周经受了协议定义的浓度目标剂量从5mg到10mg的向上调整。第五名参与者(参与者5,第1组)保持在5mg。

[0743] 对于意向治疗群体,积极组和安慰剂组在16周时在生物标志物NT-proBNP的探索性终点方面存在统计学上显著的差异,与安慰剂组相比,两个治疗队列中接受马瓦卡坦的受试者的水平显著降低($p=0.004$)。第16周的NT-proBNP几何平均值在合并马瓦卡坦组中下降了53%(第1组为47%,第2组为58%),安慰剂组下降了1%,几何平均值差值分别为-435pg/mL和-6pg/mL(对于合并马瓦卡坦与安慰剂之间的差值, $P=0.0005$)。参见图8。在第4周至第16周的所有时间点,合并马瓦卡坦组中的NT-proBNP均低于安慰剂。在向两组提供5mg每日剂量时,在第4周注意到NT-proBNP的初始下降。第2组参与者在第8周(第6周调整后)显示出NT-proBNP进一步降低,与剂量依赖性效应一致。这些较低的NT-proBNP水平一直维持到第16周,并在停药后第24周增加到基线值。NT-proBNP是公认的心壁压力生物标志物,升高的NT-proBNP水平与更高的心力衰竭相关死亡或住院风险、向终末期疾病的进展和中风相关。NT-proBNP通过Elecsys ProBNP II免疫测定在Cobas平台上测量。

[0744] 在被认为具有较高发病率和死亡率风险的心肌肌钙蛋白升高的受试者中,与安慰剂相比,观察到接受治疗的受试者在症状、功能、心脏压力生物标志物和舒张顺应性等多个终点上的表明临床有益效果的有意义趋势。

[0745] 此外,在心脏充盈压升高(通过E/e'测量)的受试者亚组中也观察到类似趋势,表明改善是由左心室压力降低驱动的,这与马瓦卡坦的靶向机制一致。

[0746] 除一致的安全特性外,该试验还证明,它能够确定具有舒张功能障碍的受试者可以从马瓦卡坦治疗中获益。在美国有三百万人患有舒张功能障碍疾病,称为HFpEF,历史上一直将他们视为一个群体并以无差别的方式进行治疗。利用来自MAVERICK试验的数据,现在可以对这些受试者进行亚型分级,即患有HCM和未患HCM的受试者,并且以“精确”、高效的方式推进马瓦卡坦的开发。

[0747] 对于肌钙蛋白水平升高的受试者,与安慰剂组相比,观察到组合治疗组(第1组和第2组)的若干参数(参见下表中带星号的参数)具有数值改善,尤其是内侧E/e'比率(静息)、平均E/e'比率(静息)、血清NT-proBNP和峰值VO₂。参见下表3.2。肌钙蛋白水平升高与心肌纤维化的心脏磁共振成像证据有关,心肌纤维化是HCM的明确预后因素。

[0748] 表3.2

终点	升高的肌钙蛋白			其他		
	MYK-461 (N=13) 平均值	安慰剂 (N=6) 平均值	平均值 差值	MYK-461 (N=27) 平均值	安慰剂 (N=13) 平均值	平均值 差值
峰值 VO2 (mL/kg/min)*	1.475	-1.220	2.695	-0.530	1.277	-1.807
NYHA 等级*	-0.462	-0.200	-0.262	-0.417	-0.538	0.122
外侧 E/E'比率, 静息*	-2.258	0.325	-2.583	-0.304	-1.650	1.346
内侧 E/E'比率, 静息*	-3.169	3.875	-7.044	-3.896	-3.900	0.004
平均 E/E'比率, 静息*	-2.754	2.075	-4.829	-2.492	-2.767	0.275
LV 舒张末期容积指数 (mL/m ²), 静息	0.791	0.750	0.042	2.623	-0.709	3.332
[0749] LV 质量指数(g/m ²), 静息*	-6.639	-1.941	-4.698	-3.564	-7.886	4.322
LA 容积指数 (mL/m ²), 静息	0.899	-0.934	1.833	1.631	-0.767	2.398
血清 NT-proBNP (ng/L)*	-950.462	-166.400	-784.062	-280.667	-102.154	-178.513
血清肌钙蛋白 I (ng/mL)	-0.123	-0.040	-0.083	-0.003	0.001	-0.004
总体 KCCQ 总分	6.410	4.514	1.896	2.210	6.705	-4.495
临床 KCCQ 总分*	6.891	-1.875	8.766	1.195	7.159	-5.964
[0750] 平均每日加速度测量单位*	136328	-214019	350347	82413	-210744	293157

[0751] 此外,在基线时心肌肌钙蛋白I(cTnI)升高的亚组中,第16周时13名研究受试者中有11名(84.6%)的cTnI水平与基线相比有所下降,13名研究受试者中有2名(15.4%)保持不变。13名中11名下降的下降百分比在12.5%至75.0%的范围内。接受治疗的个体表现出心肌肌钙蛋白I相对于基线有30%-80%的变化百分比。在第16周停用研究药物后,合并马瓦卡坦组的cTnI水平在第24周增加到基线。参见图9和图10。该治疗与NT-proBNP和cTnI的

显著剂量依赖性降低相关,表明nHCM患者的心肌壁应力和心脏损伤得到改善,并且大致表明具有生理有益效果。cTnI是使用Abbott Stat Architect平台测量的。

[0752] 在意向治疗 (ITT) 群体中, cTnI水平也显著下降。第16周时, 联合马瓦卡坦组的cTnI几何平均值降低了34%, 而安慰剂组增加了4%, 几何平均值差值分别为-0.008ng/mL和+0.001ng/mL (P=0.009)。参见表3.3。在第16周停止研究药物后, 合并马瓦卡坦组的cTnI水平在第24周增加到基线。

[0753] 表3.3: ITT群体中疗效和药效动力学参数的变化

参数, 平均值(SD)	第1组马瓦卡坦 约 200 ng/mL (n=19)	第2组马瓦卡坦 约 500 ng/mL (n=21)	合并马瓦卡坦 (n=40)	安慰剂 (n=19)
LVEF (%)	-2.30 (5.30)	-5.61 (9.65)	-4.09 (8.02)	-2.31 (4.94)
95% CI	-5.03, 0.42	-10.13, -1.09	-6.77, -1.42	-4.85, 0.23
P 值	0.91	0.42	0.45	-
外侧 e' (cm/s)	0.34 (2.57)	1.46 (3.55)	0.94 (3.15)	0.32 (2.37)
95% CI	-0.99, 1.66	-0.20, 3.12	-0.11, 1.99	-0.94, 1.59
P 值	0.66	0.10	0.35	-
室间隔 e' (cm/s)	0.64 (1.63)	1.60 (1.49)	1.17 (1.61)	0.41 (1.20)
95% CI	-0.21, 1.48	0.92, 2.27	0.64, 1.69	-0.23, 1.05
P 值	0.79	0.02	0.14	-

[0755]	E/e' _{外侧} 比率	-0.71 (2.73)	-1.13 (4.85)	-0.94 (3.97)	-1.16 (6.37)
	95% CI	-2.12, 0.69	-3.40, 1.14	-2.26, 0.39	-4.55, 2.24
	P 值	0.81	0.41	0.43	-
	E/e' _{室间隔} 比率	-1.42 (3.56)	-5.45 (10.03)	-3.65 (8.00)	-1.96 (9.11)
	95% CI	-3.25, 0.41	-10.0, -0.88	-6.28, -1.02	-6.81, 2.90
	P 值	0.74	0.25	0.46	-
	E/e' _{平均} 比率	-1.51 (2.44)	-3.45 (6.78)	-2.58 (5.33)	-1.56 (6.449)
	95% CI	-2.77, -0.26	-6.54, -0.36	-4.33, -0.83	-4.993, 1.880
	P 值	0.72	0.28	0.50	-
	LVEDV (mL)	1.15 (10.9)	6.50 (13.5)	4.04 (12.5)	-0.35 (10.4)
	95% CI	-4.45, 6.75	0.19, 12.8	-0.12, 8.2	-5.68, 4.97
	P 值	0.46	0.12	0.22	-
LA 容积 (指数) (mL/m ²)	0.25 (7.23)	2.40 (9.13)	1.39 (8.25)	-0.82 (8.72)	
95% CI	-3.47, 3.97	-2.00, 6.80	-1.40, 4.18	-5.30, 3.67	
P 值	0.85	0.88	0.90	-	
峰值 VO ₂ (mL/kg/ min)	0.36 (3.12)	0.12 (3.76)	0.22 (3.44)	0.58 (2.39)	
95% CI	-1.44, 2.16	-1.75, 1.99	-1.02, 1.46	-0.60, 1.77	
P 值	0.87	0.67	0.93	-	
NYHA 等级	-0.6 (0.7)	-0.3 (0.6)	-0.4 (0.7)	-0.4 (0.6)	
95% CI	-1.0, -0.2	-0.5, -0.3	-0.7, -0.2	-0.8, -0.1	
P 值	0.42	0.51	0.95	-	
NT-proBNP* (%)					
几何平均值	-47.1	-57.9	-53.2	-0.7	
P 值	0.01	0.001	0.0005	-	
cTnI* (%)					
几何平均值	-23.4	-41.0	-34.0	3.8	
P 值	0.09	0.003	0.009	-	
总体 KCCQ 总分	0.35 (8.71)	6.24 (10.73)	3.82 (10.24)	6.02 (17.63)	
95% CI	-4.68, 5.38	1.22, 11.26	0.24, 7.39	-3.38, 15.42	
P 值	0.52	0.48	>0.99	-	
临床 KCCQ 总分	0.11 (7.67)	5.66 (10.01)	3.37 (9.41)	4.34 (16.05)	
95% CI	-4.32, 4.54	0.97, 10.34	0.09, 6.66	-4.22, 12.89	
P 值	0.96	0.40	0.47	-	

[0756] *提供变化百分比。

[0757] 使用ADVIA Centaur XPT免疫测定系统(Siemens)对基线和第16周的库存血清样本进行高敏感性cTnI (hs-cTnI)的事后分析。hs-cTnI的结果证实了马瓦卡坦治疗后cTnI的减少。参见图11A。hs-cTnI的结果也证实了心肌肌钙蛋白水平降低的趋势。参见图11B。还使用ADVIA Centaur XPT免疫测定系统(Siemens)对基线和第16周的库存血清样本进行hs-cTnI测定。

[0758] 在合并马瓦卡坦组中,第4周时NT-proBNP的变化与第16周时cTnI的变化之间存在

统计学上显著的相关性 ($r=0.45, P=0.006$)。参见图12。在安慰剂组中未观察到显著相关性 ($r=-0.31, P=0.212$)。

[0759] 基线cTnI升高的参与者的关键疗效和药效动力学参数相对于基线的变化示于表3.4中。

[0760] 表3.4:基线cTnI升高的亚组中疗效和药效动力学参数相对于基线的变化

参数	合并马瓦卡坦 (n=13) 平均值(SD)	安慰剂 (n=6) 平均值(SD)	马瓦卡坦与安慰剂的差异, 平均值(95% CI)
峰值 VO ₂ (mL/kg/min)	1.47 (3.05)	-1.22 (1.94)	2.70 (-0.48, 5.87)
NYHA 等级	-0.5 (0.8)	-0.2 (0.5)	-0.3 (-1.1, 0.5)
E/e' _{外侧} 比率	-2.3 (5.1)	0.3 (1.1)	-2.6 (-6.0, 0.8)
E/e' _{室间隔} 比率	-3.2 (8.7)	3.9 (4.9)	-7.0 (-16.9, 2.8)
E/e' _{平均} 比率	-2.8 (6.6)	2.1 (3.0)	-4.8 (-12.2, 2.5)
LVEDVi (mL/m ²)	0.79 (7.69)	0.75 (8.43)	0.042 (-8.92, 9.00)
LA 容积指数	0.9 (11.1)	-0.9 (5.7)	1.8 (-9.5, 13.1)
NT-proBNP (ng/L)	-951 (1040)	-166 (496)	-784 (-1826, 258)
cTnI (ng/mL)	-0.12 (0.23)	-0.04 (0.04)	-0.083 (-0.23, 0.063)
总体 KCCQ 总分	6.4 (11.2)	4.5 (11.3)	1.9 (-10.7, 14.5)
临床 KCCQ 总分	6.9 (9.7)	-1.9 (9.1)	8.8 (-1.9, 19.4)

[0761] 升高的cTnI被定义为>0.03ng/mL(>第99百分位数)。

[0762] 进行探索性分析以评估16周的马瓦卡坦治疗对舒张功能回声参数(E/e'、e'速度)和复合功能终点的影响,其被定义为:

[0763] 1) 至少1.5mL/kg/min的pVO₂改善,并且降低1个或多个NYHA等级,或者

[0764] 2) 至少3.0mL/kg/min的pVO₂改善,并且NYHA等级未变差。

[0765] 标准化的基于CPET的pVO₂由核心实验室(Cardio-metabolic Diagnostic Research Institute, Palo Alto, CA)在基线和第16周确定。在ITT群体中,治疗组之间的E/e'或e'速度未发现显著变化。对于基线E/e'升高的参与者,关键疗效和药效动力学参数相对于基线的变化示于表3.5中。

[0766] 表3.5:基线E/e'升高的亚组中疗效和药效动力学参数相对于基线的变化

参数	合并马瓦卡坦 (n=14) 平均值(SD)	安慰剂 (n=11) 平均值(SD)	马瓦卡坦与安慰剂的差异 平均值(95% CI)
峰值 VO ₂ (mL/kg/min)	1.2 (3.5)	-0.7 (1.8)	1.9 (-0.7, 4.4)
NYHA 等级	-0.4 (0.8)	-0.4 (0.7)	0.0 (-0.6, 0.7)
E/e' _{外侧} 比率	-2.8 (4.8)	-2.4 (8.3)	-0.4 (-6.1, 5.3)
E/e' _{室间隔} 比率	-8.7 (11.0)	-3.3 (12.0)	-5.4 (-15.5, 4.8)
E/e' _{平均} 比率	-6.4 (6.7)	-2.9 (8.3)	-3.6 (-10.1, 3.0)
LVEDVi (mL/m ²)	2.8 (7.0)	-1.1 (5.7)	3.9 (-1.7, 9.4)
LA 容积指数	2.8 (6.3)	-0.2 (9.2)	3.0 (-3.7, 9.8)
NT-proBNP (ng/L)	-656 (1103)	-301 (520)	-355 (-1060, 350)
cTnI (ng/mL)	-0.09 (0.23)	-0.02 (0.04)	-0.07 (-0.20, 0.07)
总体 KCCQ 总分	4.7 (8.6)	4.4 (8.8)	0.4 (-7.4, 8.2)
临床 KCCQ 总分	4.6 (8.7)	0.5 (8.1)	4.1 (-3.5, 11.8)

[0769] 在ITT组中,达到复合功能终点的参与者比例未观察到明显差异—第1组,参与者的16%;第2组,参与者的29%;安慰剂组,参与者的22% (p>0.05)。然而,在分析基线时cTnI (>第99百分位数)或E/e'_{平均}平均值(>14)升高的参与者亚组(21名参与者服用马瓦卡坦并且12名参与者服用安慰剂) (“组合亚组”)时,33%的马瓦卡坦治疗参与者达到复合功能终点,而安慰剂治疗的参与者均未达到这一点(P=0.03)。参见图13和表3.6。因此,在对具有更严重疾病表现(由基线升高的E/e'_{平均}和/或基线升高的cTnI反映)的该参与者子集的初步探索性分析中,马瓦卡坦疗法与改善的pVO₂和/或NYHA等级相关。基于表3.4和表3.5中的数据,多个生物标志物以及症状和功能参数似乎存在有利趋势,包括:肌钙蛋白升高亚组:峰值VO₂、NYHA、E/e'_{平均}和KCCQ;以及E/e'_{平均}升高亚组:峰值VO₂、E/e'_{平均}、LVEDV和KCCQ。因此,该亚组可从马瓦卡坦疗法中获益最多。

[0770] 表3.6:组合亚组中的复合功能终点*(即,基线cTnI升高或E/e'_{平均}平均值>14)。

参数	第1组马瓦卡坦 约200 ng/mL (n=9)	第2组马瓦卡坦 约500 ng/mL (n=12)	合并马瓦卡坦 (n=21)	安慰剂 (n=12)
满足终点, 任一类型, n (%)	3 (33.3)	4 (33.3)	7 (33.3)	0
95% CI	7.5, 70.1	9.9, 65.1	14.6, 57.0	0, 26.5
P 值	0.0456	0.0336	0.0287	-
类型 1, n (%)	1 (11.1)	1 (8.3)	2 (9.5)	0
95% CI	0.3, 48.3	0.2, 38.5	1.2, 30.4	0, 26.5
类型 2, n (%)	2 (22.2)	3 (25.0)	5 (23.8)	0
95% CI	2.8, 60.0	5.5, 57.2	8.2, 47.2	-

[0772] *复合功能终点为pVO₂增加≥1.5mL/kg/min和NYHA等级改善≥1;或者pVO₂增加≥3.0mL/kg/min并且NYHA等级未变差

[0773] 在NT-proBNP水平与pVO₂之间观察到负相关,后者是Maverick患者亚组中临床有益效果的标志物(即,升高的肌钙蛋白和/或升高的E/e'_{平均})。参见图14。

[0774] 实施例4. 马瓦卡坦过量给药

[0775] 在体外对分离的成年大鼠心室肌细胞和在体内对麻醉大鼠进行的实验已经证明, 马瓦卡坦的药理作用可以被 β 肾上腺素能激动剂(分别为异丙肾上腺素和多巴酚丁胺)抵消。因此, 在马瓦卡坦临床试验中, 如果受试者因施用马瓦卡坦而经历可能与心输出量减少相关的AE, 则应当考虑施用治疗剂量的 β 肾上腺素能激动剂(例如, 5至10 μ g/kg/min多巴酚丁胺输注)。另外的支持措施, 例如静脉内容量补充和/或使用动脉血管收缩剂(α 肾上腺素能激动剂)可以补充 β 肾上腺素能激动剂的使用。

[0776] 方法: 在一组有意识的Sprague-Dawley大鼠中评估马瓦卡坦诱导的心脏抑郁对正性肌力挑战的反应。在这些动物中, 经由在单剂量施用MAVA(4mg/kg, PO)后3小时给予的多巴酚丁胺(+DOB, 10 μ g/kg/min IV 10min, n=7)或左西孟旦(+LEVO, 0.3 μ mol/kg IV超过30; n=6)挑战评估功能储备。在每天三个不同的时间点记录和比较心脏功能/几何形状: 给药前(即, 基线时)和给药后3小时, 以及在肌力挑战之前和期间; 为了说明左西孟旦诱导的负荷条件变化, 在LEVO治疗的大鼠(+LEVO/F, 0.9% NaCl, 30mL/kg/hr IV)急性前负荷恢复后进行了另外的超声心动图检查。

[0777] 在这些实验中, 使用高频换能器和胸骨旁长轴经胸视图(Vevo2100, VisualSonic)测量左心室缩短分数(FS)(收缩性能指标)以及LV尺寸/容积和心率。FS被定义为收缩末期(LVESd)和舒张末期(LVEDd)之间左心室内部尺寸/直径的舒张末期归一化变化(即, $FS = 100 \cdot [LVEDd - LVESd] / LVEDd$)。假定Teichholz模型($LVV = 7 \cdot [2.4 + LVid]^{-1} \cdot LVid^3$), 得出LV容积。

[0778] 此外, 在具有正常心脏功能的完全清醒的使用仪器的(LVPV组)狗(n=8)中, 经由急性 β -AR挑战(多巴酚丁胺: 2.5和10 μ g/kg/min IV)评估MAVA(1.5mg/kg PO, 经由强饲法)对心脏储备的影响。这些挑战是在正常心脏生理条件下(n=4)和经由选择性 β -AR阻断(+BB, 美托洛尔 0.5 ± 0.1 mg/kg PO tid; n=4)或L型Ca²⁺通道阻断(+CCB, 维拉帕米 5 ± 1 mg/kg PO tid; n=4)诱导的(轻度)伴随心脏抑制下, 在对照和MAVA治疗的动物中在给药之前/之后(+3小时)进行的; 在MAVA治疗之前建立了7天的药理学阻断。在稳态下评估峰值和剂量反应。

[0779] 在这些实验中, 模拟信号以数字方式获取(1000Hz), 并用数据采集/分析系统(IOX; EMKA Technologies)连续记录。心率(HR)、收缩末期压力(ESP)和舒张末期压力(EDP), 以及压力上升/下降的峰值速率(dP/dt_{max}和dP/dt_{min})、收缩指数(CI: dP/dt/P, dP/dt_{max})和心肌松弛的时间常数($\tau_{1/2}$, dP/dt_{min}衰减50%的时间)得自LV压力信号。同时, 根据得自植入的心肌晶体的LV容积信号测量收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)。假定Teichholz模型得出LV容积, 并计算每搏输出量($SV = EDV - ESV$)、射血分数($EF = SV / EDV$)以及心输出量($CO = SV \cdot HR$); 在一部分动物中, SV和CO值从植入的主动脉血流探针(proble)得出的数据得到了验证。在每个实验中, 还使用基于遥测的LV压力和晶体衍生的容积信号, 在心脏前负荷降低的短暂期间(通过植入袖带充气暂时闭塞下腔静脉)评估LV压力-容积关系。前负荷可恢复行程工作的斜率(PRSW; 行程工作对比EDV)和收缩末期压力-容积关系(ESPVR; 收缩末期弹性, E_{es})通过使用线性模型的软件(IOX; EMKA Technologies)得出, 并且用作与负荷无关的正性肌力指标。通过有效动脉弹性($E_a = ESP / SV$)估算心室负荷。此外, 舒张末期功能性左心室硬度(LV-b)被估计为线性舒张末期压力-容积关系(EDPVR)的

斜率,而EDV/EDP比率被用作LV扩张性的指标。

[0780] 多巴酚丁胺(一种合成的 β -AR激动剂)和左西孟旦(一种磷酸二酯酶-3抑制剂)在暴露于超治疗剂量的马瓦卡坦的健康大鼠中成功挽救/恢复了超声心动图得到的收缩功能指标(导致射血分数大约50%的减少)。在清醒的长期使用仪器的狗中也发现类似的观察结果。在狗中,多巴酚丁胺在急性马瓦卡坦治疗前(即,对照条件)和急性马瓦卡坦治疗下触发了相当的每搏输出量/心输出量募集,但会诱发抑郁症;值得注意的是,MAVA减弱了dP/dtmax和CI中的 β -AR升高。此外,在这些动物中,马瓦卡坦不仅允许收缩募集,而且在任何给定的dP/dtmax增益下增强了 β -AR诱导的tau加速(和/或dP/dtmin,数据未示出),这一观察结果与如上所述的心肌扩张性的改善一致。

[0781] 实施例5.MYK-461-019试验:马瓦卡坦(MYK-461)在射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)和心肌肌钙蛋白-I和/或NT-proBNP长期升高的患者中的探索性、开放标签、概念验证研究

[0782] 这项研究将是一项在大约35-40名诊断为(症状性)HFpEF并具有升高的hs-cTnI或NT-proBNP(如纳入/排除标准中所定义)的门诊参与者中施用马瓦卡坦的多中心、探索性、开放标签研究。进入研究的不具有升高的($>$ 第99个百分位数)hs-cTnI的参与者人数将限制为23人。参与者将接受26周的马瓦卡坦疗程,然后是8周的清除期。所有参与者最初每天口服2.5mg。在第14周时,一些参与者的剂量可增加至每天口服5mg,如下文研究治疗部分所定义。

[0783] 研究治疗:

