

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291286** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.09.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/55* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.11.10

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МОДУЛЯТОРОМ МИОЗИНА**

(31) 62/933,517; 62/933,970; 62/935,922;
63/001,473; 63/002,302; 63/006,701;
63/022,573; 63/059,143; 63/064,450

(32) 2019.11.10; 2019.11.11; 2019.11.15;
2020.03.29; 2020.03.30; 2020.04.07;
2020.05.10; 2020.07.30; 2020.08.12

(33) US

(86) PCT/US2020/059893

(87) WO 2021/092598 2021.05.14

(71) Заявитель:
МИОКАРДИА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Карлсон Тимоти, Дель Рио Карлос Л.,
Эдельберг Джей М., Фернандес
Сара, Хензе Маркус Патрик, Ма
Грейс Янфей, Макдауэлл Роберт,
Милиффе Мэтью Эдвардс, Зенерт
Эми, Семигран Марк Дж., Лампл
Кэти Л., Чжан Дэвид, Десай
Милинд Й., Ниссен Стив, Фан Лян,
Ламбинг Джозеф, Ли Ванинг, Обель
Даниэлл Л., Кэйн Брайан Эдмунд,
Зель Луис Чарльз (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении описаны способы лечения, включающие введение терапевтически эффективного количества модулятора миозина или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом, а также диагностические способы, применимые в связи с таким лечением. Учитывая данные, наблюдаемые в клинических исследованиях с мавакамтеном, а также с мавакамтеном и другими ингибиторами миозина в доклинических исследованиях, в этом изобретении представлено новое понимание того, как ингибиторы миозина могут быть полезны при патологическом состоянии HCM и других заболеваниях.

A1

202291286

202291286

A1

Способы лечения модулятором миозина

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительным заявкам США №: 62/933517, поданной 10 ноября 2019 г.; 62/933970, поданной 11 ноября 2019 г.; 62/935922, поданной 15 ноября 2019 г.; 63/001473, поданной 29 марта 2020 г.; 63/002302, поданной 30 марта 2020 г.; 63/006701, поданной 7 апреля 2020 г.; 63/022573, поданной 10 мая 2020 г.; 63/059143, поданной 30 июля 2020 г.; и 63/064450, поданной 12 августа 2020 г., полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[002] Настоящее изобретение относится к способам лечения, включающим введение терапевтически эффективного количества модулятора миозина или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом, и диагностическим способам, применимым в связи с таким лечением.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[003] Гипертрофическая кардиомиопатия (HCM) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, при котором чрезмерное сокращение сердечной мышцы и снижение наполняющей способности левого желудочка могут привести к развитию изнурительных симптомов и сердечной дисфункции. По оценкам, HCM поражает одного из 500 человек. Наиболее частой причиной HCM являются мутации белков кардиального саркомера. Примерно у двух третей пациентов с HCM путь, по которому кровь вытекает из сердца, известный как выводной тракт левого желудочка (ВТЛЖ), перекрывается увеличенной и пораженной мышцей, что ограничивает поток крови от сердца к остальной части организма (обструктивная HCM). У других субъектов утолщенная сердечная мышца не блокирует ВТЛЖ, и заболевание у таких пациентов обусловлено диастолическим нарушением из-за увеличения и ригидности сердечной мышцы (необструктивная HCM). У субъектов с обструктивной или необструктивной HCM нагрузка может привести к утомляемости или одышке, что нарушает повседневную активность субъекта. HCM также ассоциирована с повышенным риском фибрилляции предсердий, инсульта, сердечной недостаточности и внезапной кардиальной смерти.

[004] Мавакамтен представляет собой новый пероральный аллостерический модулятор кардиального миозина, разрабатываемый для лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM). Эта терапия предназначена для снижения сократительной способности сердечной мышцы путем ингибирования чрезмерного образования миозин-актиновых поперечных мостиков, что лежит в основе чрезмерной сократимости, гипертрофии левого желудочка и снижения характеристик растяжимости при HCM. Мавакамтен в настоящее время оценивается в нескольких клинических исследованиях для лечения обструктивной и необструктивной HCM. Опорное клиническое исследование фазы 3, известное как EXPLORER-HCM, проводится у субъектов с симптоматической обструктивной HCM, и, кроме того, клиническое исследование фазы 2, известное как MAVERICK-HCM, проводится у субъектов с симптоматической необструктивной HCM (nHCM); также продолжаются два долгосрочных исследования последующего наблюдения: открытое исследование-продолжение PIONEER с участием субъектов с обструктивной HCM из фазы 2 исследования PIONEER и MAVA-LTE, исследование-продолжение для субъектов, завершивших участие либо в исследовании EXPLORER-HCM, либо в исследовании MAVERICK-HCM. Мавакамтен является первым ингибитором миозина, включенным в клинические исследования.

[005] Учитывая данные, наблюдаемые в клинических исследованиях с мавакамтеном, а также с мавакамтеном и другими ингибиторами миозина в доклинических исследованиях, в этой заявке будет

представлено новое понимание того, как ингибиторы миозина могут быть полезны при патологическом состоянии HCM и других заболеваниях.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[006] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора миозина, при этом указанный субъект имеет (1) повышенный уровень кардиального тропонина и/или (2) повышенный уровень BNP или proBNP. В дополнительном варианте осуществления такой субъект имеет нормальную сократимость или систолическую гиперсократимость. В некоторых вариантах осуществления такой субъект имеет фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 52\%$ или $\geq 50\%$. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание сердца.

[007] В некоторых вариантах осуществления субъект, которого лечат ингибитором миозина, имеет (1) повышенный уровень кардиального тропонина и/или (2) повышенный уровень BNP или proBNP, при этом такой субъект имеет нормальную сократимость или систолическую гиперсократимость и (A) диастолическую дисфункцию или повышенное давление наполнения и/или (B) гипертрофию левого желудочка или увеличение левого предсердия.

[008] В некоторых вариантах осуществления такой субъект имеет фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 52\%$ или $\geq 50\%$. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет либо (1) диастолическую дисфункцию, (2) повышенное давление наполнения левого желудочка, либо (3) гипертрофию левого желудочка и/или увеличение размера левого предсердия.

[009] В некоторых вариантах осуществления модулятор миозина представляет собой ингибитор миозина. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой ингибитор миозина, конкретно указанный в данной заявке. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[010] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом у субъекта повышен уровень кардиального тропонина I (cTnI) или кардиального тропонина T (cTnT). В некоторых вариантах осуществления кардиальный тропонин представляет собой cTnI. В некоторых вариантах осуществления кардиальный тропонин представляет собой cTnT. В некоторых вариантах осуществления кардиальный тропонин представляет собой высокочувствительный cTnI (hs-cTnI). В некоторых вариантах осуществления кардиальный тропонин представляет собой высокочувствительный cTnT (hs-cTnT). В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание сердца.

[011] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания у субъекта, при этом субъект страдает симптомом сердечно-сосудистого заболевания.

[012] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения заболевания у субъекта, при этом указанный субъект страдает симптомом, выбранным из одышки, головокружения, боли в груди, обморока или ограничения повседневной активности. В некоторых вариантах осуществления ограничение повседневной активности выбирают из группы, состоящей из ограничения ухода за собой, двигательной активности или приема пищи. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание сердца.

[013] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения

фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание сердца.

[020] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект страдает диастолической дисфункцией, гипертрофией левого желудочка (LVH), стенокардией, ишемией, гипертрофической кардиомиопатией (HCM), рестриктивной кардиомиопатией (RCM) или сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (HFpEF); или при этом субъект страдает стенозом клапана аорты, смешанной систолической и диастолической дисфункцией LV, идиопатической гипертрофией RV, хроническим заболеванием почек, аортальной недостаточностью, тетрадой Фалло, митральным стенозом или острыми коронарными синдромами. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления стенокардия представляет собой микрососудистую стенокардию. В некоторых вариантах осуществления LVH представляет собой злокачественную LVH.

[021] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом у субъекта диагностирована HCM. В некоторых вариантах осуществления HCM представляет собой обструктивную HCM. В некоторых вариантах осуществления HCM представляет собой необструктивную HCM. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[022] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом у субъекта диагностирована HFpEF. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[023] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект страдает заболеванием, включающим оHCM, пHCM, HFpEF, гипертрофию левого желудочка (LVH) или стенокардию, включающий следующие этапы:

предоставление рекомендаций субъекту относительно тестирования на предмет повышенного уровня кардиального тропонина; и

введение субъекту терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, если субъект имеет повышенные уровни кардиального тропонина. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[024] В некоторых вариантах осуществления измеряемый кардиальный тропонин представляет собой cTnI, cTnT, hs-cTnI или hs-cTnT.

[025] В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает этап предоставления рекомендаций субъекту тестирования на предмет повышенных уровней NT-proBNP или BNP, а затем введение модулятора или ингибитора миозина, если наблюдаются повышенные уровни кардиального

тропонина и повышенные уровни NT-proBNP или BNP.

[026] В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает этап предоставления рекомендаций субъекту относительно тестирования на предмет повышенного E/e' , а затем введение модулятора или ингибитора миозина, если наблюдаются повышенные уровни кардиального тропонина и повышенное соотношение E/e' .

[027] В некоторых вариантах осуществления повышенное соотношение E/e' превышает 10. В некоторых вариантах осуществления повышенное соотношение E/e' превышает 13. В некоторых вариантах осуществления повышенное соотношение E/e' превышает 14.

[028] В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает этап предоставления рекомендаций субъекту относительно тестирования на предмет повышенных уровней NT-proBNP или BNP, а затем введение модулятора или ингибитора миозина, если (1) наблюдаются повышенные уровни NT-proBNP или BNP и (2) повышенное соотношение E/e' .

[029] В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает этап предоставления рекомендаций субъекту тестирования на предмет повышенных уровней кардиального тропонина (т. е. cTnI или cTnT) и/или повышенных уровней NT-proBNP или BNP, и/или повышенного E/e' , а затем введение модулятора или ингибитора миозина, если наблюдаются повышенные уровни кардиального тропонина, повышенные уровни NT-proBNP или BNP, и/или повышенное соотношение E/e' .

[030] В некоторых вариантах осуществления заболевание у субъекта диагностируют в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). В некоторых вариантах осуществления лечение включает этап оценки балла по классификации NYHA у субъекта до и после введения терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом снижение балла по шкале NYHA после введения модулятора или ингибитора миозина указывает на снижение степени заболевания у субъекта.

[031] В некоторых вариантах осуществления лечение включает этап введения модулятора или ингибитора миозина до тех пор, пока субъект не перейдет из класса III в класс II или из класса II в класс I по классификации NYHA. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[032] В некоторых вариантах осуществления балл по классификации NYHA субъекта после введения терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина снижается с класса III до класса II или с класса II до класса I.

[033] В некоторых вариантах осуществления заболевание у субъекта диагностируют в соответствии с Канзасским опросником для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ).

[034] В некоторых вариантах осуществления лечение включает этап: определения балла KCCQ субъекта до и после введения терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом повышенный балл KCCQ после введения модулятора или ингибитора миозина указывает на снижение степени тяжести заболевания у субъекта.