[0784] 本研究中使用的马瓦卡坦剂量为2.5mg和5mg。第14周的剂量调整将基于生物标志物(hs-cTnI和NT-proBNP)和第12周随访时测量的左心室射血分数(LVEF)。

[0785] 对于进入研究的hs-cTnI $>$ 第99百分位数的参与者,如果满足以下条件,则第14周时剂量将增加至5mg:

[0786] 1.hs-cTnI(第12周)相对于所有可用治疗前值(预筛查、筛查和第1天给药前)的平均值未降低至少30%,以及

[0787] 2.静息LVEF(第12周)未降低 $\geq 15\%$ (相对于所有可用筛查和第1天给药前静息LVEF的平均值的降低),以及

[0788] 3.NT-proBNP未比所有可用筛查和第1天给药前静息测量值的平均值增加 $>50\%$

[0789] 如果核心实验室确定由于技术因素无法对第12周的回波进行LVEF的精确定量估计,则可以为此目的使用来自计划外随访(如果在第14周之前执行)的重复回波。如果这不可能,则可以使用第12周TTE的LVEF定性评估。

[0790] 对于进入研究且NT-proBNP升高且hs-cTnI \leq 第99百分位数的参与者,如果满足以下条件,则第14周时剂量将增加至5mg:

[0791] 1.NT-proBNP(第12周)相对于所有可用的治疗前值(预筛查、筛查和第1天给药前)的平均值未降低至少50%或增加至少50%,以及

[0792] 2.静息LVEF(第12周)未降低 $\geq 15\%$ (相对于所有可用筛查和第1天给药前静息LVEF的平均值的降低)

[0793] 在进行测量的所有随访后,还将基于LVEF暂时或永久停止治疗:

[0794] • 如果当地超声医师确定LVEF $\leq 45\%$:在这种情况下,除通知研究人员外,超声医

师还应与至少一名具备超声心动图评估资格的其他专业人员(可以是研究人员)一起审查和重新测量结果。如果结果在当地得到证实(LVEF \leq 45%),则永久停用研究药物。

[0795] • 如果中心超声实验室确定LVEF比基线(所有筛查/给药前值的平均值)降低(相对降低)20%,或者LVEF $<$ 50%但 $>$ 45%,将暂时停用研究药物两周。如果中心核心实验室认为TTE质量不足以精确估计LVEF,则应为此目的尝试获得重复的计划外TTE;然而,如果这不可能,或者如果LVEF仍然无法定量估计,核心TTE实验室应当定性确定LVEF是否可能 $<$ 50%,并将该信息用于给药。

[0796] • 如果当地研究人员被告知在非研究TTE上LVEF $<$ 50%,则应当暂时停用研究药物并获取TTE图像以供核心TTE实验室审查。如果核心TTE实验室确定TTE上的LVEF \leq 45%,则必须永久停用研究药物。如果核心TTE实验室确定LVEF $<$ 50%但 $>$ 45%:则应遵循上面(2)中的程序。

[0797] 如果根据(2)暂时停用研究药物,那么如果重复TTE表明参与者不再符合导致在随后的TTE上暂时停用的标准,则可以在2周后重新开始。无论暂时停药时的剂量如何,重新开始时的剂量均为2.5mg。如果参与者在重新开始研究药物后再次符合暂时停药的标准,则将永久停用研究药物。

[0798] 研究目标:

<p>主要目标</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 评估 26 周疗程的马瓦卡坦对 hs-cTnI 水平的影 响(静息时和运动后) • 评估 26 周疗程的马瓦卡坦对 NT-proBNP 水平 的影响(静息时和运动后) • 评估 26 周疗程的马瓦卡坦在 cTn 和/或 NT-proBNP 长期升高的 HFpEF 个体中的安全性 和耐受性
<p>探索性目标</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 通过 CPET 评估 26 周疗程的马瓦卡坦对峰值 VO₂ 和 VE/VCO₂ 斜率的影响 • 通过 TTE 评估 26 周疗程的马瓦卡坦对舒张功 能的影响(有运动和无运动) • 通过 TTE 评估 26 周疗程的马瓦卡坦对收缩功 能的影响(有运动和无运动) • 评估 26 周疗程的马瓦卡坦对通过加速度计测量 的活动的影响 • 评估 26 周疗程的马瓦卡坦对 NYHA 等级的影 响 • 评估 26 周疗程的马瓦卡坦对 KCCQ 的影响 • 评估 26 周疗程的马瓦卡坦对西雅图心绞痛调查 问卷的影响
<p>药代动力学目 标</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 表征马瓦卡坦在 cTn 和/或 NT-proBNP 长期升高 的 HFpEF 个体中的药代动力学(PK)特征
<p>CMR 子研究 探索性目标 (任选)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 评估 26 周疗程的马瓦卡坦对如通过心脏磁共振 (CMR)成像测量的左心室质量指数的影响 • 评估 26 周疗程的马瓦卡坦对如通过 CMR 测量 的心肌灌注的影响

[0799]

[0800] 研究标准

[0801]

<p>纳入标准:</p>	<p>每名参与者必须满足以下标准才能被纳入本研 究:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 能够理解并遵守研究程序, 了解研究中涉及的 风险, 并在首次研究特定程序之前根据联邦、地
---------------------	--

[0802]

- 方和机构指导原则提供书面知情同意书
2. 筛查时至少年满 50 岁
 3. 筛查时体重大于 45 kg
 4. 符合以下 1 项或多项标准的先前心力衰竭客观证据：
 - 既往因心力衰竭而住院并有肺充血的影像学证据
 - 静息时(≥ 15 mm Hg)或运动时(≥ 25 mm Hg)左心室舒张末期压力或肺毛细血管楔压升高
 - NT-proBNP (> 400 pg/mL)或 BNP (> 200 pg/mL)水平升高。在没有符合该阈值的符合条件的历史 NT-proBNP 或 BNP 水平的情况下，筛查符合纳入标准 5 中的阈值的 NT-proBNP 将满足纳入标准 4。
 - 内侧 E/e'比率 ≥ 15 或左心房扩大的超声心动图证据以及使用袪利尿剂的长期治疗
 5. 具有以下任一项：
 - 筛查 hs-cTnI $>$ 第 99 百分位数。或者
 - 筛查 NT-proBNP > 300 pg/mL (如果不是心房纤维性颤动或心房扑动)或 > 750 pg/mL (如果是心房纤维性颤动或心房扑动)*

*不超过 23 名参与者可以在没有筛查 hs-cTnI $>$ 第 99 百分位数的情况下进入研究
 6. 记录有在筛查随访时如通过超声心动图中心实验室确定的左心室射血分数 $\geq 60\%$ ，并且之前没有 LVEF $\leq 45\%$ 。
 7. 具有通过 2 维成像记录的左心室质量指数升高(女性 > 95 g/m²，男性 > 115 g/m²)。在对数据进行中期审查后，研究协调调查人员和 MyoKardia 达成协议后，如果认为合适，可以提高纳入的 LVMI 阈值。
 8. 如通过超声心动图中心实验室确定的筛查静息经胸超声心动图具有足够的声窗，以使得在整个研究过程中获得高质量经胸超声心动图的可能性很高。
 9. 在筛查时具有纽约心脏病协会(NYHA) II 级或 III 级症状
 10. 筛查时的安全性实验室参数(化学、血液学、

[0803]

	<p>凝血和尿液分析)在正常范围内(根据中心实验室参考范围);但是,如果符合以下所有标准,安全性实验室参数超出正常范围的参与者也可以包括在内:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 超出正常范围的安全性实验室参数被研究人员认为在临床上不重要 • 如果有丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶结果,该值必须<3x 实验室参考范围上限 • 体型调整估计肾小球滤过率$\geq 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ <p>11. 女性参与者不得怀孕或哺乳,如果性活跃,则必须从筛查随访到最后一剂研究药物后 3 个月使用以下高效避孕方法之一。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 与抑制排卵相关的联合(含雌激素和孕激素)激素避孕药,或者与通过口服、植入或注射施用途径抑制排卵相关的仅含孕激素的激素避孕药 • 宫内节育器(IUD) • 宫内激素释放系统(IUS) • 女性手术绝育 6 个月或绝经后 1 年。永久绝育包括子宫切除术、双侧卵巢切除术、双侧输卵管切除术和/或在筛查前至少 6 个月记录的双侧输卵管阻塞。如果女性在停止所有外源性激素治疗后闭经至少 1 年或更长时间,并且促卵泡激素水平处于绝经后范围,则认为女性是绝经后的男性伴侣也必须使用避孕药具(例如屏障、避孕套或输精管切除术)
<p>排除标准</p>	<p>符合以下任何排除标准的参与者不得参与本研究:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 先前参与过马瓦卡坦的临床研究 2. 对马瓦卡坦制剂的任一组分超敏 3. 参与过其中参与者在筛查前 30 天或 5 倍于相应消除半衰期的时间(以较长者为准)内接受了任何研究性药物(或目前正在使用研究性装置)的临床试验 4. 患有导致 HFpEF 和/或心脏肥大的已知浸润性或贮积症,诸如淀粉样变性、法布里病或伴有 LV 肥大的努南综合征,或者本研究的影像学结果被共同牵头的研究人员认为是疑似淀粉样蛋白,或者在筛查时血清游离轻链比率异常,或者血清免

[0804]

- 疫固定结果阳性
5. 具有任何妨碍直立运动压力测试的医疗状况(对于负荷超声心动图)
 6. 在最近6个月内有晕厥史或在过去6个月内有运动时持续性室性心动过速史
 7. 在任何时候有心脏骤停复苏史或在筛查前6个月内的已知适当植入式心律转复除颤器(ICD)放电
 8. 具有阵发性、间歇性心房纤维性颤动, 根据研究人员在筛查时对参与者心电图(ECG)的评估, 存在心房纤维性颤动,
 9. 在筛查前至少4周具有持续性或永久性心房纤维性颤动未接受抗凝治疗和/或在筛查前6个月内未充分控制心率(注意: 患有持续性或永久性心房纤维性颤动的患者进行抗凝治疗和充分心率控制是允许的)
 10. 对于使用 β 阻滞剂、维拉帕米或地尔硫卓的参与者, 在筛查前<14天进行任何剂量调整
 11. 目前正在或计划在研究期间使用 β 阻滞剂和维拉帕米的组合或 β 阻滞剂和地尔硫卓的组治疗
 12. Fridericia 校正 QT 间期(QTcF)>500ms 或被研究人员认为对参与者安全构成风险的任何其他 ECG 异常(例如, II 型二度房室传导阻滞)
 13. 具有已知的非血管化冠状动脉疾病
 14. 在筛查时具有已知的中度或重度(根据研究人员的判断)主动脉瓣狭窄
 15. 具有任何急性或严重的合并症(例如, 严重感染或血液、肾脏、代谢、胃肠道或内分泌功能障碍), 根据研究人员的判断, 其可能导致提前终止研究参与或干扰对研究中的疗效和安全性评估的测量或解释
 16. 患有严重慢性梗阻性肺病(COPD)或其他严重肺部疾病, 需要在家吸氧、长期雾化治疗、长期口服类固醇治疗或在 12 个月内因肺功能失代偿住院
 17. 血红蛋白<10 g/dL
 18. 身体质量指数 $\geq 45 \text{ kg/m}^2$

[0805]		<p>19. 在筛查人免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒或乙型肝炎病毒感染时血清学测试呈阳性</p> <p>20. 筛查或随机化时的活动性急性呼吸道感染</p> <p>21. 筛查前 10 年内有临床意义的恶性疾病史:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 已成功治疗非转移性皮肤鳞状细胞癌或基底细胞癌或已充分治疗原位宫颈癌的参与者可以纳入研究 <p>22. 研究人员或医疗监督员认为将对患者安全性构成风险或干扰研究评价、程序或完成的任何其他临床显著的病症、疾患或疾病(上述情况除外)的病史或证据</p> <p>23. 目前正在服用或在筛查前 14 天内服用过违禁药物, 诸如细胞色素 P450 (CYP) 2C19 抑制剂(例如, 奥美拉唑、埃索美拉唑)、强 CYP 3A4 抑制剂或圣约翰草</p> <p>24. 先前用心脏毒性药剂治疗, 诸如多柔比星或类似物</p> <p>25. 无法遵守研究要求, 包括要求到临床场所随访的次数</p> <p>26. 由 MyoKardia、研究人员或其员工或家属雇用的人员或其亲属</p>
另外的 CMR 子研究纳入标准	1. 同意参与 MRI 子研究	
另外的 CMR 子研究排除标准	1. 基于当地临床方案, 有任何 MRI 禁忌症(包括钆造影剂禁忌症)	

[0806] 研究终点:

[0807]	<p>主要终点</p>	<ul style="list-style-type: none"> • hs-cTnI 从基线到第 26 周的变化 • NT-proBNP 从基线到第 26 周的变化
	<p>探索性终点</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 峰值 VO₂ 从基线到第 26 周的变化 • VE/VCO₂ 斜率从基线到第 26 周的变化 • 静息舒张功能的 TTE 量度(e', E/e', E/A、肺动脉收缩压、左心房大小)从基线到第 26 周的变化 • 运动负荷回波舒张功能的 TTE 量度从基线到第

[0808]	<p>26 周的变化</p> <ul style="list-style-type: none"> • 收缩功能的 TTE 量度(例如, LVEF)从基线到第 26 周的变化 • 运动负荷回波收缩功能的 TTE 量度从基线到第 26 周的变化 • 如通过加速度计测量的平均每日活动单位从基线到第 26 周的变化 • NYHA 等级从基线到第 26 周的变化 • KCCQ 评分从基线到第 26 周的变化 • 西雅图心绞痛调查问卷评分从基线到第 26 周的变化
	<p>探索性终点—CMR 子研究</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMR 左心室质量指数从基线到第 26 周的变化 • CMR 最大左心室壁厚度从基线到第 26 周的变化 • CMR 灌注从基线到第 26 周的变化
	<p>安全性终点</p> <ul style="list-style-type: none"> • 治疗中出现的不良事件、特别关注不良事件(由于 LVEF 降低而永久或暂时停止治疗)和严重不良事件; 实验室异常; 生命体征; 和心律异常的频率和严重程度
	<p>药代动力学终点</p> <ul style="list-style-type: none"> • 马瓦卡坦血浆浓度随时间的变化

[0809] 实施例6.VALOR试验:一项评估马瓦卡坦在患有症状性梗阻性肥厚型心肌病且有资格接受室间隔减容疗法的成人中的疗效的随机、双盲、安慰剂对照研究

[0810] 这是一项3期研究,旨在评估马瓦卡坦治疗对减少患有症状性梗阻性肥厚型心肌病(oHCM[也称为HOCM])的受试者进行室间隔减容疗法(SRT)手术次数的影响,所述受试者基于美国心脏病学会基金会(ACCF)/美国心脏协会(AHA)和/或欧洲心脏病学会(ESC)指导原则(即,指导原则)有资格接受SRT。该研究的数据将补充关于症状性oHCM受试者中马瓦卡坦的已完成的MYK-461-004(PIONEER-HCM)研究和正在进行的MYK-461-005(EXPLORER-HCM)研究的结果,并且可能将马瓦卡坦的有益效果扩大到具有最大药物疗法难以治疗的严重症状的oHCM患者群体。

[0811] 研究目标和终点:

[0812] 本研究的主要、次要、探索性和药代动力学(PK)目标和终点如下:

[0813]

目标	终点
主要	
评估马瓦卡坦减少被转诊接受 SRT 的符合指导原则资格的 oHCM 受试者对 SRT 的需求的能力。	主要终点将是以下各项的综合: 1) 决定在第 16 周前或第 16 周时进行 SRT, 以及 2) 在第 16 周时符合 SRT 指导原则资格(但被受试者拒绝)。
次要	
评估马瓦卡坦在减少 SRT 手术次数方面的效果的持久性。	对于马瓦卡坦组中的受试者, 终点将是第 32 周与第 16 周相比的结果的综合: 1) 决定在第 32 周前或第 32 周时进行 SRT, 以及 2) 在第 32 周时符合 SRT 指导原则资格(但被受试者拒绝)。
评估马瓦卡坦对受试者症状的影响。	与安慰剂组相比, 马瓦卡坦组在以下方面从基线到第 16 周的变化: 纽约心脏病协会(NYHA)功能等级 堪萨斯城心肌病调查问卷 23 项版本(KCCQ-23)。
评估马瓦卡坦对心脏生物标志物的影响	与安慰剂组相比, 马瓦卡坦组的 N 末端 b 型利钠肽原(NT-proBNP)和心肌肌钙蛋白从基线到第 16 周的变化。
评估马瓦卡坦对血液动力学参数的影响	与安慰剂组相比, 马瓦卡坦组的左心室流出道(LVOT)梯度从基线到第 16 周的变化。
探索性	
评估马瓦卡坦减少在研究的前 16 周内被随机化为接受安慰剂的受试者对 SRT 的需求的能力。	对于安慰剂转积极组中的受试者, 终点将是第 32 周与第 16 周相比在以下方面的结果的综合: 1) 决定在第 32 周前或第 32 周时进行 SRT, 以及 2) 在第 32 周时符合 SRT 指导原则资格, 但被受试者拒绝。
评估马瓦卡坦减轻症状和血液动力学梯度的能力。	将针对以下各项进行 NYHA 功能等级、KCCQ-23 和 LVOT 梯度的分析: 在马瓦卡坦组中, 与从基线到第 32 周的变化相比, 从基线到第 16 周的变化; 与

	安慰剂转积极组相比，马瓦卡坦组从基线到第 32 周的变化。
评估马瓦卡坦降低血液动力学参数和心脏生物标志物以及改善受试者活动水平和生活质量的能力。	将针对以下各项进行左心室射血分数 (LVEF)、左心室(LV)充盈压、左心房大小、心脏生物标志物、加速度计和 EuroQol 5 维度 5 级调查问卷的分析： 与安慰剂组相比，马瓦卡坦组从基线到第 16 周的变化； 在马瓦卡坦组中，与从基线到第 32 周的变化相比，从基线到第 16 周的变化； 与安慰剂转积极组相比，马瓦卡坦组从基线到第 32 周的变化。
评估马瓦卡坦对心脏药物类型和剂量的影响。	HCM 护理标准心脏药物从基线到第 16 周、第 16 周到第 32 周以及第 32 周到第 128 周的变化。
安全性	
评估马瓦卡坦在研究期间的安全性。	通过经胸超声心动图(TTE)确定的剂量调整后 LVEF<50%的发生率 治疗中出现的不良事件(TEAE)、治疗中出现的严重不良事件(SAE)和实验室异常(包括 NT-proBNP 趋势)的发生率和严重程度； 与服用安慰剂的受试者和经受 SRT 的受试者相比，服用马瓦卡坦的受试者的 SAE 发生率； 主要不良心脏事件(MACE；死亡、中风、急性心肌梗死)的发生率； 住院率(由于心血管[CV]和非 CV 事件)； 心力衰竭(HF)事件的发生率,(包括因 HF 和 HF 治疗升级的住院和紧急急诊室/门诊随访)； 心房纤维性颤动/扑动的发生率(筛查新发现和复发)； 植入式心律转复除颤器(ICD)疗法和心脏骤停复苏的发生率 室性心动过速(包括室性心动过速、心室纤维性颤动和尖端扭转型室速)的发生率；

[0814]

[0815]	特别关注不良事件(AESI; 症状性用药过量、妊娠、LVEF \leq 30%)的发生率。
药代动力学	
评估马瓦卡坦的血浆浓度	从治疗样本收集中汇总马瓦卡坦血浆浓度

[0816] 整体设计：

[0817] 这是一项3期、随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究，受试者为 \geq 18岁的患有oHCM的男性或女性，他们符合ACCF/AHA和/或ESC的SRT指导原则标准（例如，LVOT梯度 \geq 50mmHg和NYHA III-IV类）并已转诊进行侵入性手术。完成筛查评估后，符合资格的受试者将以1:1随机分配到马瓦卡坦组或安慰剂治疗组。将根据推荐的SRT手术类型（心肌切除术或酒精室间隔消融术[ASA]）和NYHA功能等级对随机化进行分层。

[0818] 研究持续时间将长达138周，包括2周的筛查期（第-2周）、128周的治疗和8周的治疗后随访（第136周）。

[0819] 将有如下3个给药期：

[0820] • 安慰剂控制给药期（第1天至第16周）：受试者将接受双盲马瓦卡坦或安慰剂，每天一次，持续16周。

[0821] • 积极控制给药期（第16周至第32周）：所有受试者每天接受一次马瓦卡坦，持续16周。剂量将被盲化。

[0822] • 长期延长(LTE)给药期（第32周至第128周）：所有受试者将每天接受一次马瓦卡坦，持续96周。剂量将保持盲态，除非赞助方选择在主要分析完成后揭盲。

[0823] 研究程序和治疗：

[0824] • 研究随访将在筛查时、第1天、每4周至第32周进行，此后每12周进行一次，直到第128周(EOT)和第136周(研究结束)。随访必须在第1天和第8、16、24和32周在研究中心进行，此后每12周一次，直到第128周和第136周。对于选择的场所，研究随访可能会在第4、12、20和28周在受试者家中与赞助方签约的合格家庭保健专业人员一起进行。任何时候提前停用研究药物(SRT除外)的受试者将在停用研究药物后14天内参加治疗停药随访，此后每24周接受一次随访，直到第128周。

[0825] • 在第1天,符合资格的受试者将经由交互式响应系统 (IXRS) 以双盲方式随机分配到马瓦卡坦组或安慰剂组。将根据推荐的SRT手术类型 (心肌切除术或ASA) 和NYHA功能等级对随机化进行分层。受试者将开始每天一次口服马瓦卡坦5mg或匹配的安慰剂,持续16周,随后评估剂量调整。

[0826] • 在第16、32、80和128周时,将重新评估受试者的SRT资格。研究人员将确认受试者仍在接受最大药物治疗,确定NYHA等级,并将信息输入电子病例报告表 (eCRF)。应当尽一切努力让在筛查时评估NYHA的同一研究人员也在第16、32、80和128周评估NYHA。独立地,并且对研究人员不知情,将执行TTE以评估静息时、激发时和运动后的LVOT梯度。在第16周和第32周时,核心超声心动图实验室将读取TTE,核心实验室将向研究中心报告分类LVOT梯度结果 ($<50\text{mmHg}$ 或 $\geq 50\text{mmHg}$)。在第80周和第128周时,将通过现场读取的超声心动图确定LVOT $<50\text{mmHg}$ 或 $\geq 50\text{mmHg}$ 。在NYHA结果被输入eCRF之前,研究人员应对LVOT梯度结果不知情。研究人员将审查药物治疗、NYHA功能等级和LVOT的结果,他们将确定受试者是否符合ACC/AHA和/或ESC的SRT资格标准 (是或否)。研究人员将与受试者讨论该建议。如果建议继续进行SRT,则受试者可以计划在推荐的HCM中心在推荐的研究药物清除期 ≥ 6 周后进行SRT,或者受试者可以拒绝建议并继续使用研究药物。

[0827] • 在第16周评估后,马瓦卡坦治疗组中选择继续治疗 (即,决定不进行SRT) 的受试者将继续每天一次以他们在第16周时接受的剂量再服用马瓦卡坦16周;安慰剂组中选择继续治疗 (即,决定不进行SRT) 的受试者将开始每天一次服用马瓦卡坦5mg,持续16周,随后评估剂量调整 (安慰剂转积极组)。在积极控制给药期间,马瓦卡坦剂量将保持盲态。