[035] В некоторых вариантах осуществления у субъекта оценивают пиковое потребление кислорода (VO_2) во время физической нагрузки до и после введения терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом увеличение пикового потребления кислорода у субъекта после введения модулятора или ингибитора миозина указывает на уменьшение степени HCM или по меньшей мере одного симптоматического компонента или его состояния у субъекта. В некоторых вариантах осуществления у субъекта оценивают наклон кривой VE/VCO_2 или VE/VCO_2 во время физических упражнений до и после

введения терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[036] В некоторых вариантах осуществления после введения терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина у субъекта наблюдается улучшение показателя pVO_2 . В некоторых вариантах осуществления у субъекта отмечается улучшение по классу NYHA. В некоторых вариантах осуществления у субъекта отмечается (i) улучшение показателя pVO_2 по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижение на 1 или более класса по NYHA или (ii) улучшение показателя pVO_2 по меньшей мере на 3,0 мл/кг/мин без ухудшения по классу NYHA. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается улучшение наклона кривой VE/VCO_2 или VE/VCO_2 .

[037] В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается риск развития серьезного сердечно-сосудистого явления. В некоторых вариантах осуществления основное сердечно-сосудистое явление выбирают из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения заболевания и инфаркта миокарда. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается статистически значимое снижение уровня (уровней) кардиального тропонина и/или NT-proBNP или BNP.

[038] В некоторых вариантах осуществления у пациентов диагностирована HCM и они соответствуют критериям для хирургического вмешательства или чрескожной абляции для лечения заболевания. В некоторых вариантах осуществления HCM представляет собой обструктивную HCM. В некоторых вариантах осуществления HCM представляет собой неструктивную HCM.

[039] В некоторых вариантах осуществления у пациентов была диагностирована HFpEF.

[040] В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, представляет собой ребенка, подростка или взрослого. В некоторых вариантах осуществления возраст подростка составляет 12-17 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст ребенка составляет 5-11 лет.

[041] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ снижения смертности у субъекта, страдающего симптомом, вызванным сердечно-сосудистым заболеванием, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного начального количества модулятора или ингибитора миозина для достижения желаемого стабильного клинического состояния, с последующим применением схемы со сниженной дозой модулятора или ингибитора миозина для поддержания или улучшения желаемого клинического состояния. В некоторых вариантах осуществления способ представляет собой способ лечения сердечно-сосудистых заболеваний, который приводит к снижению смертности.

[042] В некоторых вариантах осуществления симптом, обусловленный сердечно-сосудистым заболеванием, представляет собой одышку, головокружение, боль в груди, обморок, утомляемость или ограничение повседневной активности. В некоторых вариантах осуществления ограничение повседневной активности выбирают из группы, состоящей из ограничения ухода за собой, двигательной активности или приема пищи. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое заболевание выбирают из группы, состоящей из оHCM, пHCM, HFpEF, LVH или стенокардии. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[043] В некоторых вариантах осуществления основное сердечно-сосудистое явление выбирают из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения заболевания и инфаркта миокарда.

[044] В некоторых вариантах осуществления схема со сниженной суточной дозой включает количество мавакамтена примерно в 3, 4 или 5 раз меньшее по сравнению с необходимым количеством для поддержания

уровня мавакамтена в плазме крови у субъекта. В некоторых вариантах осуществления уровень мавакамтена в плазме крови составляет от 200 до 750 нг/мл.

[045] В некоторых вариантах осуществления схема со сниженной дозой включает менее 5 мг в сутки, 4 мг или менее в сутки, 3 мг или менее в сутки, 2 мг или менее в сутки или 1 мг или менее в сутки. В некоторых вариантах осуществления начальное терапевтически эффективное количество мавакамтена составляет от около 5 мг до около 15 мг, а схема со сниженной дозой составляет менее 5 мг мавакамтена в сутки.

[046] В некоторых вариантах осуществления для субъекта постоянно применяют схему со сниженной дозой.

[047] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения субъекта после терапии по уменьшению перегородки (SRT), включающий применение для субъекта схемы со сниженной дозой модулятора или ингибитора миозина для поддержания стабильного желаемого клинического состояния после терапии по уменьшению перегородки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[048] В некоторых вариантах осуществления схема со сниженной дозой включает суточное количество мавакамтена для достижения концентрации в плазме крови 50–350 нг/мл или менее 5 мг в сутки, 4 мг или менее в сутки, 3 мг или менее в сутки, 2,5 мг или менее в сутки или 1 мг или менее в сутки.

[049] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ предотвращения HCM или LVH у субъекта с риском развития HCM или LVH, включающий этап введения субъекту из группы риска, нуждающемуся в этом, модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект имеет повышенный уровень кардиального тропонина. В некоторых вариантах осуществления субъект из группы риска дополнительно имеет повышенный уровень рго-BNP. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[050] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ предотвращения HCM или LVH у субъекта с риском развития HCM или LVH, включающий этап введения нуждающемуся в этом субъекту низкой дозы модулятора или ингибитора миозина для полного или частичного предотвращения развития HCM или LVH. В некоторых вариантах осуществления модулятор или ингибитор миозина вводят постоянно. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, представляет собой ребенка, подростка или взрослого. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет симптом HCM или LVH, включающий одышку, головокружение, боль в груди, обморок, утомляемость и ограничение повседневной активности.

[051] В некоторых вариантах осуществления ограничение повседневной активности выбирают из группы, состоящей из ограничения ухода за собой, двигательной активности или приема пищи. В некоторых вариантах осуществления низкая доза модулятора или ингибитора миозина представляет собой количество, которое в 3-5 раз меньше, чем количество ингибитора миозина, необходимое для снижения градиента ВТЛЖ у пациента с оHCM. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[052] В некоторых вариантах осуществления низкая доза мавакамтена составляет менее 5 мг в сутки или является количеством, достаточным для поддержания концентрации мавакамтена в плазме крови на уровне от 50 до 350 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления низкая доза мавакамтена составляет 1 мг, 2 мг, 2,5 мг или 3 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления схему введения модулятора или ингибитора миозина применяют для субъекта на ранней стадии развития HCM или LVH.