[0828] • 在第32周评估后,所有选择继续治疗 (即,决定不进行SRT) 的受试者 (马瓦卡坦组和安慰剂转积极组) 将继续每天以他们在第32周时接受的剂量再服用马瓦卡坦96周,直到第128周 (EOT)。在LTE给药期间,马瓦卡坦剂量将保持盲态,除非赞助方选择在主要分析完成后揭盲。将在第80周和第128周重新评估受试者的SRT资格。

[0829] • 在研究期间,可基于在核心超声心动图实验室读取的TTE的LVEF和LVOT并根据剂量调整指导原则调整剂量。在整个研究过程中,所有剂量调整都将经由IXRS以盲法进行。

[0830] • 在安慰剂控制给药期间 (第1天至第16周),所有受试者将在第4周评估可能的向下调整,并在第8周和第12周评估向上调整。尽管将评估安慰剂组中的受试者的剂量调整,但他们将继续服用安慰剂。

[0831] • 在积极控制给药期间 (第16周至第32周),在第16周开始服用马瓦卡坦的安慰剂转积极组中的受试者将在第20周评估可能的向下调整,并在第24周和第28周评估向上调整。

[0832] • 在LTE给药期间 (第32周至第128周),如果Valsalva动作的现场读取LVOT梯度 $\geq 30\text{mmHg}$ 且LVEF $\geq 50\%$,则可以在第32周后的任何计划随访时向上调整马瓦卡坦剂量。LTE给药期间的所有剂量增加都必须在实施前得到医疗监督员的批准。在LTE期间增加马瓦卡坦剂量的受试者将在剂量增加4周后参加计划外的研究随访,然后恢复定期研究随访计划。

[0833] • 为安全起见,可以随时向下调整剂量。在整个研究过程中将监测安全性。

[0834] • 表6.0提供了研究的剂量调整指导原则

[0835] 表6.0剂量调整指导原则

	LVEF \geq 50%					
	马瓦卡坦组 第 1 天至第 16 周			安慰剂转积极组 第 16 周至第 32 周		
	研究周			研究周		
	4	8	12	20	24	28
[0836] Valsalva LVOT \geq 30 mmHg	保持 5 mg	增加剂量 (2.5 mg 至 5 mg、 或 5 mg 至 10 mg)	增加剂量 (2.5 mg 至 5 mg、5 mg 至 10 mg 或 10 mg 至 15 mg)	保持 5 mg	增加剂量 (2.5 mg 至 5 mg、 或 5 mg 至 10 mg)	增加剂量 (2.5 mg 至 5 mg、5 mg 至 10 mg 或 10 mg 至 15 mg)
Valsalva LVOT $<$ 30 mmHg	减少 剂量 (5 mg 至 2.5 mg)	剂量保持 不变	剂量保持 不变	减少 剂量 (5 mg 至 2.5 mg)	剂量保持 不变	剂量保持 不变
LVOT 不 适用	LVEF $<$ 50% 如果在任何时候 LVEF $<$ 50%，停用马瓦卡坦 2-4 周，直到随访。 如果在随访时，LVEF \geq 50%，则以 1 步减量恢复(15 mg 至 10 mg、 10 mg 至 5 mg 或 5 mg 至 2.5 mg，2.5 mg 至 2.5 mg 的再试验) 如果 LVEF 再次降至 $<$ 50%，则将永久停用马瓦卡坦 如果在任何时候 LVEF \leq 30%，则永久停用马瓦卡坦。					

[0837] 研究方案：

[0838] 研究方案示于图15中。

[0839] 研究方案注意事项：

[0840] a在安慰剂控制给药期间(第1天至第16周)，通过超声心动图核心实验室独立评估TTE并根据剂量调整指导原则，受试者将在第4周评估可能的向下调整，并在第8周和第12周评估向上调整。为安全起见，可以随时向下调整剂量。

[0841] b在第16周开始服用马瓦卡坦的安慰剂转积极组中的受试者将在第20周评估可能的向下调整，并在第24周和第28周评估向上调整。为安全起见，可以随时向下调整剂量。

[0842] c在长期延长(LTE)给药期间(第32至128周)，如果Valsalva动作的现场读取LVOT梯度 \geq 30mmHg且LVEF \geq 50%，则可以在第32周后的任何计划随访时向上调整马瓦卡坦剂量。LTE给药期间的所有剂量增加都必须在实施前得到MyoKardia医疗监督员的批准。在LTE期间增加马瓦卡坦剂量的受试者将在剂量增加4周后参加计划外的研究随访，然后恢复定期研究随访计划。为安全起见，可以随时向下调整剂量。

[0843] d在研究期间的任何时间，受试者可以在推荐的研究药物清除期 \geq 6周后退出研究药物并在认可的HCM中心继续进行SRT。停用研究药物并经受SRT的受试者将在14天内经受EOT评估，并且将在研究中心进行电话随访，以在治疗停止后每8周(或SRT之前，以较早者为准)评估一次不良事件。从SRT日期到第128周，每24周跟踪一次受试者。

[0844] 研究药物方案：

[0845] 在第1天，受试者将开始盲法给药马瓦卡坦或匹配的安慰剂，每天一次，持续16周

(安慰剂控制期)。在第16周的研究评估之后,马瓦卡坦组的受试者将继续服用马瓦卡坦,安慰剂组的受试者将开始服用马瓦卡坦,从第16周到第32周(积极控制期)每天一次。在积极控制期间,马瓦卡坦剂量将被盲化。从第16周开始并且在整个研究的剩余部分,安慰剂组将被称为安慰剂转积极组。在第32周评估之后,所有受试者将继续每天一次服用马瓦卡坦,直到第128周(LTE期)。在LTE期间,马瓦卡坦剂量将保持盲态,除非赞助方选择在主要分析完成后揭盲。

[0846] 评估标准:

[0847] 疗效:主要终点将是以下各项的综合:1) 决定在第16周前或第16周时进行SRT的受试者人数,以及2) 在第16周时符合SRT指导原则资格但在马瓦卡坦组中与安慰剂组相比下降的受试者人数。

[0848] 安全性:安全性评估包括AE和合并用药的监测、安全性实验室评估、身体检查、生命体征测量、TTE、心脏/活动监测和ECG。

[0849] SRT评估:

[0850] 在筛查时,研究人员将基于ACCF/AHA和/或ESC指导原则确认受试者的NYHA功能等级和SRT资格。在研究期间的任何时间,受试者可以在推荐的研究药物清除期 ≥ 6 周后退出研究药物并在认可的HCM中心继续进行SRT。停用研究药物并经受SRT的受试者将在14天内经受(EOT)评估,并且将在研究中心进行电话随访,以在治疗停止后每8周(或SRT之前,以较早者为准)评估一次不良事件(AE)。从SRT日期到第128周,每24周跟踪一次受试者。

[0851] 在第16、32、80和128周时,将通过最大药物治疗、NYHA功能等级和TTE重新评估受试者的SRT资格。应当尽一切努力让在筛查时评估NYHA的同一研究人员也在第16、32、80和128周评估NYHA。在第16周和第32周时,研究人员做出NYHA确定后,核心超声心动图实验室将向现场揭示LVOT < 50 mmHg或 ≥ 50 mmHg。研究人员将针对SRT提出基于指导原则的建议(是或否)。受试者将被要求在48小时内决定是接受SRT的建议还是继续研究治疗。在第80周和第128周时,将通过现场读取的超声心动图确定LVOT < 50 mmHg或 ≥ 50 mmHg。

[0852] 在50名受试者完成第16周的研究随访后将进行中期分析,以评估疗效结果。

[0853] 纳入标准:

[0854] (A) 能够理解并遵守研究程序,了解研究中涉及的风险,并在开始任何研究特定程序之前根据联邦、地方和机构指导原则提供书面知情同意书。

[0855] (B) 筛查时至少年满18岁。

[0856] (C) 筛查时体重 > 45 kg。

[0857] (D) 足够的声窗以实现准确的TTE(参阅中心超声心动图实验室的操作手册)。

[0858] (E) 根据当前ACCF/AHA2011和/或ESC 2014指导原则被诊断患有oHCM(最大室间隔厚度 ≥ 15 mm或 ≥ 13 mm且具有HCM家族史)并符合如下对侵入性疗法的建议:

[0859] a. 临床标准:尽管使用最大耐受药物治疗,但仍严重呼吸困难或胸痛(NYHA III级或IV级)或II级伴有劳累症状,诸如劳累诱发的晕厥或近乎晕厥,

[0860] b. 血液动力学标准:静息时或激发时(即,Valsalva或运动)与室间隔肥大相关的动态LVOT梯度 ≥ 50 mmHg(由核心超声心动图实验室读取),以及

[0861] c. 解剖学标准:根据个体操作者的判断,目标前间隔厚度足以安全有效地执行手术。

- [0862] (F) 在过去12个月内被转诊或正在积极考虑进行SRT手术并愿意进行SRT手术。
- [0863] (G) 被转诊或考虑接受ASA的受试者必须具有足够的冠状动脉解剖结构,以便操作者执行该手术。
- [0864] (H) 在筛查时记录的静息氧饱和度 $\geq 90\%$ 。
- [0865] (I) 根据核心超声心动图实验室读数,在筛查时记录的LVEF $\geq 60\%$ 。
- [0866] (J) 未怀孕或哺乳的女性受试者。
- [0867] 排除标准:
- [0868] 1. 先前参加过马瓦卡坦的临床研究(之前的马瓦卡坦研究筛查失败的个人可以参与)。
- [0869] 2. 对马瓦卡坦制剂的任一组分超敏。
- [0870] 3. 参与过其中受试者在筛查前30天或至少5倍于相应消除半衰期的时间(以较长者为准)内接受了任何研究性药物(或目前正在使用研究性装置)的临床试验。
- [0871] 4. 已知的浸润性或贮积症导致类似于oHCM的心脏肥大,诸如法布里病、淀粉样变性或伴有LV肥大的努南综合征。
- [0872] 5. 在研究的前32周内计划进行侵入性手术。
- [0873] 6. 需要修复的乳头肌或二尖瓣或计划的任何其他心内手术(但是,如果在SRT手术过程中发现需要修复二尖瓣,将继续对受试者进行跟踪研究)。
- [0874] 7. 对于使用 β 阻滞剂、钙通道阻滞剂或丙吡胺的个体,在筛查前 < 14 天对这些药物进行任何剂量调整,或在研究的前16周内进行预期的方案改变。
- [0875] 8. 任何妨碍直立运动压力测试的医疗状况。
- [0876] 9. 阵发性、间歇性心房纤维性颤动,根据研究人员对受试者心电图(ECG)的评估,在筛查时存在心房纤维性颤动。
- [0877] 10. 持续性或永久性心房纤维性颤动且受试者在筛查前 ≥ 4 周末接受抗凝治疗和/或筛查前 ≤ 6 个月未充分控制心率。
- [0878] 11. 先前接受过侵入性室间隔减容术(外科心肌切除术或经皮ASA)治疗。
- [0879] 12. 在研究的前32周内计划植入式ICD放置或脉冲发生器更换。
- [0880] 13. 如果受试者具有左束支传导阻滞,当QRS间期 $< 120\text{ms}$ 时,经Fridericia校正的QT间期(QTcF) $> 500\text{ms}$,或者当QRS $\geq 120\text{ms}$ 时,QTcF $> 520\text{ms}$ 。
- [0881] 14. 急性或严重的合并症(例如,严重感染或血液、肾脏、代谢、胃肠道或内分泌功能障碍),根据研究人员的判断,其可能导致提前终止研究参与或干扰对研究中的疗效和安全性评估的测量或解释
- [0882] 1. 限制运动能力或全身动脉血氧饱和度的肺部疾病,
- [0883] 2. 筛查前10年内有恶性疾病史:
- [0884] 1. 已成功治疗非转移性皮肤鳞状细胞癌或基底细胞癌或已充分治疗宫颈原位癌或乳腺导管原位癌的受试者可以纳入研究
- [0885] 2. 筛查前10年以上未患癌症的患有其他恶性肿瘤的受试者可以纳入研究
- [0886] 15. 研究人员认为将对受试者安全性构成风险或干扰研究评价、程序或完成的任何其他临床显著的病症、疾患或疾病的病史或证据。
- [0887] 16. 筛查时由中心实验室评估的安全性实验室参数(化学、血液学、凝血和尿液分

析)超出正常范围(根据中心实验室参考范围);但是,如果符合以下所有标准,安全性实验室参数超出正常范围的受试者也可以包括在内:

- [0888] a.超出正常范围的安全性实验室参数被研究人员认为在临床上不重要
- [0889] b.如果有丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶结果,该值必须 $<3 \times$ 实验室参考范围上限
- [0890] c.体型调整估计肾小球滤过率 $\geq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 。
- [0891] 17.在筛查人免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒或乙型肝炎病毒感染时血清学测试呈阳性,但乙型肝炎s抗体阳性除外,这是免疫力的标志物。
- [0892] 18.先前用心脏毒性药剂治疗,诸如多柔比星或类似物。
- [0893] 19.无法遵守研究要求,包括要求到研究中心随访的次数。
- [0894] 研究评估方案
- [0895] 表6.1研究评估的方案(筛查至第32周)

	筛 查 天 数 -14 至-1	安慰剂控制给药 第 1 天至第 16 周				积极控制给药 第 16 周至第 32 周				
		第 1 天	第 4 周 (+7 天)	第 8 周 (+7 天)	第 12 周 (+7 天)	第 16 周 (+7 天)	第 20 周 (+7 天)	第 24 周 (+7 天)	第 28 周 (+7 天)	第 32 周 (+7 天)
[0896] 评估 ^{a,b}										
知情同意书	X									

[0897]

内科、外科和 HCM 病史	X									
随机化		X								
生命体征 ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X					X				X
NYHA 功能等级 ^d	X					X				X
AE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体检查 ^e	X			X		X		X		X
KCCQ, EQ-5D-5L ^f	X					X				X
静息和 Valsalva TTE	X		X	X	X	X	X	X	X	X
运动后负荷 TTE ^g	X					X				X
单 12 导联 ECG ^h	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Holter 监测应用 ⁱ	X				X				X	
提供加速度计 ^j	X				X				X	
ICD 下载	X ^k					X				X
PK 样本			X	X	X	X	X	X	X	X
肝炎/HIV 小组	X									
任选的 HCM 基因分型 ^l	X									
任选的 药物遗传学 ^m	X									
血液化学和凝血	X			X		X		X		X
血液学	X					X				X

[0898]	心脏生物标志物 ⁿ	X			X		X		X		X
	探索性生物标志物	X			X		X				X
	血清妊娠试验或FSH ^o	X									
	尿液分析	X					X				X
	尿妊娠试验(β -hCG) ^p		X	X	X	X	X	X	X	X	X
	研究药物发放 ^q		X	X	X	X	X	X	X	X	X
	每日一次研究药物		X	X	X	X	X	X	X	X	X
	基于TTE的剂量调整			X	X	X		X	X	X	
	SRT评估 ^r	X					X				X
	研究药物依从性			X	X	X	X	X	X	X	X

[0899] AE=不良事件; β -hCG= β 人绒毛膜促性腺激素;ECG=心电图;EQ-5D-5L=EuroQol 5维度5级调查问卷;FSH=促卵泡激素;FU=随访;HCM=肥厚型心肌病;HIV=人免疫缺陷病毒;ICD=植入式心律转复除颤器;KCCQ-23=堪萨斯城心肌病调查问卷(23项版本);NYHA=纽约心脏病协会;PK=药代动力学;SRT=室间隔减容疗法;TTE=经胸超声心动图

[0900] ^a从第4周开始,每次研究随访都有+7天的窗口期。无论研究随访在窗口期内的哪一天进行,下一次随访都应遵守基于第1天随访日期的随访方案。研究随访可能会持续多天。

[0901] ^b在研究随访日,研究药物的给药应延迟到研究评估完成并且研究人员指示受试者服用每日剂量之后。

[0902] ^c将在筛查时、第1天、第16周和第32周随访时获取生命体征,包括体温、心率(HR)、呼吸频率(RR)和血压(BP)。在所有其他随访时,生命体征将仅包括HR、RR和BP。

[0903] ^d应当尽一切努力让同一研究人员在筛查时、第16周和第32周评估NYHA功能等级。

[0904] ^e在筛查时,将进行全面的身体检查,包括神经学检查(大运动和深腱反射)、身高和体重,以及以下评估:一般外观、皮肤、头颈、口腔、淋巴结、甲状腺、腹部、肌肉骨骼、心血管、神经和呼吸系统。在所有其他现场随访中,将进行简短的心肺体检。

[0905] ^f在收集KCCQ-23和EQ-5D-5L评估的研究随访时,这些评估应当在任何其他程序之

前完成。

[0906] ^g在筛查时、第16周和第32周进行运动后负荷TTE之前,受试者应禁食 ≥ 4 小时。

[0907] ^h将在给药前和筛查时静息10分钟后以及第4周至第32周的所有研究随访后进行单12导联ECG。每次完成ECG时,将获得10秒的纸质ECG并将其保存在受试者的源文档中。

[0908] ⁱ Holter监测器将在筛查时、第12周和第28周随访时应用,并分别在第1天、第16周和第32周随访时取回。如果受试者对用于Holter监测器的粘合剂有不良反应,则可以免除监测要求。

[0909] ^j腕戴式加速度计将在筛查时、第12周和第28周随访时应用,并分别在第1天、第16周和第32周随访时取回。

[0910] ^k ICD下载可在筛查时或第1天给药前进行。

[0911] ^l HCM基因分型需要单独的、任意的同意书。如果受试者已经针对HCM进行了基因分型,他们可能会同意提供其结果,这些结果将记录在电子病例报告表中。

[0912] ^m采集血液样本进行可能的药物遗传学分析需要一份单独的、任意的同意书。

[0913] ⁿ将在筛查时、第16周和第32周的运动后负荷TTE之前收集用于NT-proBNP和心肌钙蛋白的血液样本。

[0914] ^o筛查时的FSH测试用于绝经后女性受试者,以确认绝经后状态。

[0915] ^p仅对具有生育潜力的女性进行妊娠评估。如果任何时候出现阳性结果,则应进行血清妊娠试验。

[0916] ^q研究药物发放可能在TTE剂量调整评估后最多7天进行。

[0917] ^r如果研究中心将心肺运动测试(CPET)用作SRT评估的护理标准,则SRT评估可包括CPET,但这不是必需的。

[0918] 表6.2研究评估的方案(第44周至第136周)

	LTE 给药 (第 32 周至第 128 周)								第 136 周 /EOS (+7 天)	UV ^e
	第 44 周 (+7 天)	第 56 周 (+7 天)	第 68 周 (+7 天)	第 80 周 (+7 天)	第 92 周 (+7 天)	第 104 周 (+7 天)	第 116 周 (+7 天)	第 128 周 /EOT ^{c,d} (+7 天)		
[0919] 评估 ^{a,b}										
生命体征 ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重		X		X		X		X	X	X
NYHA 功能等级 ^g		X		X		X		X	X	X
AE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体检查 ^h	X		X		X		X	X	X	X
KCCQ, EQ-5D-5L ⁱ		X		X		X		X	X	

	静息和 Valsalva TTE	X	X		X	X		X	X	X
	运动后压力 TTE ^j				X			X		
	单12导联 ECG ^k	X	X		X	X		X	X	X
	ICD 下载		X		X	X		X		X
	PK 样本	X	X		X	X		X	X	X
	血液化学 和凝血	X	X		X	X		X	X	X
	血液学		X		X	X		X	X	X
	心脏生物 标志物	X	X		X	X		X	X	X
[0920]	探索性生物 标志物		X		X	X		X		
	尿液分析		X		X	X		X		X
	尿妊娠试验 (β -hCG) ^l	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	研究药物 发放	X	X	X	X	X	X	X		X ^m
	每日一次 研究药物		X	X	X	X	X	X		
	基于现场 读取 TTE 的剂量调 整 ⁿ	X	X	X	X	X	X	X		
	SRT 评估 ^o				X			X		
	研究药物 依从性	X	X	X	X	X	X	X		X

[0921] AE=不良事件; β -hCG= β 人绒毛膜促性腺激素;d=天;ECG=心电图;EOS=研究结束;EOT=治疗结束;ICD=植入式心律转复除颤器;NYHA=纽约心脏病协会;PK=药代动力学;TTE=经胸超声心动图;UV=计划外随访

[0922] ^a从第4周开始,每次研究随访都有+7天的窗口期。无论研究随访在窗口期内的哪一天进行,下一次随访都应遵守基于第1天随访日期的随访方案。研究随访可能会持续多天。

[0923] ^b在研究随访日,研究药物的给药应延迟到研究评估完成并且研究人员指示受试者服用每日剂量之后。

[0924] ^c在第128周之前永久停用研究药物并且不愿继续经受合并用药评估和临床评估的研究的受试者将在研究药物停用后14天内进行EOT评估,并在8周后进行EOS评估。

[0925] ^d如果受试者过早停止研究(例如,撤回同意),应当联系医疗监督员,并且应当进

行EOT评估。

[0926] ^e可进行计划外随访以评估AE、新的或恶化的症状、身体检查、生命体征、实验室测试、ECG和TTE,并且在SRT程序之前停用研究药物时进行计划外随访。从计划外随访收集的所有信息都将记录在eCRF中并包含在临床数据库中。

[0927] ^f将评估血压、心率和呼吸频率。

[0928] ^g应当尽一切努力让在筛查时、第16周和第32周评估NYHA功能等级的同一研究人员也在第80周和第128周评估NYHA功能等级。

[0929] ^h将进行简短的心肺体检。

[0930] ⁱ在收集KCCQ-23和EQ-5D-5L评估的研究随访时,这些评估应当在任何其他程序之前完成。

[0931] ^j在进行运动后负荷TTE之前,受试者应禁食 ≥ 4 小时。

[0932] ^k将从第44周到第56周、第80、104、128和136周以及计划外随访(如适用)时在给药前和静息10分钟后进行单12导联ECG。每次完成ECG时,将获得10秒的纸质ECG并将其保存在受试者的源文档中。

[0933] ^l仅对具有生育潜力的女性进行妊娠评估。如果任何时候出现阳性结果,则应进行血清妊娠试验。

[0934] ^m如果计划外随访是为了跟进临时停药并重新引入研究药物,则可以发放研究药物。

[0935] ⁿ如果Valsalva动作的现场读取LVOT梯度 ≥ 30 mmHg且LVEF $\geq 50\%$,则可以在第32周后的任何计划随访时向上调整马瓦卡坦剂量。LTE给药期间的所有剂量增加都必须在实施前得到MyoKardia医疗监督员的批准。在LTE期间增加马瓦卡坦剂量的受试者将在剂量增加4周后参加计划外的研究随访,然后恢复定期研究随访计划。

[0936] ^o如果研究中心将心肺运动测试(CPET)用作SRT评估的护理标准,则SRT评估可包括CPET,但这不是必需的。

[0937] 表6.3室间隔减容疗法后的评估的方案

评估 ^a	SRT 后周数			
	24 (± 7 天)	48 (± 7 天)	72 (± 7 天)	96 (± 7 天)
术后随访 ^b	X			
生命体征 ^c	X	X	X	X
AE	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X
身体检查 ^d	X	X	X	X
静息和 Valsalva TTE	X	X	X	X
NYHA 功能等级	X	X	X	X
KCCQ-23 ^e	X	X	X	X
EQ-5D-5L ^e	X	X	X	X

[0939] AE=不良事件;EQ-5D-5L=EuroQol 5维度5级调查问卷;KCCQ-23=堪萨斯城心脏病调查问卷(23项版本);NYHA=纽约心脏病协会;SRT=室间隔减容疗法;TTE=经胸超声心动图

[0940] ^a停用研究药物并经受SRT的受试者将在14天内经受评估,并且将在研究中心进行电话随访,以在治疗停止后每8周(或SRT之前,以较早者为准)评估一次不良事件。从SRT日期到第128周,每24周跟踪一次受试者。