[053] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ уменьшения нежелательного явления у субъекта, связанного со снижением сердечного выброса, после лечения, включающего модулятор или ингибитор миозина, включающий этап введения субъекту терапевтической дозы бета-адренергического агониста. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[054] В некоторых вариантах осуществления бета-адренергический агонист представляет собой добутамин или левосимендан. В некоторых вариантах осуществления терапевтическая доза бета-адренергического агониста составляет от около 5 мкг/кг/мин до около 10 мкг/кг/мин инфузии добутамина. В некоторых вариантах осуществления терапевтическая доза бета-адренергического агониста представляет собой инфузию от около 0,2 до около 0,4 мкмоль/кг левосимендана в течение около 30 минут.

[055] В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает дополнительный этап введения субъекту внутривенной добавки объема и/или артериального сосудосуживающего агента. В некоторых вариантах осуществления артериальный сосудосуживающий агент является адренергическим агонистом.

[056] В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает мониторинг концентрации мавакамтена в плазме крови у субъекта и определение того, что субъект получил сверхтерапевтическую дозу мавакамтена, на основании измеренной концентрации в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает мониторинг ФВЛЖ и/или мониторинг NT-proBNP и определение того, что субъект получил (или, вероятно, получил) сверхтерапевтическую дозу мавакамтена, на основе измеренных ФВЛЖ и/или NT-proBNP. В некоторых вариантах осуществления сверхтерапевтическая доза мавакамтена представляет собой дозу мавакамтена, которая обуславливает концентрацию мавакамтена в плазме крови субъекта выше около 1000 нг/мл.

[057] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения субъекта мавакамтеном в течение более 28 недель или более 48 недель (т. е. может включать более длительное введение).

[058] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект имеет повышенный уровень кардиального тропонина и/или повышенное соотношение E/e' , при этом кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин I (сTnI) или кардиальный тропонин T (сTnT). В некоторых вариантах осуществления субъект также имеет повышенный уровень NT-proBNP или BNP. В некоторых вариантах осуществления субъект также имеет повышенное соотношение E/e' .

[059] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет нормальную или гиперсократительную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В некоторых вариантах осуществления нормальная ФВЛЖ составляет 52-74% или в некоторых вариантах осуществления – 50-74%.

[060] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает диастолической дисфункцией, гипертрофией левого желудочка (LVH), злокачественной LVH, стенокардией, ишемией, гипертрофической кардиомиопатией (HCM), рестриктивной кардиомиопатией (RCM) или сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

[061] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает стенозом аортального клапана, смешанной систолической и диастолической дисфункцией LV, идиопатической гипертрофией RV, хроническим заболеванием почек, аортальной недостаточностью, тетрадой Фалло, митральным стенозом или острыми

коронарными синдромами.

[062] В некоторых вариантах осуществления модулятор миозина представляет собой ингибитор миозина. В дополнительных вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[063] В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого явления, при этом серьезное сердечно-сосудистое явление выбирают из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.

[064] В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается статистически значимое снижение уровня (уровней) (a) кардиального тропонина и/или (b) NT-proBNP или BNP.

[065] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект страдает заболеванием, включающим оНСМ, пНСМ, HFpEF, диастолическую дисфункцию, гипертрофию левого желудочка (LVH), злокачественную LVH, ишемию или стенокардию, включающий следующие этапы: предоставление рекомендаций субъекту относительно тестирования на предмет повышенного уровня кардиального тропонина и/или повышенного E/e' и введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, если субъект имеет повышенные уровни кардиального тропонина и/или повышенное соотношение E/e'.

[066] В некоторых вариантах осуществления кардиальный тропонин представляет собой измеренный cTnI или cTnT. В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает этап предоставления рекомендаций субъекту относительно тестирования на предмет повышенного E/e', а затем введение модулятора или ингибитора миозина, если наблюдаются повышенные уровни кардиального тропонина и повышенное соотношение E/e'.

[067] В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает этап предоставления рекомендаций субъекту относительно тестирования на предмет повышенных уровней NT-proBNP или BNP, а затем введение модулятора или ингибитора миозина, если наблюдаются повышенные уровни кардиального тропонина и повышенные уровни NT-proBNP или BNP и повышенное соотношение E/e'.

[068] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку пикового потребления кислорода pVO₂ и/или наклона VE/VCO₂ или VE/VCO₂ у субъекта во время физической нагрузки до и после введения терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина. В некоторых вариантах осуществления пиковое потребление кислорода (pVO₂) у субъекта увеличивается. В некоторых вариантах осуществления наклон VE/VCO₂ или VE/VCO₂ у субъекта улучшается. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой HFpEF, обструктивную HCM, необструктивную HCM.

[069] В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого явления, при этом серьезное сердечно-сосудистое явление выбирают из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается статистически значимое снижение уровня (уровней) кардиального тропонина и/или NT-proBNP или BNP.

[070] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после введения терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина у субъекта наблюдается улучшение показателя pVO₂ и, необязательно, улучшение класса по NYHA, например: (i) улучшение по меньшей мере на

1,5 мл/кг/мин показателя pVO_2 и снижение на 1 или более классов по NYHA, или (ii) улучшение показателя pVO_2 не менее чем на 3,0 мл/кг/мин без ухудшения класса по NYHA.