[0941] ^b在SRT后的第一次随访时,应当收集以下信息:SRT日期、手术类型(心肌切除术或酒精室间隔消融术)、住院日期、任何并发症、起搏器需求、围手术期不良事件

[0942] ^c将评估血压、心率和呼吸频率。

[0943] ^d将进行简短的心肺体检。

[0944] ^eKCCQ-23和EQ-5D-5L应当在任何其他程序之前完成。

[0945] 表6.4停用研究药物后的评估的方案

评估 ^a	停用研究药物后周数			
	24 (±7 天)	48 (±7 天)	72 (±7 天)	96 (±7 天)
AE	X	X	X	X
合并用药	X	X	X	X
生命体征 ^b	X	X	X	X
身体检查 ^c	X	X	X	X
单12导联 ECG	X	X	X	X
[0946] ICD 下载				
静息和 Valsalva TTE	X	X	X	X
NYHA 功能等级	X	X	X	X
KCCQ-23 ^d	X	X	X	X
EQ-5D-5L ^d	X	X	X	X
SRT 评估 ^e	X	X	X	X

[0947] AE=不良事件;ECG=心电图;EQ-5D-5L=EuroQol 5维度5级调查问卷;ICD=植入式心律转复除颤器;KCCQ-23=堪萨斯城心肌病调查问卷(23项版本);NYHA=纽约心脏病协会;SRT=室间隔减容疗法;TTE=经胸超声心动图

[0948] ^a在第128周之前永久停止治疗的受试者将在研究药物停用后的14天内经受治疗结束评估,此后将每24周进行一次随访,直到第128周。

[0949] ^b将评估血压、心率和呼吸频率。

[0950] ^c将进行简短的心肺体检。

[0951] ^d KCCQ-23和EQ-5D-5L应当在任何其他程序之前完成。

[0952] ^e停用研究药物后对SRT的评估应当基于NYHA功能等级、最大药物疗法、以及静息和Valsalva TTE。不需要运动后TTE。

[0953] 实施例7. EXPLORER-HCM试验: 一项旨在评估马瓦卡坦与安慰剂(1:1)相比在症状性oHCM参与者中的安全性、耐受性和疗效的3期、双盲、随机、安慰剂对照、多中心、国际、平行组研究

[0954] 进行了一项旨在评估马瓦卡坦与安慰剂(1:1)相比在症状性oHCM参与者中的安全性、耐受性和疗效的3期、双盲、随机、安慰剂对照、多中心、国际、平行组研究。招募了251名

参与者(123名服用马瓦卡坦,128名服用安慰剂)。一部分参与者同意在选定场所参与CMR子研究。根据NYHA功能分级(II或III)、目前使用β阻滞剂治疗(是或否)、计划在研究期间使用的测力计类型(跑步机或健身自行车)以及CMR子研究同意书(是或否)对随机化进行分层。

[0955] 研究目标:

[0956] 研究目标如下

	主要目标	<ul style="list-style-type: none"> • 比较 30 周疗程的马瓦卡坦与安慰剂对患有症状性梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)的参与者的临床反应的影响, 包括运动能力和临床症状
[0957]	次要目标	<ul style="list-style-type: none"> • 比较 30 周疗程的马瓦卡坦与安慰剂对如多普勒超声心动图确定的症状和左心室流出道(LVOT)梗阻的影响 • 比较 30 周疗程的马瓦卡坦与安慰剂分别对运
		<ul style="list-style-type: none"> • 运动能力、临床症状和患者报告结果的影响 • 评估马瓦卡坦的安全性和耐受性 • 评估马瓦卡坦的药代动力学(PK)特征
[0958]	探索性目标	<ul style="list-style-type: none"> • 评估 30 周疗程的马瓦卡坦对 LVOT 梗阻的影响; 疾病生物标志物; 如通过患者报告结果(PRO)评估的症状、与健康相关的生活质量和工作活动; 如通过连续心律监测评估的心律模式; 如通过加速度计评估的功能性能力; 以及如通过 HCM 风险预测模型评估的心源性猝死风险
	心脏磁共振成像子研究目标	<ul style="list-style-type: none"> • 通过心脏磁共振成像(CMR)评估马瓦卡坦对心脏质量和结构的影响

[0959] 研究设计:

[0960] 该研究包括根据以下设计进行的3个时期:

[0961] 1) 筛查期(第-35天至第-1天): 参与者将在1至2天内经受各种一般、心肺、实验室、症状和PRO评估, 以评估资格。关键筛查测试包括心电图(ECG); 静息时、用Valsalva动作和运动后进行的经胸超声心动图(TTE); 以及心肺运动测试(CPET)。只要在35天的筛查窗口期内, 就可以重复以下筛查评估: 血液测试、ECG和/或TTE。如果中心核心实验室由于质量原因需要重复提交以便更好地评估纳入/排除值, 则允许重复评估。筛查失败的参与者可能会基于研究人员的判断考虑重新筛查, 同时将筛查失败的原因考虑在内。将允许尝试一次重新筛查, 并且必须重复所有程序。

[0962] 2) 双盲治疗期(第1天[随机化]至第30周/治疗结束[EOT]): 双盲治疗期将包括两步剂量调整方案, 所述剂量调整方案被设计用于为每名参与者基于他们自己的反应参数实现安全有效的给药。在筛查时符合所有资格标准的参与者首先将经由交互式响应系统以1:1的比率随机分配, 每天一次(QD)接受马瓦卡坦5mg起始剂量或匹配安慰剂的治疗。随后, 包括ECG、PK(血浆谷浓度)和TTE在内的评估将在第4周开始的7次研究随访中的每一次进行,

并由核心实验室读取。在第8周和第14周时,剂量可能会增加、减少或保持不变,分别基于第6周和第12周的评估结果,主要基于激发的左心室流出道(LVOT)梯度的测量,并且以目标血浆浓度(PK)范围和临床耐受性(LVEF)为界。在第8周时,剂量可增加至最大日剂量10mg(即,从5mg QD增加至10mg QD),并在第14周增加至最大日剂量15mg(即,从10mg QD增加至15mg QD)。剂量增加被设计成逐步的并且不允许跳过剂量(例如,从5mg到15mg)。

[0963] 在第30周/EOT时,参与者将完成CPET和运动后TTE。对于在第30周之前永久停止治疗的任何参与者,应当尽快进行提前终止(ET)随访,包括CPET和运动后TTE。还将鼓励ET参与者完成所有剩余的研究随访和评估,包括第30周的随访。

[0964] 3) 治疗后随访期(第30周/EOT至第38周/研究结束[EOS]):当双盲治疗在第30周结束时,将在第34周通过电话联系参与者并在第38周返回现场进行EOS随访。在EOS随访时,将重复指定的评估。该治疗后随访期仅适用于第22周后接受研究药物的参与者。研究设计示于图16中。

[0965] 安全性监测:

[0966] 安全性监测如下进行:

[0967] 为了在整个双盲治疗期间保持安全性,从第4周开始,每2至4周进行一次门诊随访,以初步评估临床耐受性和安全性。门诊随访将包括但不限于临床评估(症状、PRO评估、不良事件[AE]/严重不良事件[SAE]评估)、ECG、PK样本、TTE和实验室评估。研究中心超声医师在随机化后每次计划随访时进行的TTE结果应当对研究人员和其他研究中心人员保持盲态。如果在现场测量左心室射血分数(LVEF) $\leq 30\%$,则可能会出现异常,然后将立即通知研究人员,并将按照方案中所述永久停用研究药物。

[0968] 基于方案中详述的预定义标准,第4、6、8、12、18、22和26周的评估将用于指导减少剂量或临时停药(如有指示)。如果在双盲治疗期间的任何时候,马瓦卡坦剂量比先前的剂量减少,参与者将继续服用减少剂量直到EOT(第30周),除非出现另外的安全性问题或不耐受。

[0969] 在选定的场所,参与者将可以选择参与CMR子研究。将招募大约80名参与者(每个治疗组约40名)。除程序的主要研究方案之外,参与者还将在第1天和第30周(或每次随访前最多5天)经受CMR。

[0970] 研究治疗:

[0971] 参与者在给药期的前8周接受5mg马瓦卡坦速释胶囊或匹配的安慰剂QD,并在第4周、第6周和第8周抽取谷PK样本。如果在第4周时谷PK介于700ng/mL和1000ng/mL之间,则第6周将剂量减少至2.5mg。

[0972] 否则,基于第6周的评估在第8周调整剂量,并且基于第12周的评估在第14周调整剂量(增加、减少或保持不变)。在第8周调整剂量后的允许剂量为2.5mg、5mg、10mg或安慰剂。在第14周调整剂量后的允许剂量为2.5mg、5mg、10mg、15mg或安慰剂。

[0973] 为了增加安全性,如果700ng/mL < 第8周PK < 1000ng/mL,则在2周后(第10周)安排计划外随访以减少剂量。第14周后,每4周继续评估一次,直到第30周/EOT以进行安全性监测。

[0974] 在任何时候,如果PK血浆浓度 ≥ 1000 ng/mL,则暂时停用研究药物。

[0975] 每名参与者参与研究长达43周;筛查长达5周;研究实施38周(± 7 天)。

[0976] 纳入和排除标准:

[0977] 使用以下纳入和排除标准。

表 7.0	
[0978] 纳入标准:	<p>每名参与者必须满足以下标准才能被纳入本研究:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 能够理解并遵守研究程序, 了解研究中涉及的风险, 并在首次研究特定程序之前根据联邦、地方和机构指导原则提供书面知情同意书 2. 筛查时至少年满 18 岁 3. 筛查时体重大于 45 kg 4. 具有足够的声窗以实现准确的 TTE (参阅超声心动图现场说明手册) 5. 根据当前美国心脏病学会基金会/美国心脏协会和欧洲心脏病学会指导原则被诊断患有 oHCM, 即满足以下两个标准(标准由超声心动图核心实验室记录): <ol style="list-style-type: none"> A. 在没有其他心脏疾病(例如, 高血压、主动脉瓣狭窄)或全身性疾病的情况下, 具有不明原因的左心室(LV)肥大伴心室未扩张, 并且如通过核心实验室解释所确定的最大 LV 壁厚度≥ 15 mm (或≥ 13 mm, 且有肥厚型心肌病阳性家族史 [HCM]), 以及 B. 筛查期间 LVOT 峰值梯度≥ 50 mmHg, 如通过静息时、Valsalva 动作后或运动后超声心动图所评估(通过超声心动图核心实验室解释确认) 6. 具有通过超声心动图核心实验室读取静息筛查 TTE 记录的 LVEF$\geq 55\%$ 7. 通过超声心动图核心实验室确定, 筛查 TTE 时具有 Valsalva 动作的 LVOT 梯度≥ 30 mmHg 8. 在筛查时具有 NYHA 功能 II 级或 III 级症状 9. 在筛查时记录的静息氧饱和度$\geq 90\%$ 10. 能够进行直立的 CPET 并且在筛查时根据中心读数的呼吸交换率(RER)≥ 1.0; 如果 RER 介于 0.91 和 1.0 之间, 则只有中心 CPET 实验室确定受试者已达到峰值运动才可以招募参与者(亚峰值表现的唯一允许原因是[1]收缩期血压的降低, 或者[2]CPET 实验室手册中描述的严重心绞痛)

[0979]

	<p>11. 女性参与者不得怀孕或哺乳，如果性活跃，则必须从筛查随访到最后一剂研究药物(IMP)后 3 个月使用以下高效避孕方法之一。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 与抑制排卵相关的联合(含雌激素和孕激素)激素避孕药，或者与通过口服、植入或注射施用途径抑制排卵相关的仅含孕激素的激素避孕药 • 宫内节育器(IUD) • 宫内激素释放系统(IUS) • 双侧输卵管阻塞 • 女性手术绝育 6 个月或绝经后 1 年。永久绝育包括子宫切除术、双侧卵巢切除术、双侧输卵管切除术和/或在筛查前至少 6 个月记录的双侧输卵管阻塞。如果女性在停止所有外源性激素治疗后闭经至少 1 年或更长时间，并且促卵泡激素(FSH)水平处于绝经后范围，则认为女性是绝经后的。 <p>男性伴侣也必须使用避孕药具(例如屏障、避孕套或输精管切除术)</p>
<p>排除标准</p>	<p>符合以下任何排除标准的参与者不得参与本研究：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 先前参加过马瓦卡坦的临床研究 2. 对马瓦卡坦制剂的任一组分超敏 3. 参与过其中参与者在筛查前 30 天或至少 5 倍于相应消除半衰期的时间(以较长者为准)内接受了任何研究性药物(或目前正在使用研究性装置)的临床试验 4. 已知的浸润性或贮积症导致类似于 oHCM 的心脏肥大，诸如法布里病、淀粉样变性或伴有 LV 肥大的努南综合征 5. 具有任何妨碍直立运动压力测试的医疗状况 6. 在筛查前 6 个月内有晕厥史或在筛查前 6 个月内有运动时持续性室性心动过速史 7. 有心脏骤停复苏史(任何时候)或在筛查前 6 个月内因危及生命的室性心律失常而进行的适当植入式心律转复除颤器(ICD)放电/电击的已知病史(注意：6 个月内或曾经的抗心动过速起搏病史(ATP)是允许的)

[0980]

8. 具有阵发性、间歇性心房纤维性颤动, 根据研究人员在筛查时对参与者 ECG 的评估, 存在心房纤维性颤动
9. 在筛查前至少 4 周具有持续性或永久性心房纤维性颤动未接受抗凝治疗和/或在筛查前 6 个月内未充分控制心率(注意: 患有持续性或永久性心房纤维性颤动的患者进行抗凝治疗和充分心率控制是允许的)
10. 目前正在(筛查前 14 天内)或计划在研究期间使用丙吡胺或雷诺嗪治疗
11. 目前正在(筛查前 14 天内)或计划在研究期间使用 β 阻滞剂和维拉帕米的组合或 β 阻滞剂和地尔硫卓的组合治疗
12. 对于使用 β 阻滞剂、维拉帕米或地尔硫卓的个体, 在筛查前 <14 天内对该药物进行任何剂量调整或在研究期间使用这些药物的治疗方案的任何预期变化
13. 在筛查前 6 个月内已通过侵入性室间隔减容术(外科心肌切除术或经皮酒精室间隔消融术 [ASA])成功治疗或计划在研究期间进行这些治疗中的任一种(注意: 如果满足 LVOT 梯度标准的研究资格标准, 可以招募在筛查前 >6 个月接受心肌切除术或经皮 ASA 手术的个体)
14. 在筛查前 2 个月内的 ICD 放置或脉冲发生器更换或计划在研究期间放置新的 ICD (如果研究期间需要, 允许更换脉冲发生器)
15. 筛查时经 Fridericia 校正的 QT 间期 (QTcF) >500 ms 或被研究人员认为对参与者安全构成风险的任何其他 ECG 异常(例如, II 型二度房室传导阻滞)
16. 有记录的梗阻性冠状动脉疾病(一根或多根心外膜冠状动脉狭窄 >70%)或心肌梗死病史
17. 在筛查时具有已知的中度或重度(根据研究人员的判断)主动脉瓣狭窄
18. 具有任何急性或严重的合并症(例如, 严重感染或血液、肾脏、代谢、胃肠道或内分泌功能障碍), 根据研究人员的判断, 其可能导致提前终止研究参与或干扰对研究中的疗效和安全

[0981]

	<p>性评估的测量或解释</p> <p>19. 患有限制运动能力或全身动脉血氧饱和度的肺部疾病,</p> <p>20. 筛查前 10 年内的恶性疾病史:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 已成功治疗非转移性皮肤鳞状细胞癌或基底细胞癌或已充分治疗宫颈原位癌或乳腺导管原位癌(DCIS)的参与者可以纳入研究 • 筛查前 10 年以上未患癌症的患有其他恶性肿瘤的参与者可以纳入研究 <p>21. 筛查时由中心实验室评估的安全性实验室参数(化学、血液学、凝血和尿液分析)超出正常范围(根据中心实验室参考范围);但是,安全性实验室参数超出正常范围的参与者如果符合以下所有标准,则可以包括在内:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 超出正常范围的安全性实验室参数被研究人员认为在临床上不重要 • 如果有丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶结果,该值必须$<3 \times$实验室参考范围上限 • 体型调整估计肾小球滤过率$\geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ <p>22. 在筛查人免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒或乙型肝炎病毒感染时血清学测试呈阳性</p> <p>23. 具有研究人员认为将对参与者安全性构成风险或干扰研究评价、程序或完成的任何其他临床显著的病症、疾患或疾病的病史或证据</p> <p>24. 目前正在服用或在筛查前 14 天内服用过违禁药物,诸如细胞色素 P450 (CYP) 2C19 抑制剂(例如,奥美拉唑、埃索美拉唑)、强 CYP 3A4 抑制剂或圣约翰草。允许使用替代品诸如泮托拉唑,并且可与医疗监督员讨论</p> <p>25. 先前用心脏毒性药剂治疗,诸如多柔比星或类似物</p> <p>26. 无法遵守研究要求,包括要求到临床场所随访的次数</p> <p>27. 是临床研究中心、任何研究供应商或研究赞助方直接与研究相关的人员的一级亲属</p>
<p>CMR 子研究纳入/排除标准</p>	<p>每名参与者都必须符合纳入/排除标准,才能招募到完整的 EXPLORER-HCM 临床试验中。此</p>

[0982] 外，要纳入本子研究，参与者不得具有：
ICD 或起搏器
筛查时心房纤维性颤动(成像时心房纤维性颤动的参与者将被要求在 1 个月内的稍后时间返回，如果参与者仍处于心房纤维性颤动，则参与者将被取消参加 CMR 子研究的资格)

[0983] 研究终点：

[0984] 以下终点用于该研究：

	<p>主要疗效终点</p> <p>被定义为实现以下各项的临床反应：1)如由 CPET 确定的峰值耗氧量(pVO₂)改善至少 1.5 mL/kg/min 并且 NYHA 功能分级降低一个或多个等级，或者 2) pVO₂ 改善 3.0 mL/kg/min 或更多，并且 NYHA 功能等级未变差。</p>
<p>[0985]</p>	<p>次要疗效终点</p> <ul style="list-style-type: none"> • 运动后 LVOT 峰值梯度从基线到第 30 周的变化 • 从基线到第 30 周，NYHA 功能等级至少改善 1 级的参与者比例 • 如由 CPET 确定的(pVO₂)从基线到第 30 周的变化 • 如通过 KCCQ 评分评估的参与者报告的健康相关生活质量从基线到第 30 周的变化 • 如通过 HCM 症状调查问卷评分(HCMSQ 评分)评估的患者报告的 HCM 症状严重程度从基线到第 30 周的变化
	<p>探索性疗效终点</p> <ul style="list-style-type: none"> • 在第 30 周达到运动后 LVOT 峰值梯度<50 mmHg 的参与者比例 • 在第 30 周达到运动后 LVOT 峰值梯度<30 mmHg 的参与者比例 • 心脏结构(LV 壁厚度)和功能(收缩期和舒张期参数)的超声心动图指标从基线到第 30 周的变化 • 随时间推移的 N 末端 b 型利钠肽原(NT-proBNP)浓度从基线到第 30 周的变化 • 以下患者报告的终点从基线到第 30 周的变化：

	<ul style="list-style-type: none"> o 如通过 EuroQol 五维度 5 级调查问卷评分评估的感知健康状况/健康相关生活质量 o 如通过工作效率和活动障碍调查问卷评分评估的工作效率和活动障碍 o 如通过患者总体变化印象和患者总体严重程度印象评分评估的感知症状严重程度 • 心律模式从基线到第 30 周的变化 • 每日步数和其他加速度计参数从基线到第 30 周的变化 • HCM 风险预测模型从基线到第 30 周的变化 • 高敏感性心肌钙蛋白-I 从基线到第 30 周的变化
<p>[0986]</p> <p>安全性终点</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 主要不良心脏事件(死亡、中风、急性心肌梗死)的发生率 • 住院率(心血管(CV)和非 CV) • 心力衰竭(HF)事件的发生率(包括 HF 住院和 HF 的紧急急诊室(ER)/门诊(OP)随访) • 心房纤维性颤动/扑动的发生率(筛查新发现) • ICD 疗法和心脏骤停复苏的发生率 • 室性心动过速(包括室性心动过速(VT)、心室纤维性颤动(VF)和尖端扭转型室速)的发生率 • 晕厥和癫痫的发生率 • 治疗中出现的不良事件(TEAE)、治疗中出现的 SAE 和实验室异常(包括 NT-proBNP 趋势)的频率和严重程度
<p>药代动力学终点</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 马瓦卡坦血浆浓度随时间的变化 • 使用群体 PK 方法的 PK 参数
<p>CMR 子研究终点</p>	<p>主要终点</p> <ul style="list-style-type: none"> • LV 质量指数从基线到第 30 周的变化 <p>探索性终点</p> <ul style="list-style-type: none"> • 如通过晚期钆增强测量的心肌纤维化从基线到第 30 周的变化 • 细胞肥大、左心房容积和功能以及 LV 功能从基线到第 30 周的变化

[0987] 结果疗效:

[0988] 意向治疗群体中的123名患者中有45名(36.6%)达到了临床反应的主要疗效终点,所述临床反应被定义为实现以下各项:1)如由CPET确定的峰值耗氧量(pVO₂)改善至少1.5mL/kg/min并且NYHA功能分级降低一个或多个等级,或者2) pVO₂改善3.0mL/kg/min或更

多,并且NYHA功能等级未变差(被称为“复合功能反应”)。安慰剂组128名患者中仅22名(17.2%)达到了主要疗效终点。马瓦卡坦为主要疗效终点提供了统计学上显著的有益效果。主要疗效终点的数据示于表7.1中

[0989] 表7.1-主要疗效终点结果

主要终点	马瓦卡坦 (n=123)	安慰剂 (n=128)	马瓦卡坦与安慰剂
满足复合功能反应*, 任一类型, n (%)	45 (36.6)	22 (17.2)	19.4
95% CI			(8.67, 30.13)
p 值			0.0005
反应类型 1, n (%) 95% CI	41 (33.3)	18 (14.1)	19.3 (8.99, 29.55)
反应类型 2, n (%) 95% CI	29 (23.6)	14 (10.9)	12.6 (3.39, 21.89)
pVO ₂ ≥3.0 且 NYHA≥1 95% CI	25 (20.3)	10 (7.8)	12.5 (4.02, 21.01)

[0991] *反应定义:

[0992] 类型1-pVO₂≥1.5ml/kg/min并且NYHA改善≥1

[0993] 类型2-pVO₂≥3.0ml/kg/min并且NYHA未变差

[0994] 次要疗效终点的数据示于表7.2中。马瓦卡坦为所有次要疗效终点提供了统计学上显著的有益效果。

[0995] 表7.2-次要疗效终点结果

次要终点 (相对于基线的变化)	马瓦卡坦 (n=123)	安慰剂 (n=128)	马瓦卡坦与安慰剂 差值(95% CI) p 值
运动后 LVOT 峰值梯度, mmHg, 平均值(SD)	-47.2 (40.3)	-10.7 (29.6)	-35.5 (-43.1, -27.9) <0.0001
pVO ₂ , mL/kg/min, 平均值 (SD)	1.4 (3.1)	-0.05 (3.0)	1.35 (0.580, 2.116) 0.0006
NYHA 改善≥1 级, n (%)	80 (65)	40 (31.3)	33.8 (22.1, 45.4) <0.0001
KCCQ-CSS, 平均值(SD)	13.6 (14.4)	4.2 (13.7)	9.1 (5.46, 12.66) <0.0001
KCCQ-OSS, 平均值(SD)	14.87 (15.8)	5.45 (13.7)	9.12 (5.46, 12.80) <0.0001
KCCQ-总症状评分, 平均值 (SD)	12.44 (15.0)	4.79 (15.9)	7.60 (3.68, 11.52) 0.0002
HCMSQ-SoB 评分, 平均值 (SD)	-2.82 (2.7)	-0.85 (2.4)	-1.8 (-2.402, -1.196) <0.0001