[071] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему HFrEF, включающий: измерение первого уровня NT-proBNP или BNP у субъекта; введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в течение первого периода лечения; измерение второго уровня NT-proBNP или BNP у субъекта; если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 15-75% ниже первого уровня NT-proBNP или BNP, то вводят вторую дозу мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающую первую дозу, в течение второго периода лечения; и если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 15-75% ниже, первого уровня NT-proBNP или BNP, то вводят первую дозу мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

[072] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает: если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 40-60% ниже первого уровня NT-proBNP или BNP, то вводят вторую дозу мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли превышающую первую дозу во время второго периода лечения; и если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 40-60% ниже первого уровня NT-proBNP или BNP, то вводят первую дозу мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения; или

если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 50% ниже первого уровня NT-proBNP или BNP, то вводят вторую дозу мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающую первую дозу, в течение второго период лечения; и если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 50% ниже, первого уровня NT-proBNP или BNP, то вводят первую дозу мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления первый уровень NT-proBNP или BNP представляет собой повышенный уровень.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение первой ФВЛЖ субъекта и измерение второй ФВЛЖ субъекта после первой ФВЛЖ и после начала первого периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение второй ФВЛЖ в конце, после или в течение четырех недель до окончания первого периода лечения.

[073] В некоторых вариантах осуществления, если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 15-75% ниже первого уровня NT-proBNP или BNP и вторая ФВЛЖ не менее чем на 10-20 % меньше первой ФВЛЖ, то вводят вторую дозу мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающую первую дозу, в течение второго периода лечения; и если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 15-75% ниже, первого уровня NT-proBNP или BNP, или вторая ФВЛЖ по меньшей мере на 10-20% меньше второй ФВЛЖ, то вводят первую дозу мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли во время второго периода лечения; или

если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 40-60% ниже первого уровня NT-proBNP или BNP и вторая ФВЛЖ не менее чем на 10-20% меньше первой ФВЛЖ, то вводят вторую дозу мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающую первую дозу, во время второго периода лечения; и если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 40-60% ниже первого уровня NT-proBNP или BNP или вторая ФВЛЖ по крайней мере на 10-20% меньше второй ФВЛЖ, то вводят первую дозу мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли во время второго периода лечения, или

если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 50 % ниже первого уровня NT-proBNP или BNP и вторая ФВЛЖ не менее чем на 15 % меньше первой ФВЛЖ, то вводят вторую дозу мавакамтена

или его фармацевтически приемлемой соли, превышающую первую дозу во время второго периода лечения; и если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 50 % ниже первого уровня NT-proBNP или BNP или вторая ФВЛЖ по меньшей мере на 15 % меньше второй ФВЛЖ, то вводят первую дозу мавакамтена или его фармацевтического приемлемой соли в течение второго периода лечения.

[074] В некоторых вариантах осуществления первый уровень NT-proBNP или BNP измеренный перед первым периодом лечения. В некоторых вариантах осуществления первый уровень NT-proBNP или BNP измеряют непосредственно перед или в течение двух недель до первого периода лечения. В некоторых вариантах осуществления второй уровень NT-proBNP или BNP измеренный в течение первого периода лечения. В некоторых вариантах осуществления второй уровень NT-proBNP или BNP измеряют в конце или в течение четырех недель после окончания первого периода лечения.

[075] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему HFpEF, включающий:

измерение первого уровня кардиального тропонина у субъекта;

введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в течение первого периода лечения;

измерение второго уровня кардиального тропонина у субъекта;

если второй уровень кардиального тропонина не менее чем на 10–50% ниже первого уровня кардиального тропонина, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 10-50% ниже, первого уровня кардиального тропонина, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

[076] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает в себя:

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 20–40% ниже первого уровня кардиального тропонина, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 20–40% ниже первого уровня кардиального тропонина, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

[077] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает в себя:

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 30% ниже первого уровня кардиального тропонина, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 30% ниже первого уровня кардиального тропонина, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

[078] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение первой ФВЛЖ субъекта и измерение второй ФВЛЖ субъекта после первой ФВЛЖ и после начала первого периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение второй ФВЛЖ в конце, после или в течение двух недель до окончания первого периода лечения.

[079] В некоторых вариантах осуществления, если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 10–50 % ниже первого уровня кардиального тропонина и вторая ФВЛЖ по меньшей мере на 10-20% меньше первой ФВЛЖ, то вводят вторую дозу мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающую первую дозу, в течение второго периода лечения; и если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 10-50% ниже, первого уровня кардиального тропонина, или вторая ФВЛЖ по меньшей мере на 10-20% меньше второй ФВЛЖ, то вводят первую дозу мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли во время второго периода лечения; или

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 20-40% ниже первого уровня кардиального тропонина и вторая ФВЛЖ по меньшей мере на 10-20% меньше первой ФВЛЖ, то вводят вторую дозу мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающую первую дозу во время второго периода лечения; и если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 20-40% ниже первого уровня кардиального тропонина или вторая ФВЛЖ по меньшей мере на 10-20% меньше второй ФВЛЖ, то вводят первую дозу мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли во время второго периода лечения, или

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 30 % ниже первого уровня кардиального тропонина и вторая ФВЛЖ по меньшей мере на 15% меньше первой ФВЛЖ, то вводят вторую дозу мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающую первую дозу во время второго периода лечения; и если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 30 % ниже первого уровня кардиального тропонина или вторая ФВЛЖ по меньшей мере на 15 % меньше второй ФВЛЖ, то вводят первую дозу мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

[080] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение первого уровня NT-проBNP или BNP у субъекта и измерение второго уровня NT-проBNP или BNP у субъекта после первого уровня NT-проBNP или BNP и после начала первого периода лечения. В некоторых вариантах осуществления измерение второго уровня NT-проBNP или BNP в конце, после или в течение четырех недель до окончания первого периода лечения.