[0996]

[0997] 堪萨斯城心肌病调查问卷(23项版本)(KCCQ-23)是一份患者报告调查问卷,其使用2周的回顾来衡量患者心血管疾病或其治疗对6个不同领域的影响:症状/体征、身体限制、生活质量、社会限制、自我效能和症状稳定性(Green等人,2000年)。除个别领域外,还可以由KCCQ-23计算出2个总分:总体总分(OSS)(包括总症状、身体限制、社会限制和生活质量评分)和临床总分(CSS)(结合了总症状和身体限制量表)。评分在0至100的范围内,越高的评分反映越好的健康状况。

[0998] HCMSQ评分是一种患者报告的结果工具(调查问卷),用于评估临床实践中的HCM症状,为诊断提供信息,以专门采集HCM的症状并纵向评估治疗反应。HCMSQ-SoB评分是HCMSQ问题1-6的分项评分。研究参与者在筛查时接受手持式电子设备和培训。在筛查期间,他们每天完成HCMSQ,持续至少7天,并在治疗开始后的前6周内每天完成一次。在第10、14、18、22、26、30(EOT)和38(EOS)周时间点之前,参与者连续7天(1周)每天在手持式电子设备上完成HCMSQ。

[0999] HCMSQ调查问卷:

[1000]

核心症状	项目	问题	反应选项
呼吸短促	1	在过去 24 小时内, 您是否呼吸短促?	0=完全没有 1=轻微 2=适度 3=严重 4=非常严重
	2	在过去 24 小时内, 您是否在诸如慢走或做饭等轻度身体活动期间呼吸短促?	.=我没有尝试过进行此活动 0=完全没有 1=轻微 2=适度 3=严重 4=非常严重 5=呼吸过于短促以致无法进行活动
	3	您是否在诸如打扫房间或提重物等适度身体活动期间呼吸短促?	.=我没有尝试过进行此活动 0=完全没有 1=轻微 2=适度 3=严重 4=非常严重 5=呼吸过于短促以致无法进行活动
	4 (已删除)	在过去 24 小时内, 您是否在诸如慢跑或体育运动等剧烈身体活动期间呼吸短促?	.=我没有尝试过进行此活动 0=完全没有 1=轻微 2=适度 3=严重 4=非常严重 5=呼吸过于短促以致无法进行活动
	5 (已删除)	描述您在过去 24 小时内最严重的呼吸短促情况。	0=没有呼吸短促 1=剧烈运动期间呼吸短促 2=适度身体活动期间呼吸短促 3=轻度身体活动期间呼吸短促 4=静息时呼吸短促
	6	在过去 24 小时内, 您多久出现一次呼吸短促?	0=从不 1=很少 2=有时 3=经常 4=几乎总是

[1001]	疲倦/疲劳	7	在过去 24 小时内, 您感觉疲倦吗?	0=完全没有 1=轻微 2=适度 3=严重 4=非常严重
	心悸	8	在过去 24 小时内, 您的心跳是否快速或扑动(心悸)?	0=完全没有 1=轻微 2=适度 3=严重 4=非常严重
	胸痛	9	在过去 24 小时内, 您是否感觉胸痛?	0=完全没有 1=轻微 2=适度 3=严重 4=非常严重
	头晕	10	在过去 24 小时内, 您是否感觉眩晕或头晕?	0=完全没有 1=轻微 2=适度 3=严重 4=非常严重
	晕厥	11	在过去 24 小时内, 您是否晕倒或失去知觉?	1=是 0=否

[1002] 65%的服用马瓦卡坦的患者达到NYHA I级状态, 而安慰剂组为21%。57%的服用马瓦卡坦的患者在运动后LVOT峰值梯度低于30mmHg, 而安慰剂组为7%。27%的服用马瓦卡坦的患者达到完全反应(NYHA I和所有LVOT梯度低于30mmHg), 而安慰剂组为1%。

[1003] 关键探索性疗效终点的数据示于表7.3中。马瓦卡坦在每个关键探索性疗效终点均显示出与安慰剂相比统计学上显著的改善。

[1004] 表7.3-关键探索性疗效终点结果

探索性终点	马瓦卡坦 n/非评估 (%)	安慰剂 n/非评估 (%)	Mava 与安慰剂 差值(95% CI) p 值
[1005] 运动后 LVOT 峰值梯度<50 mmHg	75/101 (74.3)	22/106 (20.8)	53.5 (42.0, 65.0) <0.0001
运动后 LVOT 峰值梯度<30 mmHg	64/113 (56.6)	8/113 (7.1)	49.6 (39.3, 59.8) <0.0001
完全反应*	32/117	1/126	26.6 (18.3, 34.8)
	(27.4)	(0.8)	<0.0001
[1006] 无 SAM (二尖瓣收缩期前向运动)	76/94 (80.9)	33/97 (34.0)	46.9 (34.5, 59.2) <0.0001
无 MR (二尖瓣反流)	10/111 (9.0)	0/120 (0.0)	9.0 (3.7, 14.3) 0.0006

[1007] *完全缓解被定义为NYHA I级并且所有LVOT梯度<30mmHg

[1008] 关键生物标志物结果的数据示于表7.4中。与安慰剂相比,马瓦卡坦显示出NT-proBNP水平和hs-cTnI水平的统计学上显著的降低。

[1009] 表7.4

	生物标志物	马瓦卡坦 几何平均值(CV%) 基线	安慰剂 几何平均值(CV%) 基线	马瓦卡坦 第30周与 基线的比率 (CV%)	安慰剂 第30周与 基线的比率 (CV%)	Mava 与 安慰剂 模型估计 RR (95% CI) p 值
[1010]	NT-proBNP (ng/L)	777.4 (136)	615.7 (108)	N=116 0.204 (266.9)	N=121 1.024 (55.8)	0.202 (0.169 , 0.241) <0.0001
	hs-cTnI (ng/L)	12.51 (208)	12.45 (373)	N=114 0.584 (49.2)	N=111 0.993 (143.3)	0.589 (0.500 , 0.693) <0.0001

[1011] 研究群体的基线特征示于表7.5中。基线特征在治疗前测量。改善是相对于基线定义的。

[1012] 表7.5-基线特征

	马瓦卡坦 (n=123)	安慰剂 (n=128)	
[1013]	年龄, 平均值, 岁(SD)	58.5 (12.2)	58.5 (11.8)
	女性, n (%)	57 (46.3)	45 (35.2)
	白种人, n (%)	115 (93.5)	114 (89.1)
	美国	53 (43.1)	55 (43.0)
	美国除外	70 (56.9)	73 (57.0)
	NYHA 等级, n (%)		

	II 级	88 (71.5)	95 (74.2)
	III 级	35 (28.5)	33 (25.8)
	峰值 VO ₂ , mL/kg/min, 平均值(SD)	18.93 (4.86)	19.90 (4.91)
	NT-proBNP, pg/mL, 中值, (Q1, Q3)	783.5 (373, 1759)	648 (354, 1360)
	背景疗法, n (%)		
	β 阻滞剂	94 (76)	95 (74)
	钙通道阻滞剂	25 (20)	17 (13)
	LVEF, % (SD)	74.1 (5.8)	74.2 (5.9)
	静息 LVOT 梯度, mmHg, 平均值(SD)	51.7 (29.4)	51.1 (31.9)
[1014]	Valsalva LVOT 梯度, mmHg, 平均值(SD)	72.3 (31.7)	73.9 (32.0)
	运动后 LVOT 梯度, mmHg, 平均值(SD)	85.7 (34.3)	84.7 (35.6)
	室间隔厚度, mm, 平均值(SD)	16.8 (2.5)	16.7 (2.8)
	后壁厚度, mm, 平均值(SD)	11.7 (2.4)	11.4 (2.4)
	外侧 e', cm/s, 平均值(SD)	6.3 (2.0)	6.6 (2.4)
	室间隔 e', cm/s, 平均值(SD)	4.6 (1.2)	4.8 (1.5)
	E/e'平均, 平均值(SD)	19.1 (6.5)	19.3 (8.3)
	LA 容积指数, mL/m ² , 平均值(SD)	40.3 (12.1)	40.6 (13.8)

[1015] 还检查了接受与未接受背景β阻滞剂的患者亚组的数据。大多数未接受β阻滞剂的患者正在接受钙通道阻滞剂,少数患者既未接受β阻滞剂也未接受钙通道阻滞剂。与使用β阻滞剂的患者相比,在未同时使用β阻滞剂的患者中,马瓦卡坦治疗对主要终点的影响更大。

[1016] 对于未接受β阻滞剂的患者,与对应的安慰剂患者 (n=33) 相比,服用马瓦卡坦的患者 (n=29) 达到主要终点的百分比高出52.6%。对于接受β阻滞剂的患者,与对应的安慰剂患者 (n=95) 相比,服用马瓦卡坦的患者 (n=94) 达到主要终点的百分比高出8.7%。与未使用β阻滞剂的患者(基线时每分钟心跳138次)相比,使用β阻滞剂的患者亚组(基线时每分钟心跳119次)运动时的平均峰值心率往往较低。此外,与不使用β阻滞剂(2.2mL/kg/min)的那些相比,作为主要终点的组成部分的平均pVO₂在基线时对于β阻滞剂亚组较低,并且在第30周时β阻滞剂亚组的pVO₂平均变化也较低(1.1mL/kg/min)。

[1017] 无论是否使用β阻滞剂,与安慰剂相比,马瓦卡坦的CPET心率独立参数(包括VE/VCO₂斜率)均显示出改善。在第30周时,VE/CO₂斜率相对于基线的变化在β阻滞剂亚组中为-2.5,在非β阻滞剂亚组中为-2.5。通过马瓦卡坦治疗实现的至少一个NYHA等级的改善率在

接受β阻滞剂的患者和未接受β阻滞剂的患者中也相似(均为65%)。无论是否使用β阻滞剂,所有亚组的所有次要终点(包括LVOT梯度的变化)均显示出马瓦卡坦的一致有益效果。

[1018] 在所有患者亚组中观察到马瓦卡坦疗法的一致有益效果。图17和图18示出了亚组对运动后LVOT梯度和主要复合终点的治疗效果的森林图。

[1019] 安全性:

[1020] 很少有停药的报道。马瓦卡坦患者报告了8例临时停药(所有患者的剂量均为5mg),安慰剂患者报告了7例临时停药。安慰剂组发生了一例与疾病相关的猝死。未报告其他与疾病相关的SAE。报告了五例永久性治疗停止:3例是由于不良事件,其中2例服用马瓦卡坦(心房纤维性颤动、晕厥),1例服用安慰剂(猝死);并且2例是由于受试者自行退出(1例马瓦卡坦,1例安慰剂),其中一例是由于患者离开现场,另一例是由于患者决定停止研究药物。

[1021] 马瓦卡坦具有良好的耐受性,并且在2.5mg至15mg的剂量范围内表现出与安慰剂一致的安全性。10名(8.1%)受试者在服用马瓦卡坦至第30周时出现了SAE。11名(8.6%)服用安慰剂的受试者出现了AE。马瓦卡坦的SAE数量为12,而安慰剂为20。服用马瓦卡坦的受试者中有7例(5.7%)发生严重的TEAE,而服用安慰剂的受试者为13例(10.2%)。在4名服用马瓦卡坦的患者和4名服用安慰剂的患者中发生了心脏SAE。

[1022] 基于标准超声心动图量度的剂量方法效果良好且始终如一。251名参与者中有5名经历了与射血分数降低相关的临时停药(3名马瓦卡坦,2名安慰剂)。在剂量调整后,所有马瓦卡坦患者都返回并完成了研究。

[1023] 结论:

[1024] 马瓦卡坦在3期EXPLORER关键研究的主要和所有次要终点上表现出强大的治疗效果,具有统计学意义(所有终点 $p \leq 0.0006$)。对于绝大多数接受马瓦卡坦治疗的患者,症状减轻,运动能力增加,左心室梗阻(其疾患的定义特征)减少或消除。

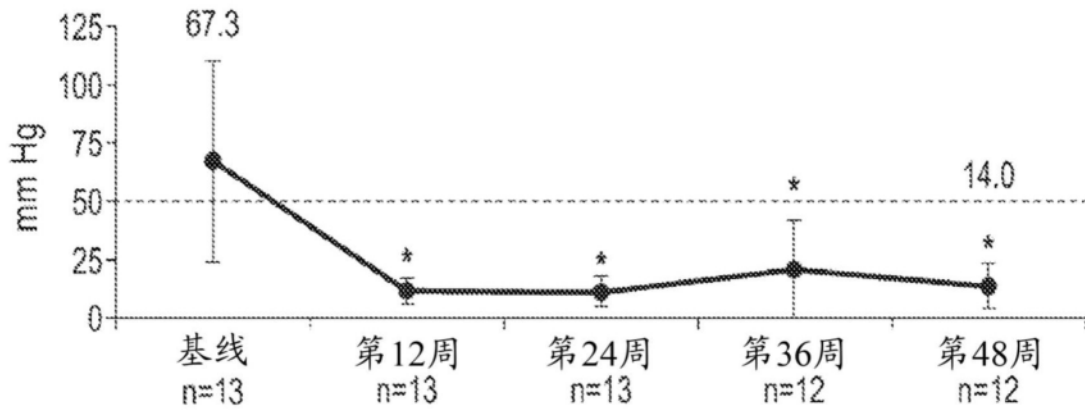
[1025] 来自EXPLORER关键试验的数据证实了马瓦卡坦能够安全地给药以实现统计学上显著的、具有临床意义的结果。对于EXPLORER-HCM的主要终点,马瓦卡坦治疗相对于安慰剂产生了统计学上显著的有益效果($p=0.0005$),这是旨在采集马瓦卡坦对症状和心脏功能的影响的综合功能分析。与安慰剂相比,次要终点也显示出统计学上显著的改善。

[1026] 马瓦卡坦具有良好的耐受性,显示出与之前的马瓦卡坦临床研究一致并且与安慰剂相当的安全特性。安慰剂组患者发生的严重不良事件(SAE)与治疗组相比数量更多(20对比12)。心脏AE的总体发生率在积极队列和安慰剂队列中相似,并且不能直接归因于马瓦卡坦的使用。

[1027] 长期延长:

[1028] 在完成Explorer研究后,参与者可接受马瓦卡坦作为长期扩展研究的一部分。在扩展研究期间允许进行背景心肌病疗法(例如,β阻滞剂、维拉帕米或地尔硫卓),前提是参与者在筛查前已服用稳定剂量至少14天。参与者在扩展研究中接受24周的马瓦卡坦治疗后,可能会调整或停止包括β阻滞剂在内的背景疗法。

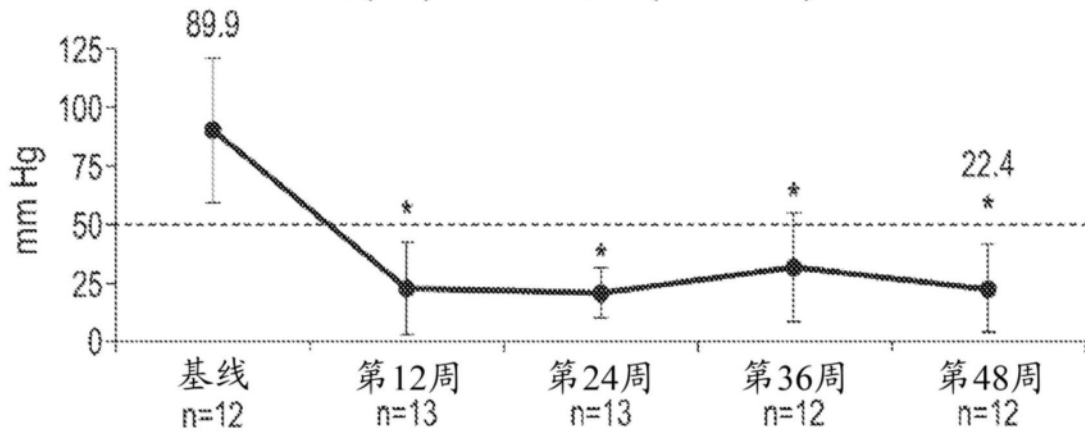
LVOT梯度(静息)平均值(SD)



对于相对于基线的变化, $p < 0.01$ 。

图1A

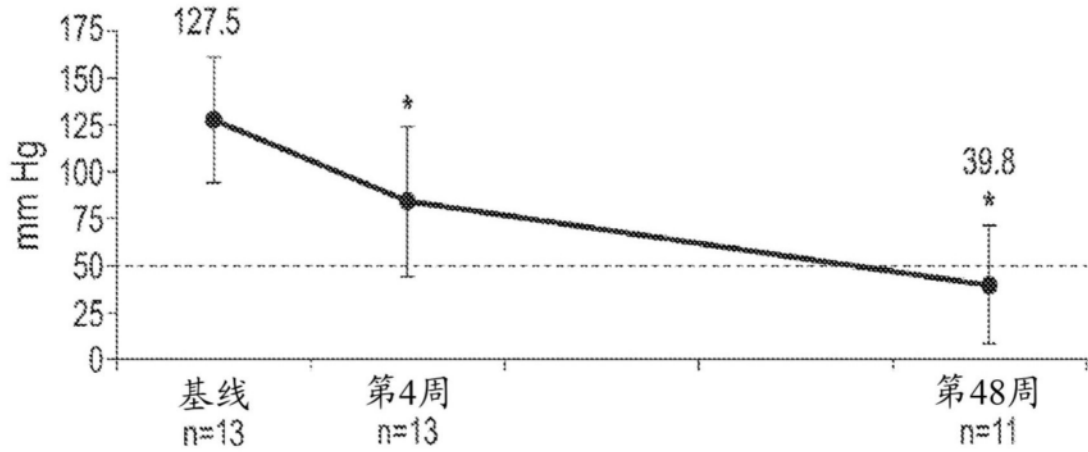
平均(SD) LVOT梯度(Valsalva)



*对于相对于基线的变化, $p < 0.01$ 。

图1B

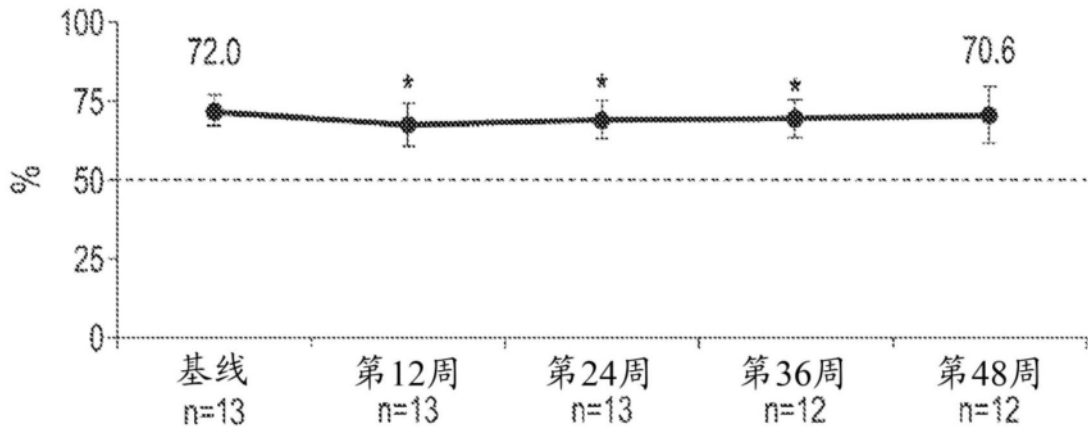
平均(SD) LVOT梯度(运动后)



对于相对于基线的变化, $p < 0.01$ 。

图1C

平均(SD) LVEF



*对于相对于基线的变化, $p < 0.05$ 。

图1D

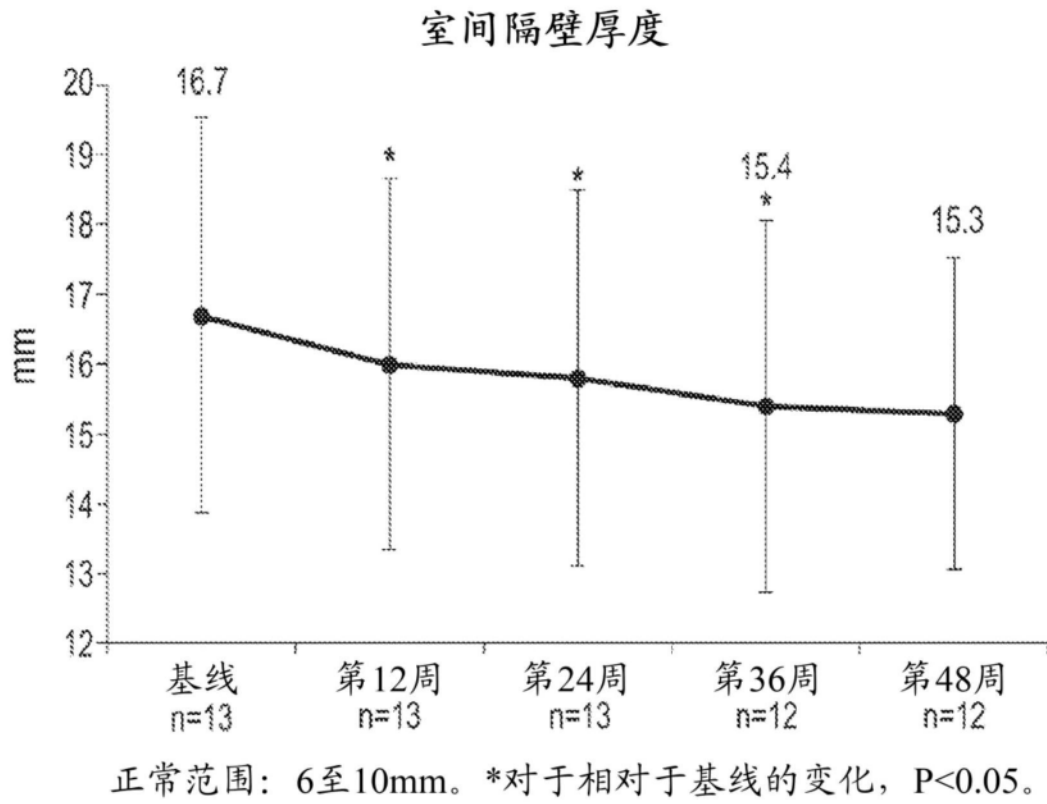


图3A

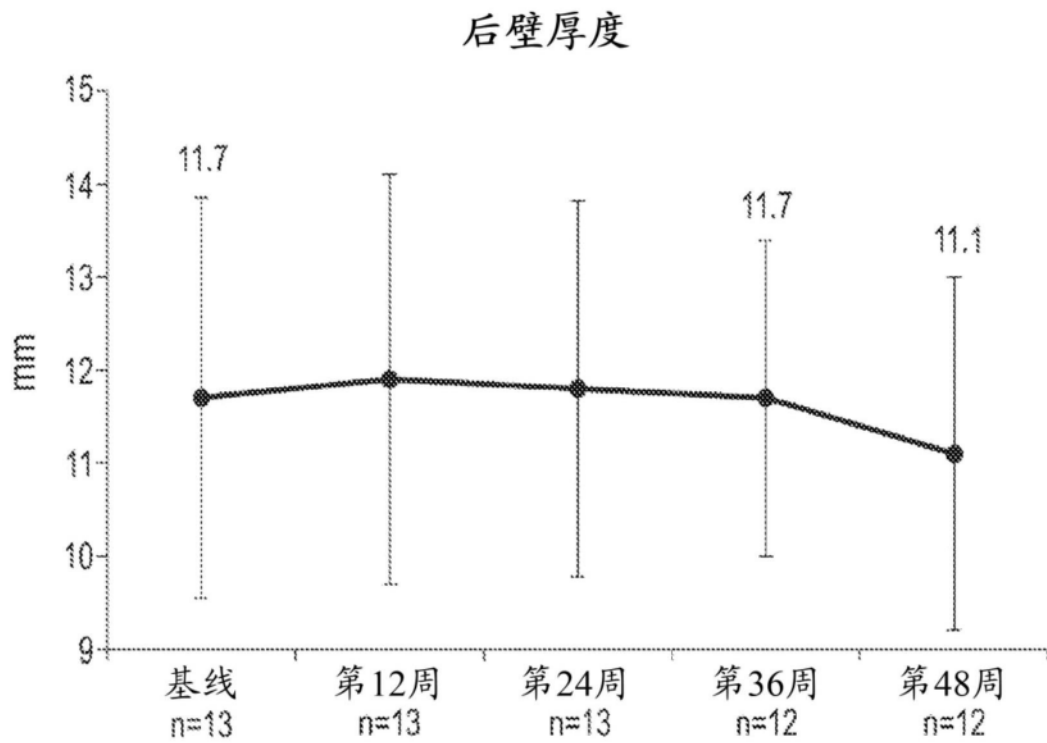


图3B

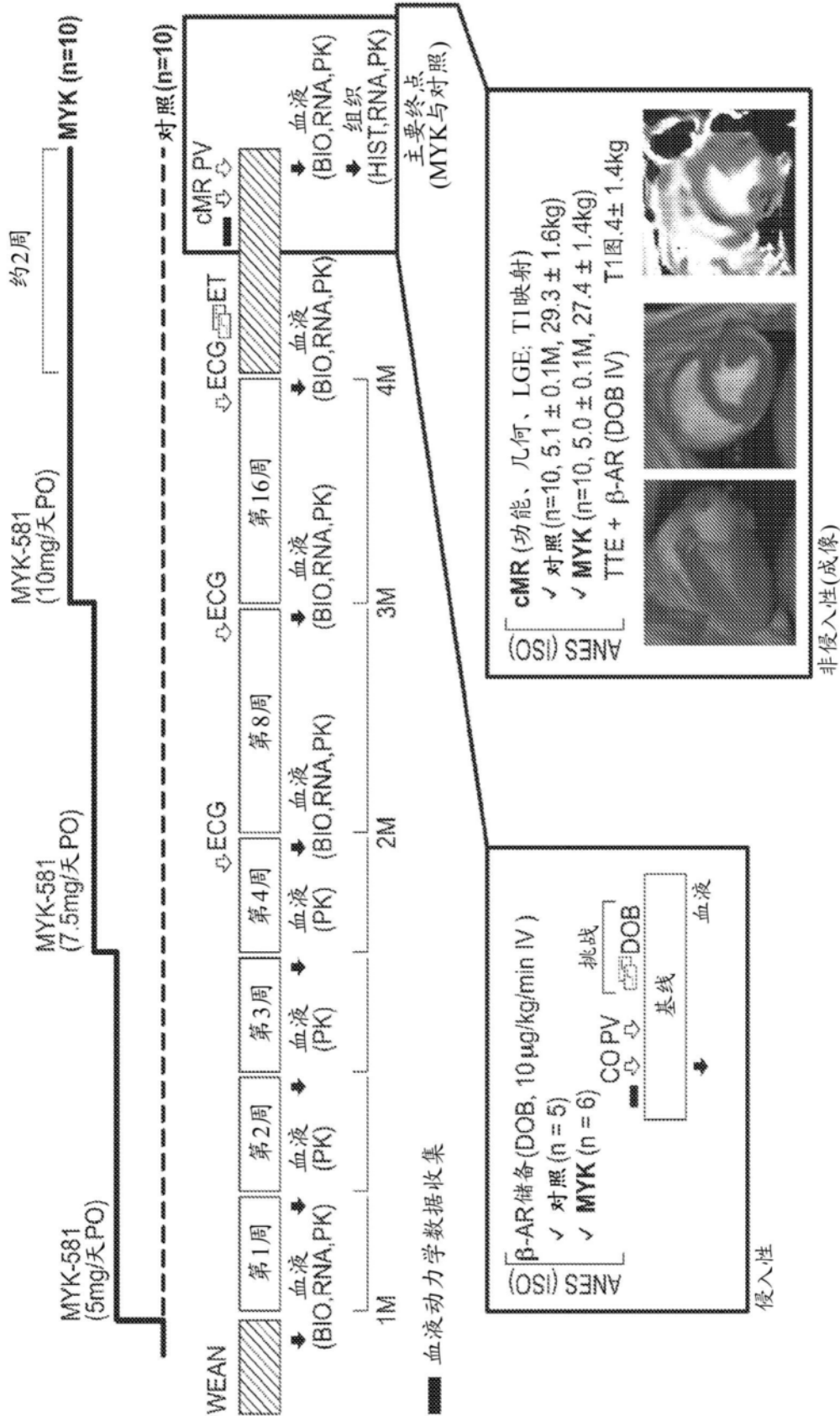


图4

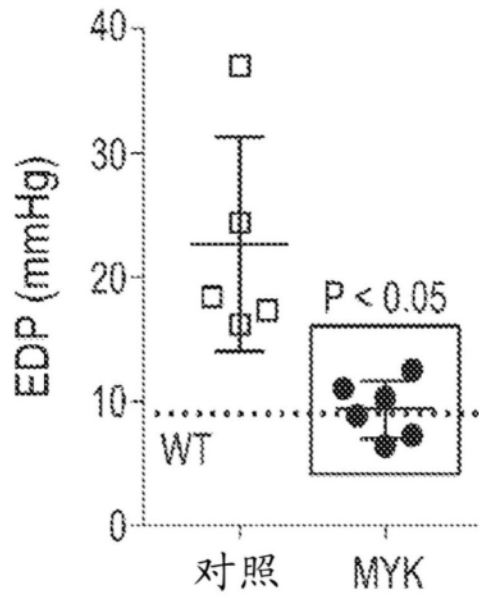


图5A

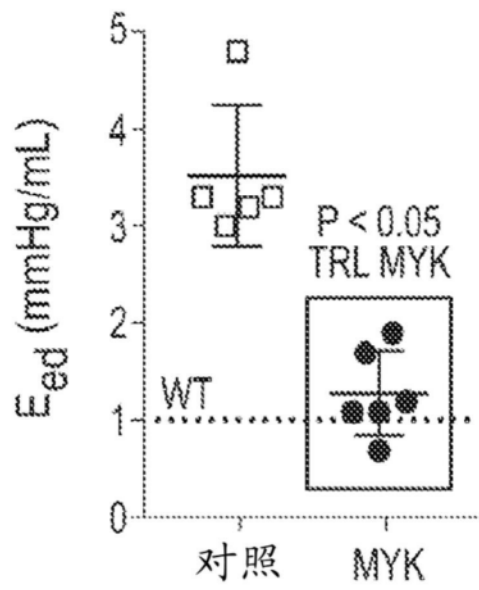


图5B

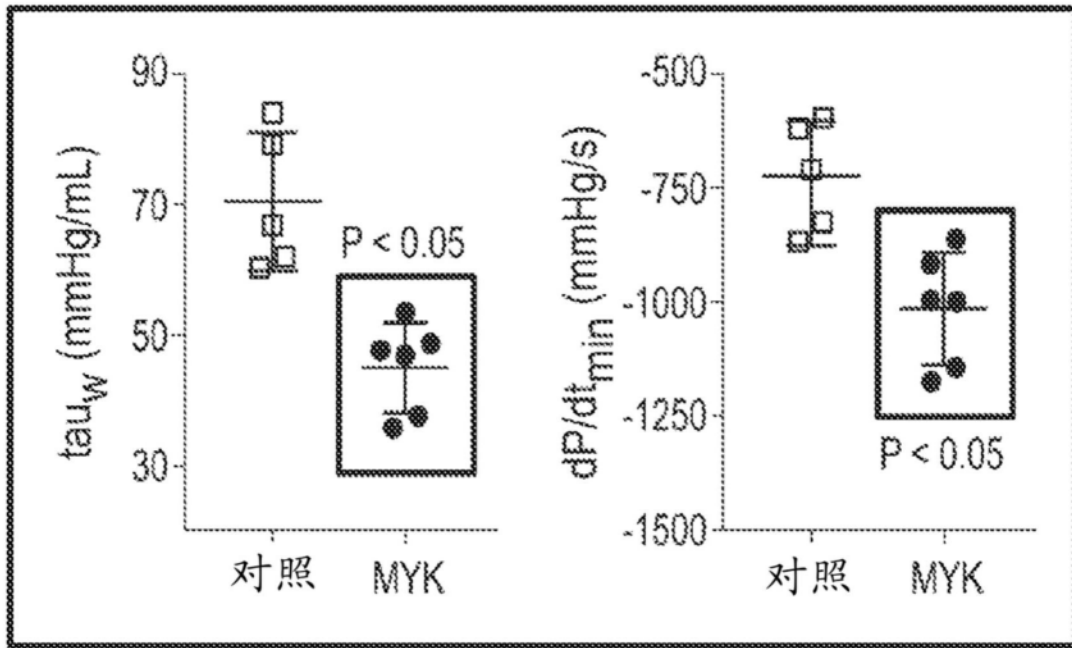


图5C

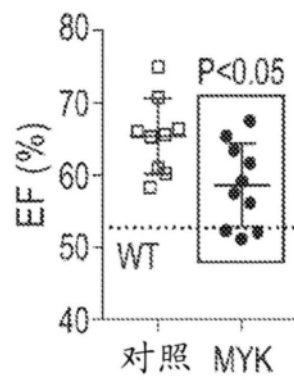


图6A

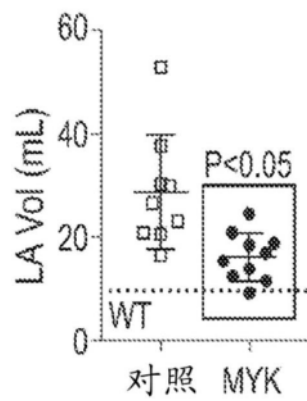


图6B

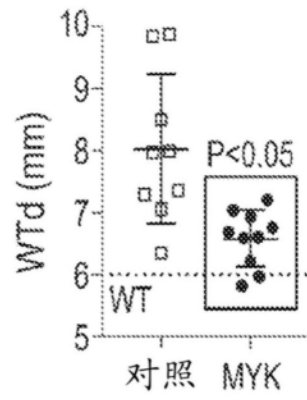


图6C

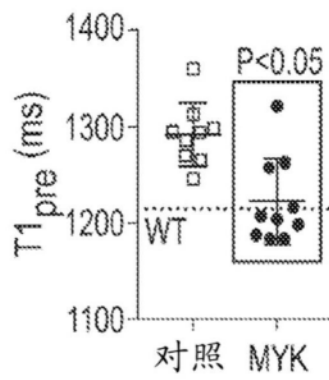


图6D

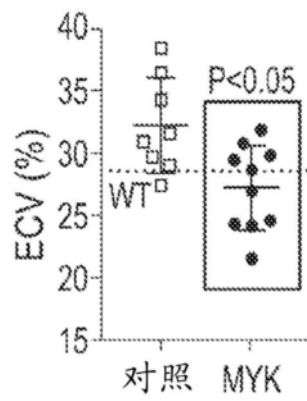


图6E

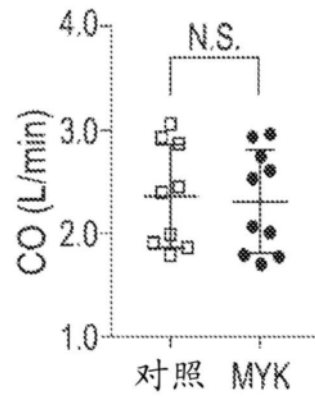