[081] В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает: если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 10-50% ниже первого уровня кардиального тропонина и второй уровень NT-проBNP или BNP выше не более чем на 20-60% первого уровня NT-проBNP или BNP, то вводят вторую дозу мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающую первую дозу, в течение второго периода лечения; и при этом, если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 10-50% ниже первого уровня кардиального тропонина, или второй уровень NT-проBNP или BNP более чем на 20-60% выше первого уровня NT-проBNP или BNP, то вводят первую дозу мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения, или

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 20-40% меньше первого уровня кардиального тропонина и второй уровень NT-проBNP или BNP не более чем на 40-55% выше первого уровня NT-проBNP или BNP, то вводят вторую дозу мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающую первую дозу, в течение второго периода лечения; и если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 20-40% меньше, чем первый уровень кардиального тропонина, или второй уровень NT-проBNP или BNP более чем на 40-55% выше, чем первый уровень NT-проBNP или BNP, то вводят первую дозу мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения, или

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 30% меньше первого уровня кардиального тропонина и второй уровень NT-проBNP или BNP не более чем на 50% выше первого уровня

NT-proBNP или BNP, то введение второй дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу во время второго периода лечения; и если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 30% меньше первого уровня кардиального тропонина или второй уровень NT-proBNP или BNP более чем на 50% выше первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение первой дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли во время второго периода лечения.

[082] В некоторых вариантах осуществления первый уровень кардиального тропонина измеряют перед первым периодом лечения. В некоторых вариантах осуществления первый уровень кардиального тропонина измеряют непосредственно перед или в течение двух недель до первого периода лечения. В некоторых вариантах осуществления второй уровень кардиального тропонина измеряют в течение первого периода лечения. В некоторых вариантах осуществления второй уровень кардиального тропонина измеряют в конце или в течение четырех недель после окончания первого периода лечения.

[083] В некоторых вариантах осуществления первая доза составляет от около 1 мг до около 5 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза составляет около 2,5 мг. В некоторых вариантах осуществления, вторая доза составляет от около 2,5 мг до около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления, вторая доза составляет около 5 мг. В некоторых вариантах осуществления вторая доза примерно в 1,5-3 раза превышает первую дозу. В некоторых вариантах осуществления вторая доза примерно вдвое превышает первую дозу.

[084] В некоторых вариантах осуществления первую дозу вводят ежедневно в течение первого периода лечения. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения составляет по меньшей мере две недели, по меньшей мере четыре недели, по меньшей мере шесть недель, по меньшей мере восемь недель, по меньшей мере десять недель, по меньшей мере двенадцать недель, 4-20 недель, 10-16 недель или около 14 недель. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу вводят ежедневно в течение второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления второй период лечения составляет по меньшей мере две недели, по меньшей мере четыре недели, по меньшей мере шесть недель, по меньшей мере восемь недель, по меньшей мере десять недель или по меньшей мере двенадцать недель.

[085] В некоторых вариантах осуществления у субъекта ранее наблюдались объективные признаки сердечной недостаточности, о чем свидетельствует одно или большее количество из следующих явлений:

предшествующая госпитализация по поводу сердечной недостаточности с рентгенологическими признаками застоя в легких;

повышенное конечно-диастолическое давление в левом желудочке или давление при заклинивании легочных капилляров в покое или при физической нагрузке;

повышенный уровень NT-proBNP или BNP; и

эхокардиографические признаки соотношения «медиаляная E/e'» ≥ 15 или увеличения левого предсердия на фоне длительного лечения петлевыми диуретиками.

[086] В некоторых вариантах осуществления кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин I (cTnI) или кардиальный тропонин T (cTnT), высокочувствительный cTnI (hs-cTnI). В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень тропонина превышает верхнюю границу нормы (ВГН). В некоторых вариантах осуществления ВГН составляет около 0,014 нг/мл для cTnT. В некоторых вариантах осуществления ВГН составляет около 47 пг/мл для cTnI.

[087] В некоторых вариантах повышенное соотношение E/e' превышает 10. В некоторых вариантах реализации E/e' представляет собой среднее значение E/e'. В некоторых вариантах повышенное соотношение

E/e' превышает 13. В некоторых вариантах повышенное соотношение E/e' превышает 14.

[088] В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень BNP превышает 35 пг/мл. В некоторых вариантах повышенный уровень NT-proBNP превышает 125 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень NT-proBNP превышает 250 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень T-proBNP превышает 450 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта 74 года или меньше и уровень NT-proBNP составляет более 125 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта 75 лет или меньше и уровень NT-proBNP составляет более 125 пг/мл.

[089] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает диастолической дисфункцией, повышенным давлением наполнения, повышенным давлением наполнения левого желудочка, увеличением левого предсердия, сохраненной систолической функцией или систолической гиперсократимостью.

[090] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает гипертрофией левого желудочка (LVH), злокачественной LVH, стенокардией, ишемией, гипертрофической кардиомиопатией (HCM) или рестриктивной кардиомиопатией (RCM).

[091] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

[092] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает следующими симптомами: одышка, утомляемость, учащенное сердцебиение (фибриляция предсердий), боли и дискомфорт в груди, головокружение, обморок, учащенное сердцебиение, ограничения повседневной активности или отеки.

[093] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от диастолической дисфункции миокарда, повышенного давления при наполнении LV, гипертрофии стенки левого желудочка, увеличения левого предсердия, нормальной или гиперсократимости, повреждения и фиброза миокарда или аномальной активности миокарда.

[094] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от сниженной толерантности к физической нагрузке, утомляемости, слабости, увеличения времени восстановления после физической нагрузки, отека лодыжек.

[095] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет нормальную или гиперсократительную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В некоторых вариантах осуществления нормальная ФВЛЖ составляет 50-74% или 52-74%.

[096] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[097] В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого явления, при этом серьезное сердечно-сосудистое явление выбирают из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.

[098] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора миозина, при этом субъект имеет ФВЛЖ более 52 и один или большее количество из следующих признаков: повышенный уровень кардиального тропонина, повышенный уровень NT-proBNP или BNP и повышенное соотношение E/e'. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание сердца.