图6F

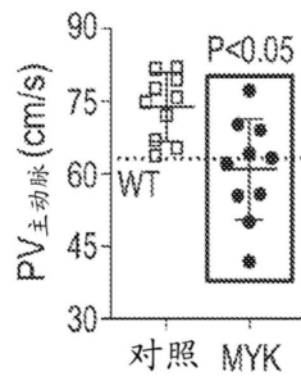


图6G

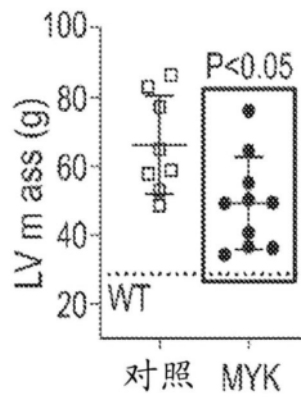


图6H

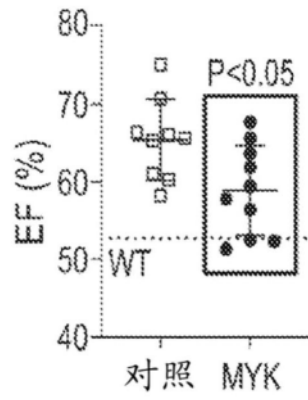


图6I

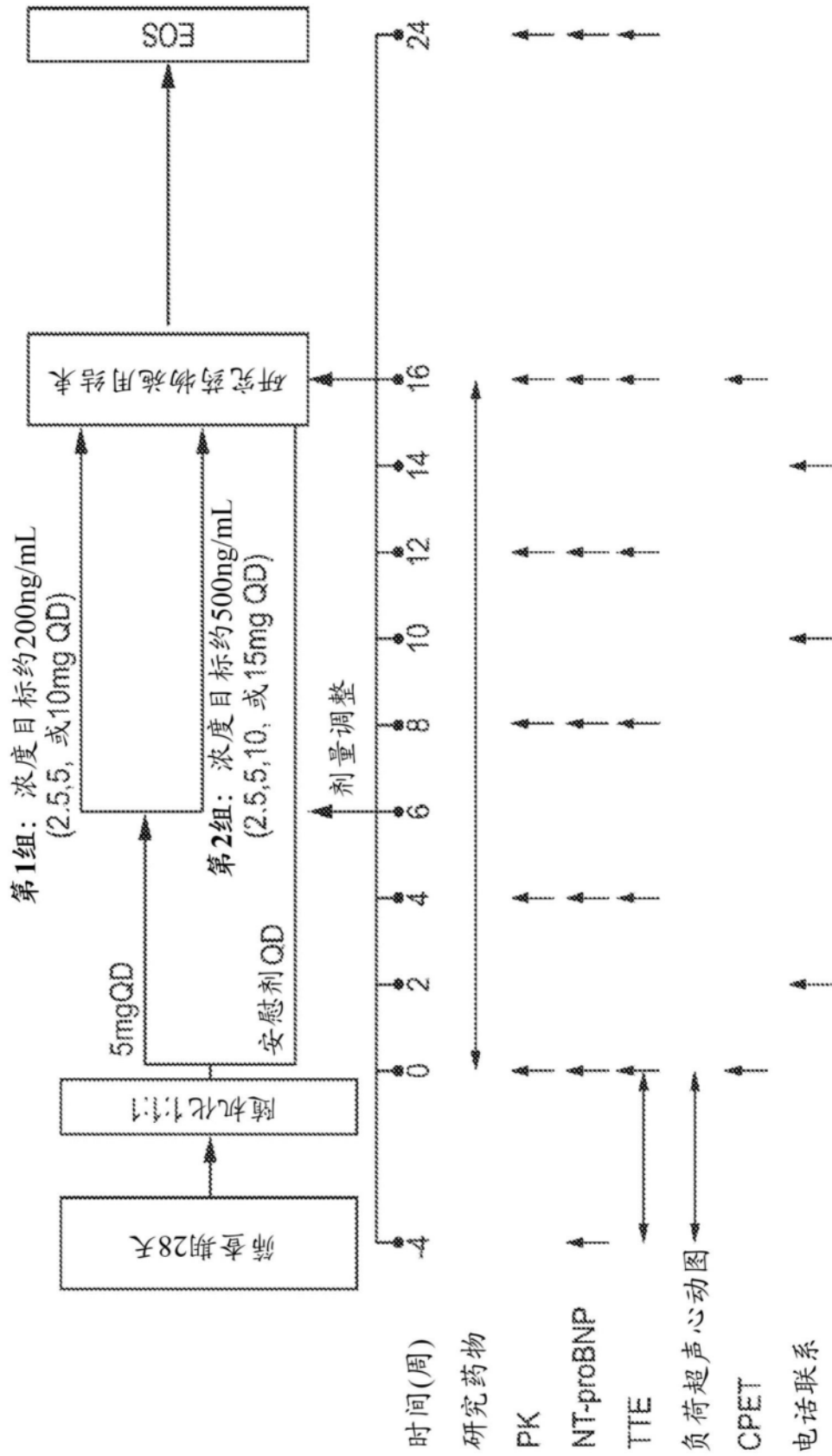


图7

第1组和第2组直到第24周的NT-ProBNP几何平均值

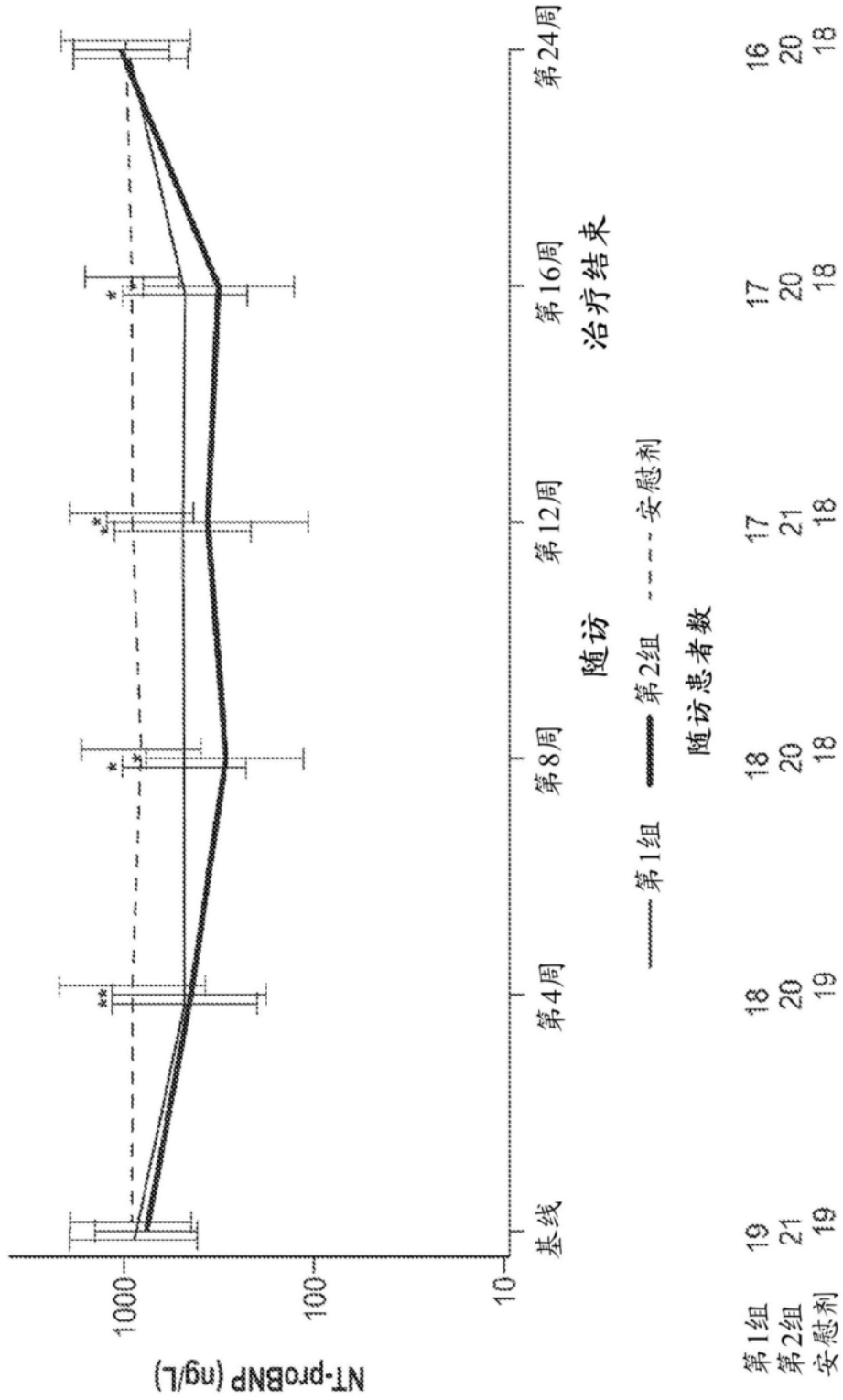


图8

基线cTnI升高的亚群中cTnI的几何平均值

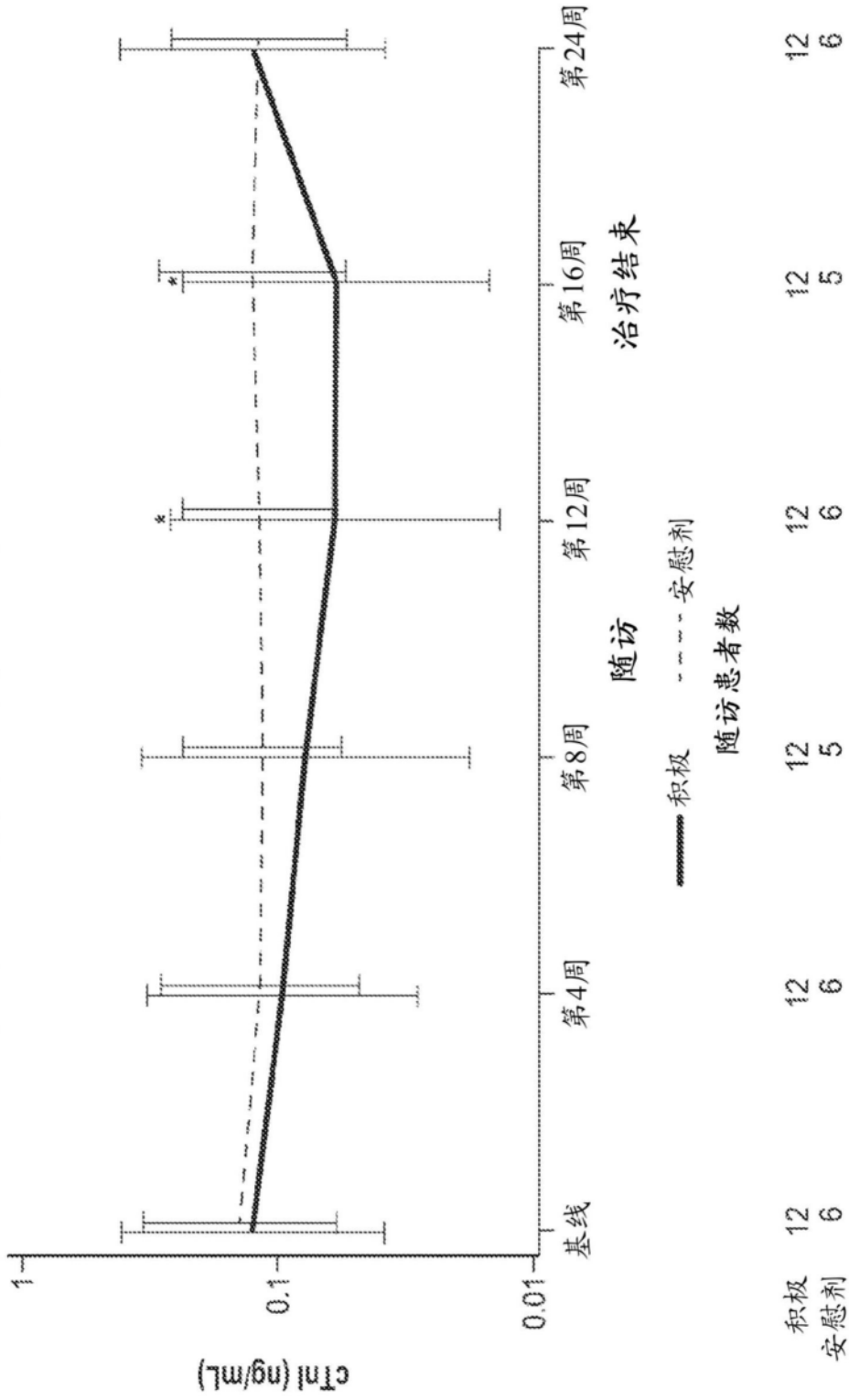


图9

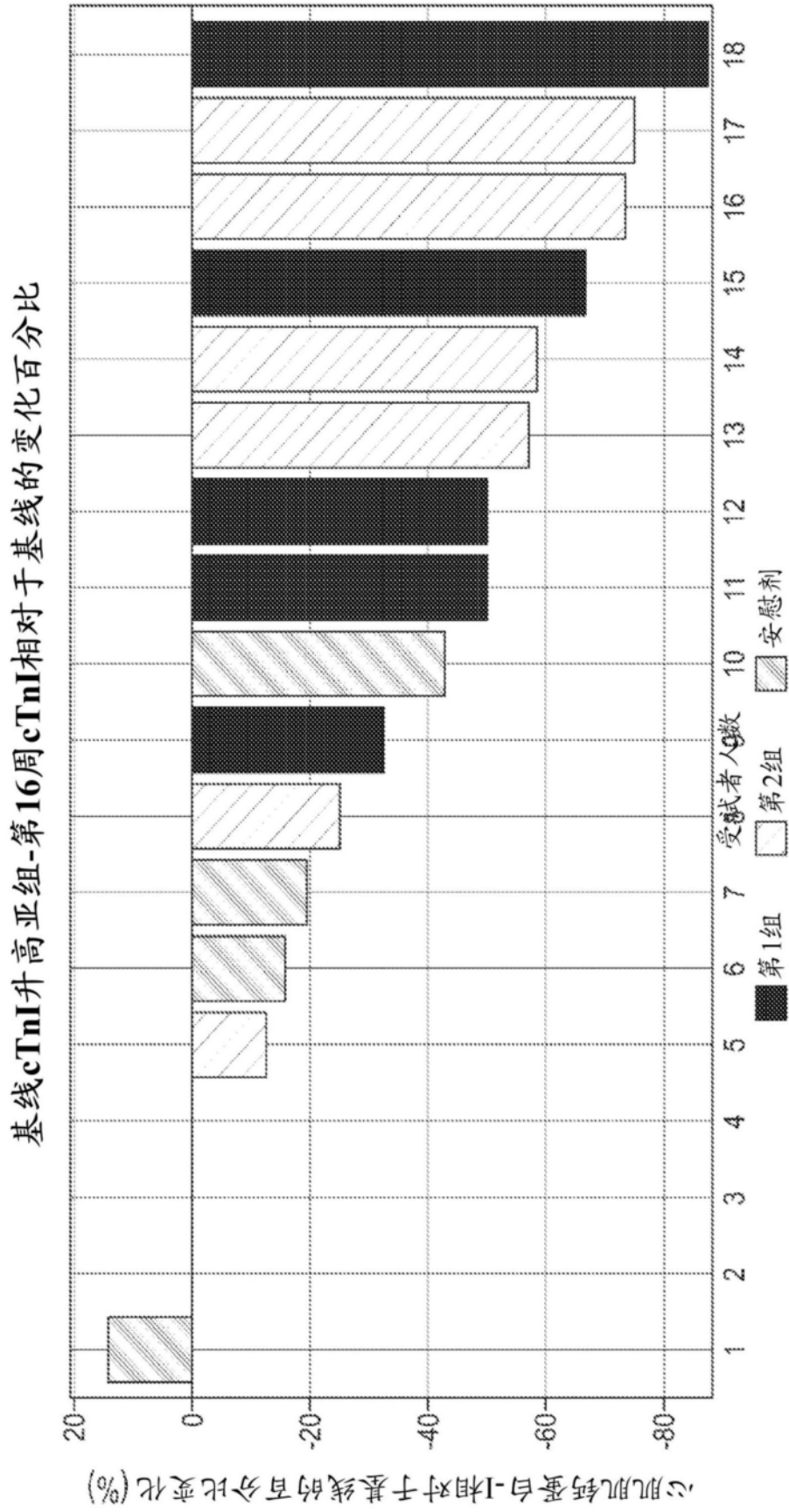


图10

参与者高敏感性心肌钙蛋白I (hs-cTnI)的变化百分比

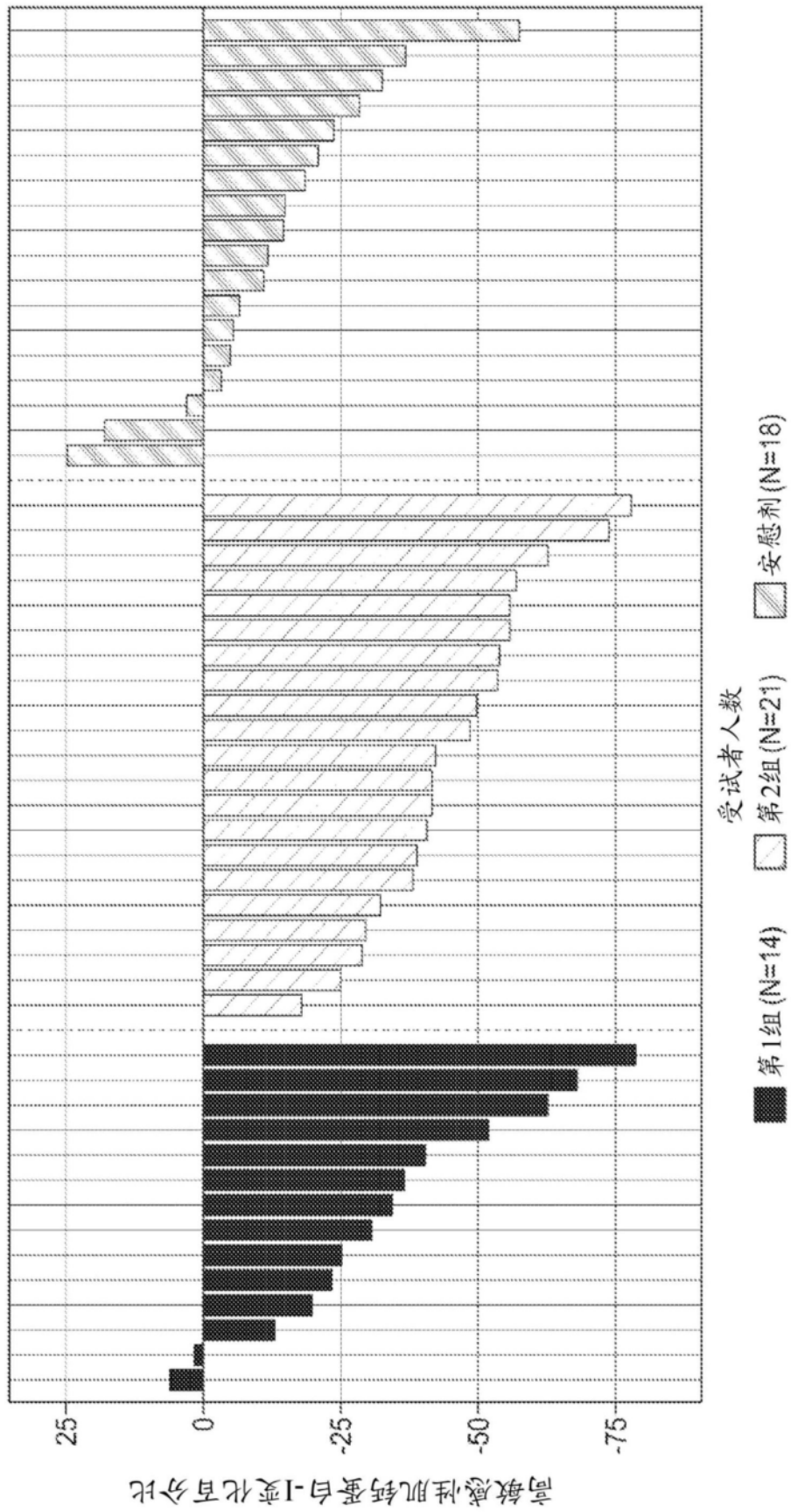
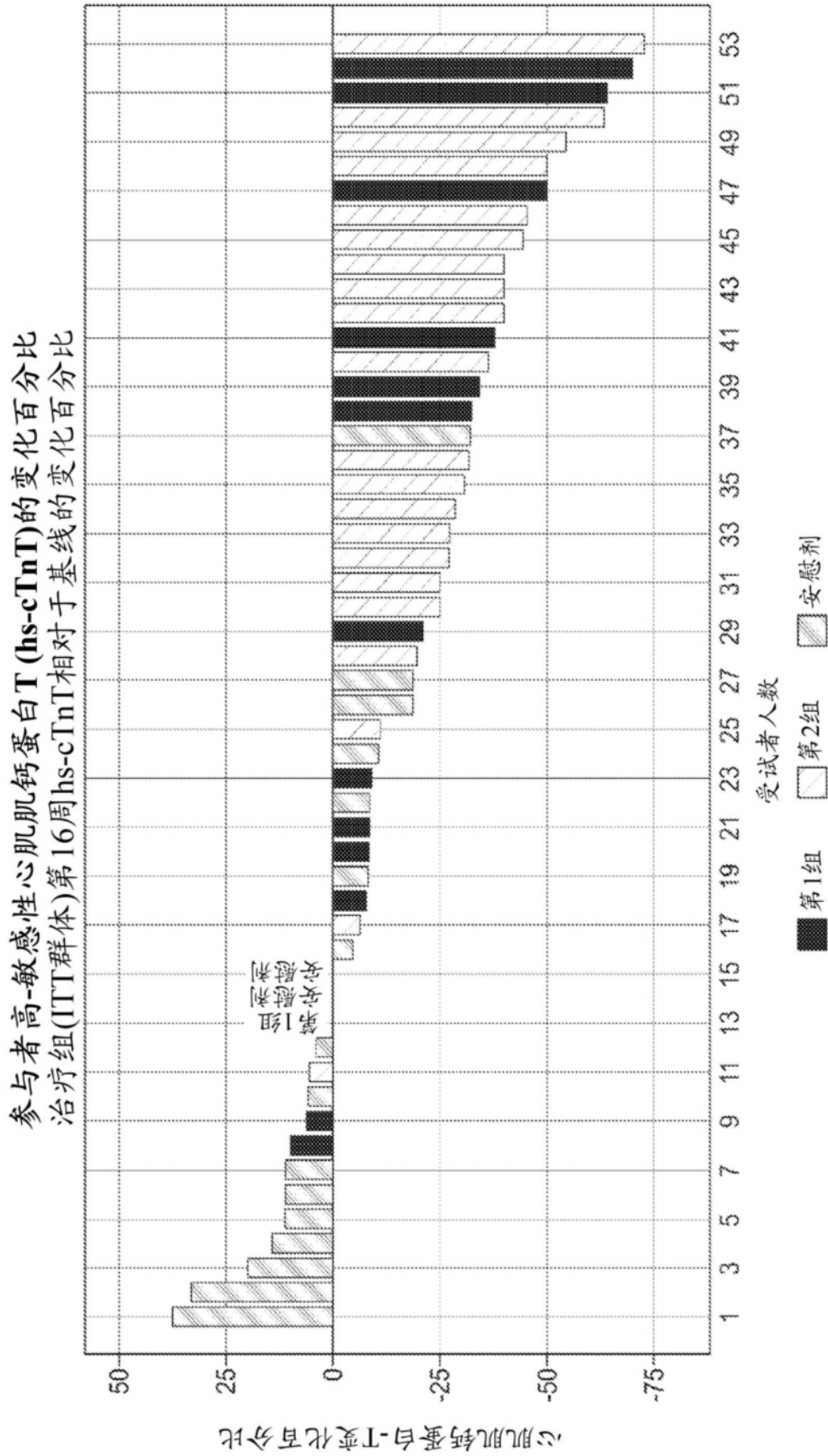


图11A



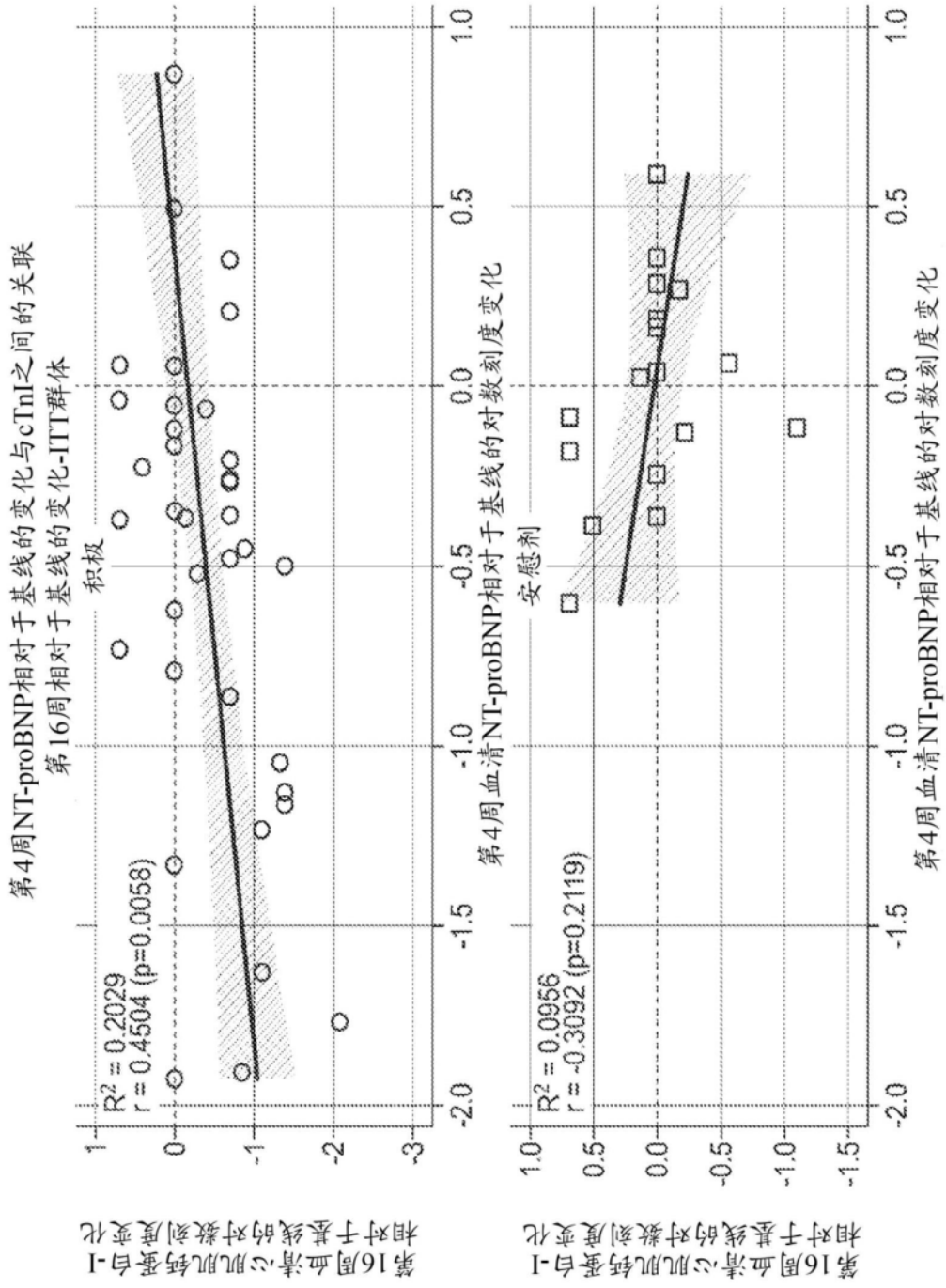


图12

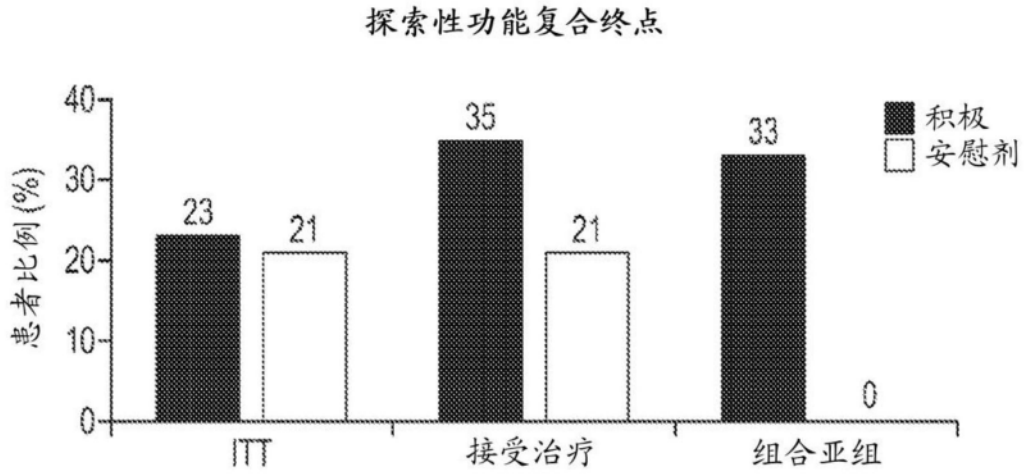
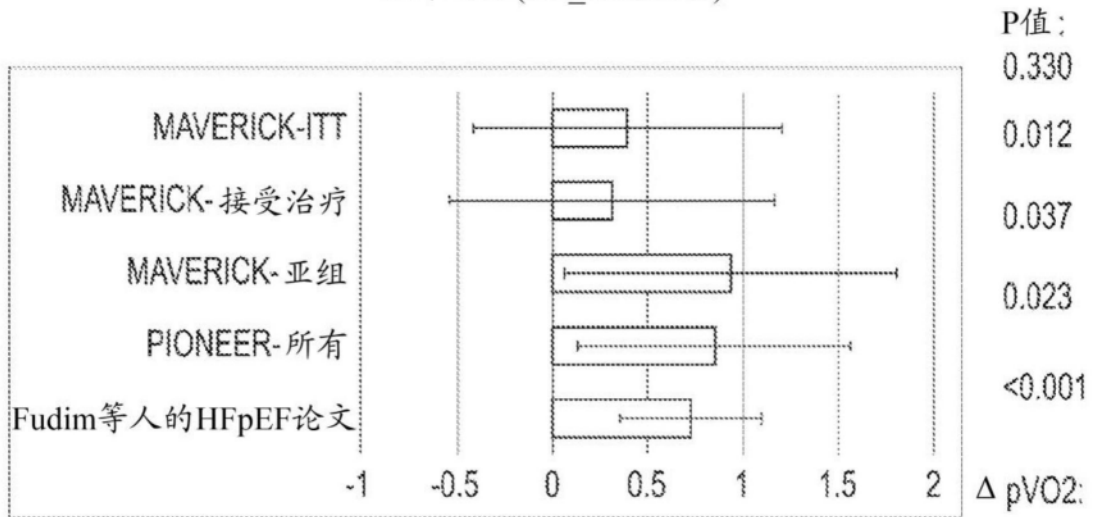