[099] В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохранена систолическая функция или нормальная или систолическая гиперсократимость. В некоторых вариантах осуществления лечение заболевания

модулятором или ингибитором миозина приводит к тому, что у субъекта наблюдается снижение глобальной продольной деформации. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет диастолическую дисфункцию.

[100] В некоторых вариантах осуществления лечение заболевания модулятором или ингибитором миозина приводит к тому, что у субъекта снижается давление наполнения левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления указанное снижение характеризуется улучшением среднего E/e' . В некоторых вариантах осуществления субъект имеет гипертрофию левого желудочка или увеличение размеров левого предсердия. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет умеренную гипертрофию левого желудочка.

[101] В некоторых вариантах осуществления лечение заболевания модулятором или ингибитором миозина способствует тому, что у субъекта наблюдается уменьшение массы левого желудочка, толщины стенки левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки или толщины перегородки левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество составляет от около 2,5 мг до около 15 мг. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество составляет от около 2,5 мг до около 5 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 7,5 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество составляет от около 7,5 мг до около 15 мг в сутки.

[102] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ФВЛЖ более 50% и один или большее количество из следующих признаков: повышенный уровень кардиального тропонина, повышенный уровень NT-проBNP или BNP и повышенное соотношение E/e' , при этом кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин T (сTnT), и/или кардиальный сTnI, и/или высокочувствительный сTnI (hs-cTnI), при этом повышенное соотношение E/e' составляет больше 10 или 13, или при этом E/e' представляет собой среднее E/e' , при этом BNP превышает 35 пг/мл, при этом NT-проBNP превышает 125 пг/мл или при этом NT-проBNP превышает 200 или 300 пг/мл.

[103] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ диагностики сердечно-сосудистых заболеваний посредством эхокардиограммы (ЕНО), магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) или кардиального катетера.

[104] В настоящем документе также описан способ лечения субъекта, страдающего от оНСМ, включающий введение субъекту модулятора миозина, при этом указанному субъекту показана терапия по уменьшению перегородки (SRT).

[105] В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение субъекту терапевтически эффективного количества модулятора миозина.

[106] В некоторых вариантах осуществления лечение снижает вероятность того, что субъекту будет проведена SRT. В некоторых вариантах осуществления лечение снижает краткосрочную вероятность того, что субъекту будет проведена SRT. В некоторых вариантах осуществления лечение устраняет необходимость проведения субъекту SRT.

[107] В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению толщины стенки межжелудочковой перегородки (IVS). В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению толщины стенки IVS по меньшей мере на 1 мм, по меньшей мере на 2 мм, по меньшей мере на 3 мм, по меньшей мере на 4 мм или по меньшей мере на 5 мм. В некоторых вариантах осуществления лечение уменьшает толщину стенки межжелудочковой перегородки (IVS) по сравнению с толщиной IVS до

проведения лечения. В некоторых вариантах осуществления до введения модулятора миозина субъект имел толщину стенки межжелудочковой перегородки (IVS) до ≥ 13 мм и имел семейный анамнез HCM. В некоторых вариантах осуществления до введения модулятора миозина субъект имел толщину стенки межжелудочковой перегородки (IVS) до ≥ 15 мм.

[108] В некоторых вариантах осуществления перед лечением у субъекта возникает сильная одышка или боль в груди.

[109] В некоторых вариантах осуществления до лечения у субъекта диагностировали класс III или IV по NYHA или класс II по NYHA с симптомами, обусловленными физической нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления симптомы, обусловленные физической нагрузкой, представляют собой обмороки или предобморочные состояния.

[110] В некоторых вариантах осуществления до лечения у субъекта наблюдается динамический градиент ВТЛЖ в покое или при провокации ≥ 50 мм рт.ст., ассоциированный с гипертрофией перегородки. В некоторых вариантах осуществления провокация определяется во время пробы Вальсальвы или физической нагрузки.

[111] В некоторых вариантах осуществления до лечения субъект имеет ФВЛЖ $\geq 60\%$.

[112] В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению класса по NYHA. В некоторых вариантах осуществления наблюдается улучшение от III до II класса по NYHA или от II до I класса по NYHA. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению KCCQ.

[113] В некоторых вариантах осуществления модулятор миозина представляет собой ингибитор миозина.

[114] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[115] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 2,5 мг до около 15 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 7,5 мг в сутки или от около 7,5 мг до около 15 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет около 5 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вводят один раз в день в течение 16 или более недель. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вводят один раз в день в течение 32 или более недель. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вводят один раз в день в течение 96 или более недель. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 мг в сутки в течение 16 или более недель.

[116] В некоторых вариантах осуществления субъекту необязательно проводят оценку для коррекции дозы на неделе 4, неделе 8, неделе 12 или неделе 16. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 мг в сутки в течение 32 или более недель. В некоторых вариантах осуществления субъекту необязательно проводят оценку для коррекции дозы на неделе 4, неделе 8, неделе 12 или неделе 16, неделе 20, неделе 24, неделе 28 или неделе 32.

[117] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 мг в сутки в течение 96 или более недель. В некоторых вариантах осуществления субъекту необязательно проводят оценку для коррекции дозы на неделе 4, неделе 8, неделе 12 или неделе 16, неделе 20, неделе 24, неделе 28 или неделе 32, неделе 44, неделе 56, неделе 68,

неделе 80, неделе 92, неделе 104, неделе 116 или неделе 128.

[118] В некоторых вариантах осуществления каждая коррекция дозы включает снижение дозы до 2,5 мг или 1 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления каждая коррекция дозы включает увеличение дозы до 7,5 мг или 15 мг в сутки.