图13

NT-proBNP水平与pVO2之间的相关性

每增加一倍LOG₂的PVO₂
估计变化(NT_PROBNP)*



*以绝对值表示的斜率

图14

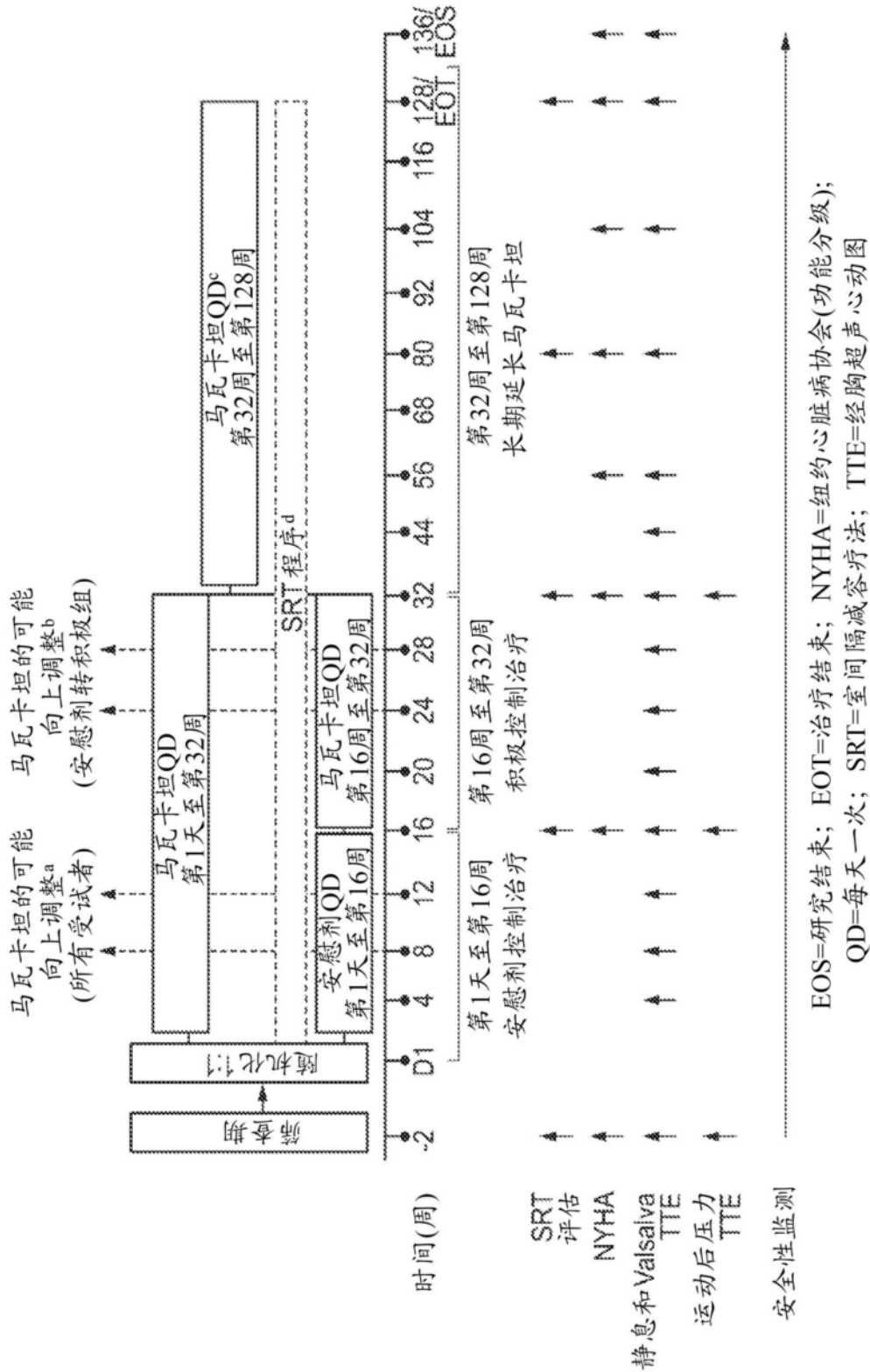


图15

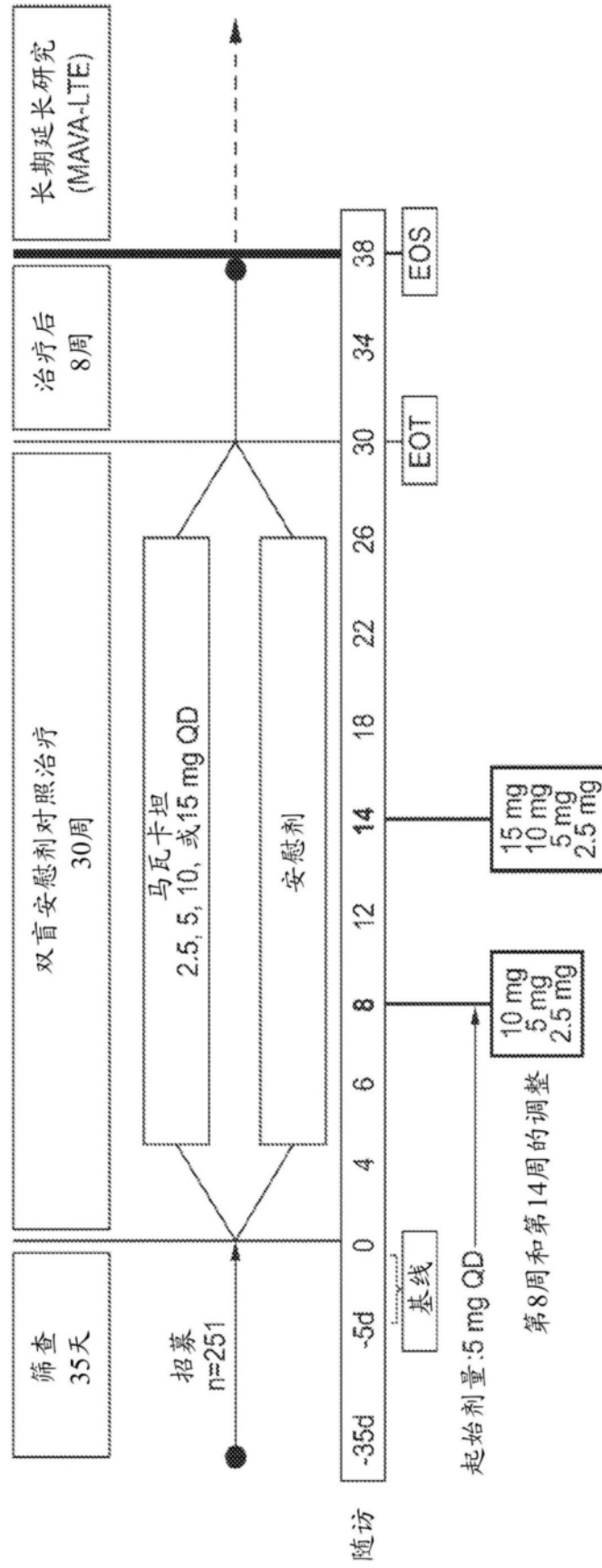


图16

亚组的运动后LVOT梯度的治疗效果

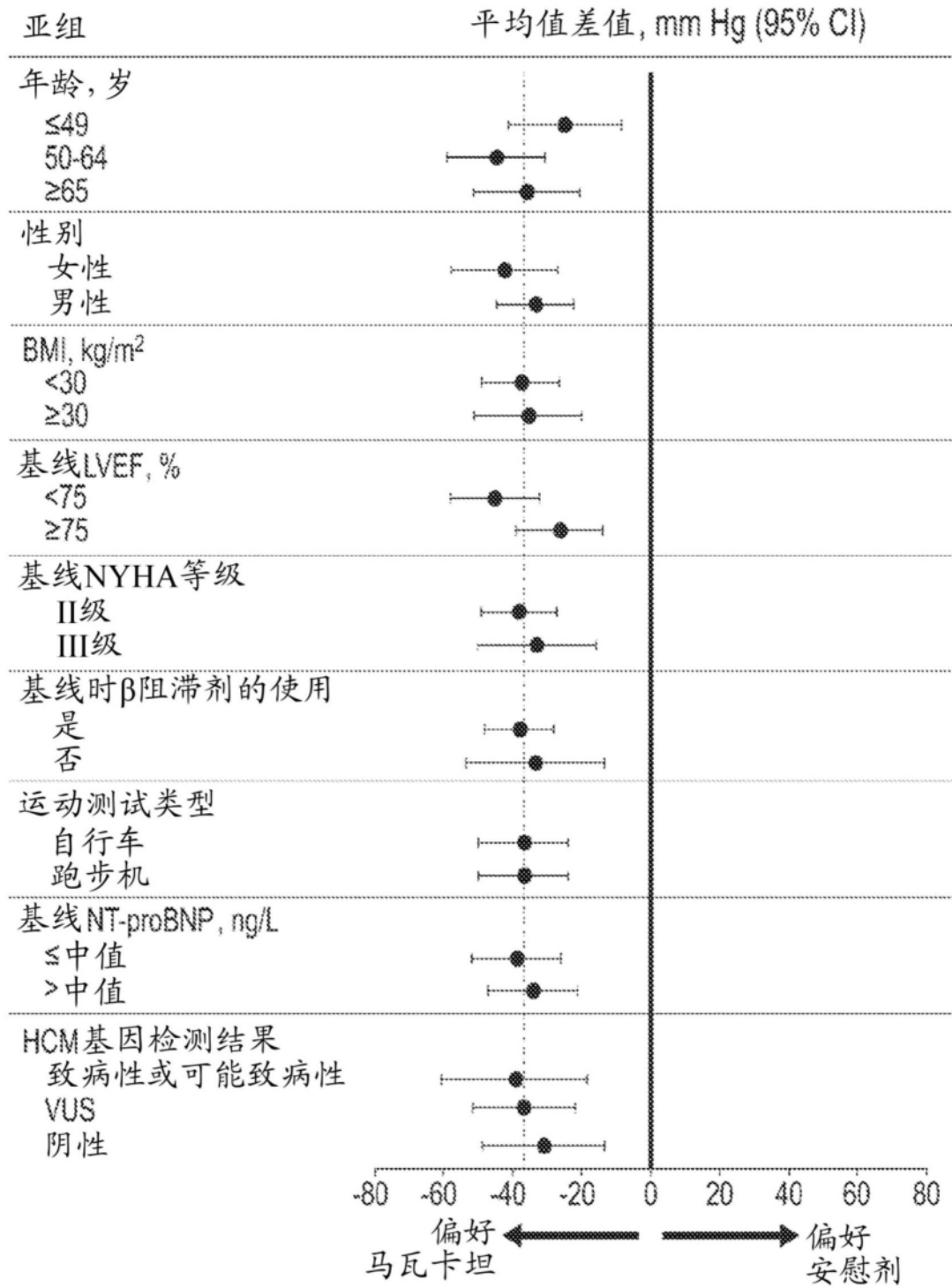


图17

亚组的主要复合终点的治疗效果

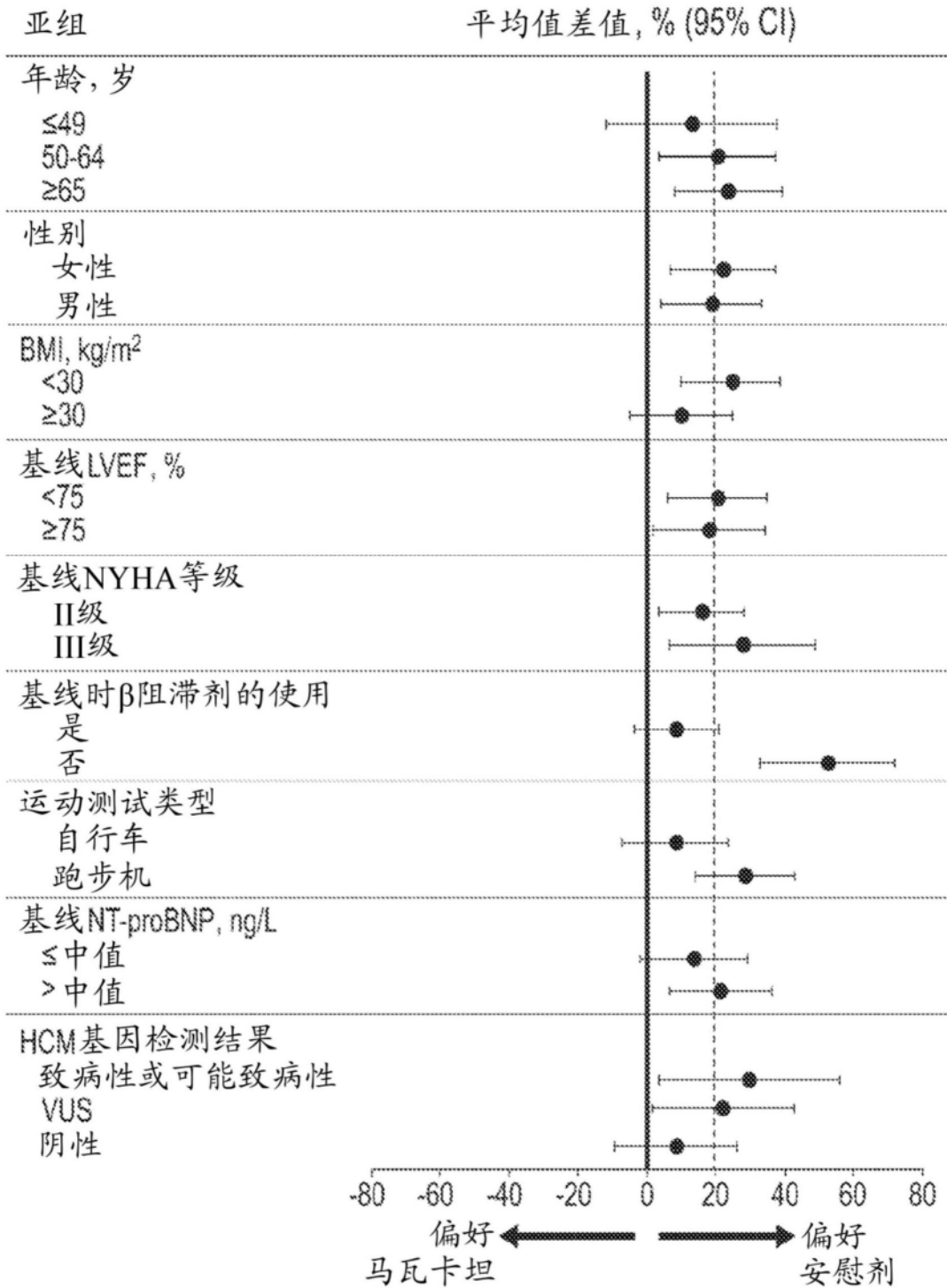


图18

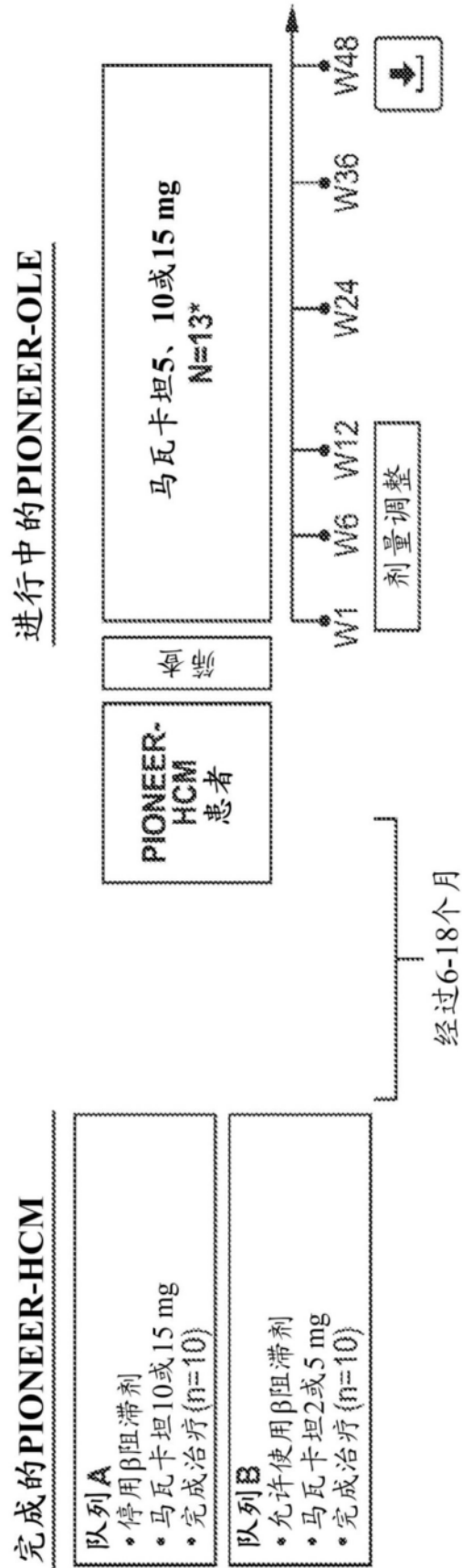


图19

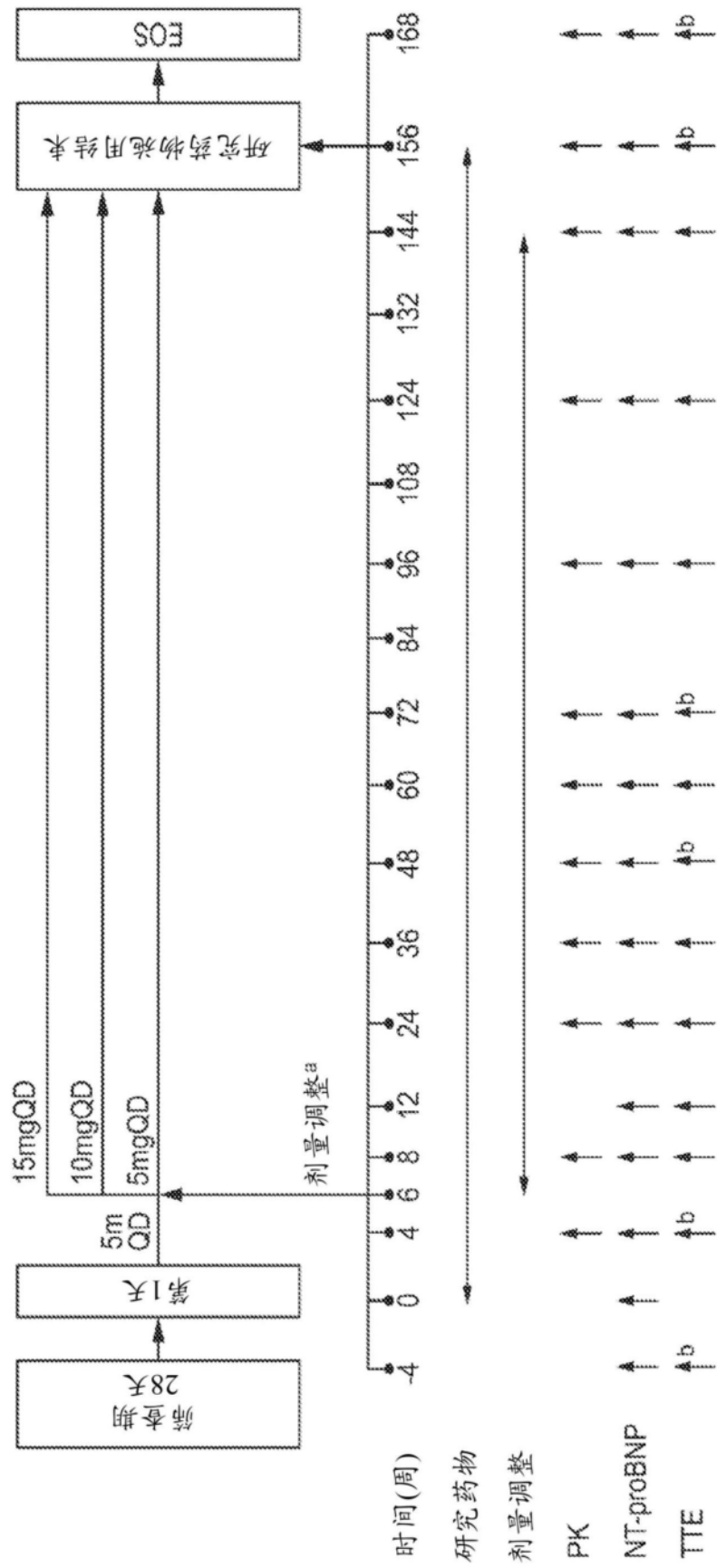


图20

SRX - 461 和 581

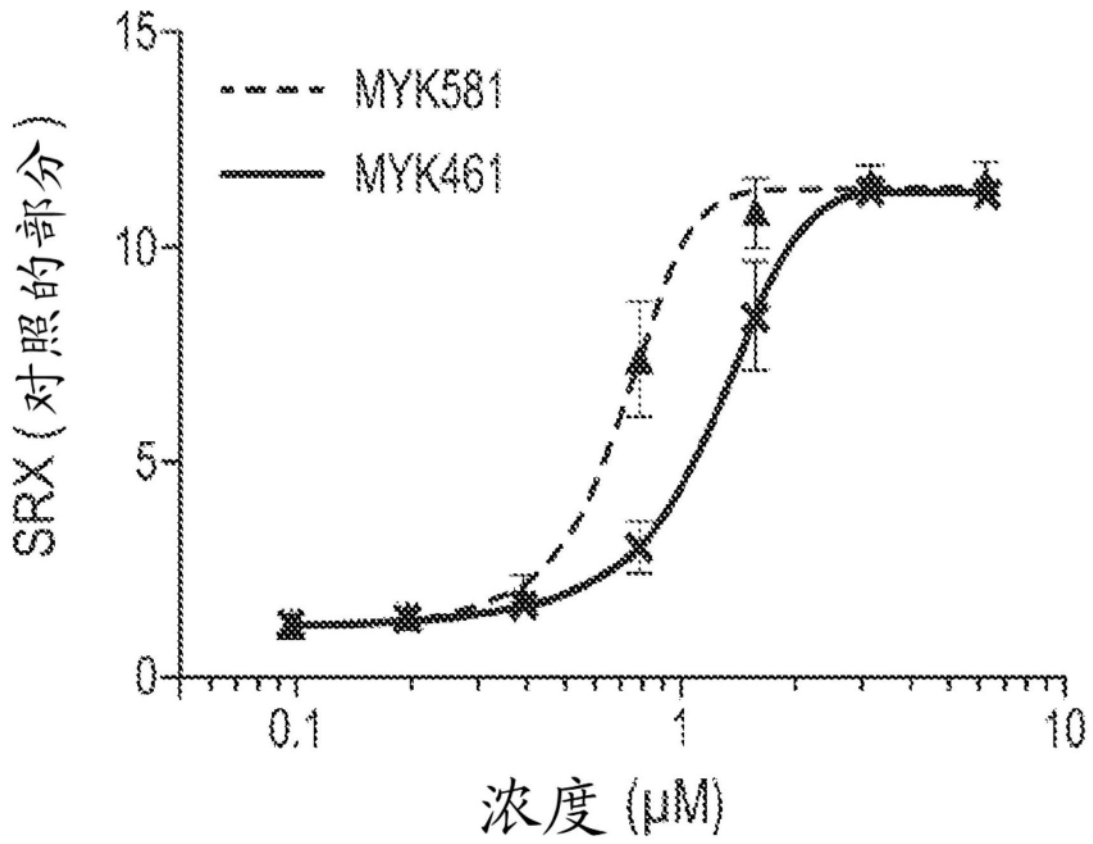


图21A

DRX ATP酶速率-461和581

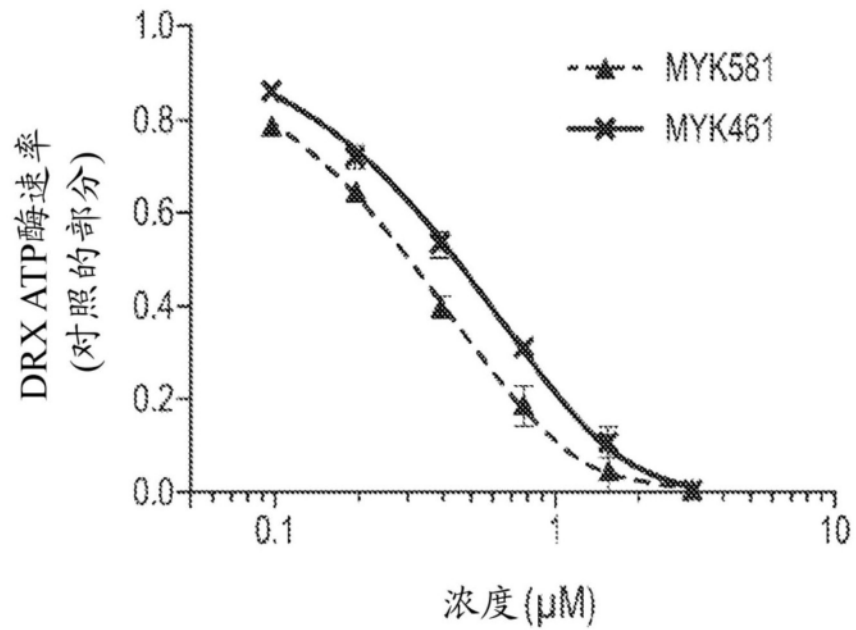


图21B

SRX ATP酶速率-461和581

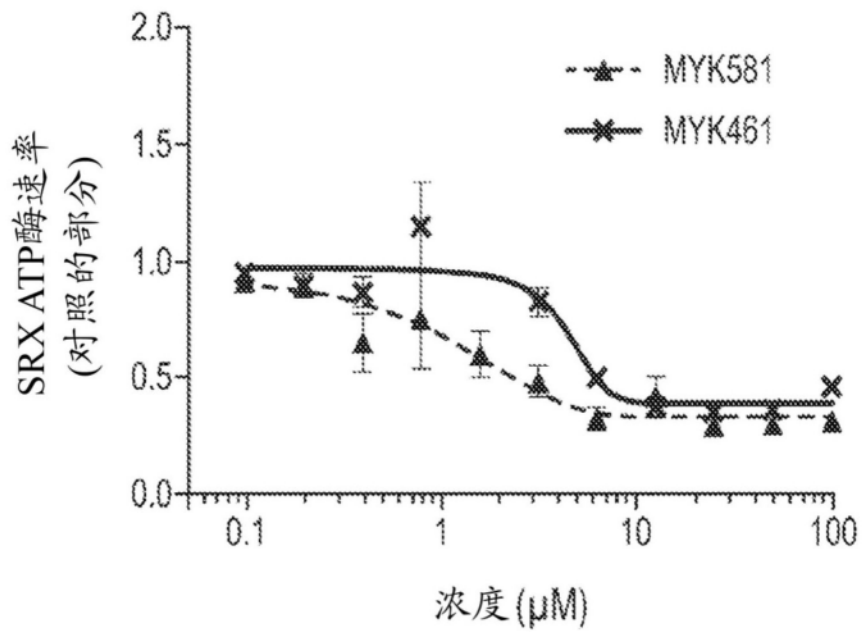


图21C