[119] В некоторых вариантах осуществления оценка для коррекции дозы включает оценку одного или большего количества из следующих параметров: основные показатели жизнедеятельности, масса тела, функциональные классы по NYHA, нежелательные явления, сопутствующие лекарственные препараты, физикальное обследование, KCCQ, проба Вальсальвы в покое, трансторакальная эхокардиография, трансторакальная эхокардиограмма, акселерометрия после физической нагрузки, применение холтеровского мониторинга, однократная ЭКГ в 12 отведениях, образцы РК, биохимический анализ крови и коагулограмма, кардиальные биомаркеры или диагностические биомаркеры.

[120] В некоторых вариантах осуществления оценка включает оценку одного или большего количества кардиальных биомаркеров. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество кардиальных биомаркеров включают NT-proBNP или BNP. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество кардиальных биомаркеров включают кардиальный тропонин. В некоторых вариантах осуществления кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин I (cTnI) или высокочувствительный cTnI (hs-cTnI). В некоторых вариантах осуществления кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин T (cTnT) или высокочувствительный cTnT (hs-cTnT).

[121] В некоторых вариантах осуществления основные показатели жизнедеятельности включают температуру, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания или кровяное давление.

[122] В некоторых вариантах осуществления оценка включает анализ у субъекта градиента ВТЛЖ, фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) или размера левого предсердия.

[123] В некоторых вариантах осуществления оценка включает анализ изменений от исходного уровня до недели 16 у субъекта, который получает лечение мавакамтеном, по сравнению с субъектом, который получает лечение плацебо. В некоторых вариантах осуществления оценка включает анализ изменений от исходного уровня до недели 16 по сравнению с изменениями от исходного уровня до недели 32 у субъекта, получающего лечение мавакамтеном. В некоторых вариантах осуществления оценка включает анализ изменений от исходного уровня до недели 32 у субъекта, который получает лечение мавакамтеном, по сравнению с субъектом, который получает лечение плацебо с недели 1 по неделю 16, а затем получает лечение мавакамтеном с недели 17 по неделю 32.

[124] В некоторых вариантах осуществления оценка заключается в анализе изменений функциональных классов по NYHA, показателей KCCQ-23, NT-proBNP или BNP, кардиальных тропонинов или градиента ВТЛЖ у субъекта. В некоторых вариантах осуществления кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин I (cTnI) или высокочувствительный cTnI (hs-cTnI). В некоторых вариантах осуществления кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин T (cTnT) или высокочувствительный cTnT (hs-cTnT).

[125] В некоторых вариантах осуществления оценка включает анализ градиента ВТЛЖ и/или ФВЛЖ. В некоторых вариантах осуществления способ включает увеличение дозы мавакамтена, если градиент ВТЛЖ у субъекта превышает 30 мм рт. ст., а ФВЛЖ у субъекта превышает или равен 50%.

[126] В некоторых вариантах осуществления субъект повторно оценивается на неделе 16, неделе 32, неделе 80 и/или неделе 128 на соответствие критериям SRT. В некоторых вариантах осуществления оценка

демонстрирует, что способ по любому из пп. 1-33 снижает потребность субъекта в SRT. В некоторых вариантах осуществления оценка демонстрирует, что способ по любому из пп. 1-33 устраняет необходимость SRT для субъекта.

[127] В некоторых вариантах осуществления субъект является рефрактерным к стандартному лечению оНСМ. «Рефрактерный» относится к заболеванию субъекта, в данном случае оНСМ, не отвечающего на лечение. В одном варианте осуществления субъект является рефрактерным, если у этого субъекта после лечения сохраняются симптомы (например, класс III или IV по NYHA) и градиент ВТЛЖ больше или равен 50 мм рт.ст. Термин «стандарт лечения» относится к лечению заболевания, в данном случае оНСМ, которое обычно применяется и признано специалистами в области медицины. В одном варианте осуществления стандарт лечения оНСМ включает введение бета-блокатора, блокатора кальциевых каналов, дизопирамида или любой их комбинации. В одном варианте осуществления субъект является рефрактерным к лечению оНСМ бета-блокатором, блокатором кальциевых каналов, дизопирамидом или любой их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления перед лечением ингибитором миозина, или мавакаментом, или его фармацевтически приемлемой солью субъект достиг максимально переносимого медицинского воздействия с применением стандарта лечения оНСМ и оставался с симптомами NYHA класса III или IV с градиентом ВТЛЖ больше чем или равным 50 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления перед лечением ингибитором миозина, или мавакаментом, или его фармацевтически приемлемой солью субъект достиг максимально переносимого медицинского воздействия с применением бета-блокатора, блокатора кальциевых каналов и/или дизопирамида и оставался с симптомами NYHA класса III или IV с градиентом ВТЛЖ больше чем или равным 50 мм рт.ст.

[128] В некоторых вариантах осуществления субъект получает дополнительную терапию, включающую стандартное лечение оНСМ во время курса лечения ингибитором миозина, или мавакаментом, или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления субъект получает дополнительную терапию, включающую бета-блокатор, блокатор кальциевых каналов, дизопирамид или любую их комбинацию во время курса лечения ингибитором миозина, или мавакаментом, или его фармацевтически приемлемой солью.

[129] В некоторых вариантах осуществления субъект, страдающий оНСМ, который подлежит лечению для уменьшения вероятности SRT, классифицируется как имеющий класс IV по NYHA. В некоторых вариантах осуществления оНСМ является симптоматической оНСМ. В некоторых вариантах осуществления субъект, страдающий НСМ, который подлежит лечению для уменьшения вероятности SRT, соответствует критериям включения и критериям невключения по Примеру 6.

[130] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения или облегчения одышки у пациента с диагностированной симптоматической обструктивной НСМ, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества мавакаментена или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в течение больше двадцать одной недели.

[131] В некоторых вариантах осуществления одышку измеряют с помощью опросника, который заполняет пациент.

[132] В некоторых вариантах осуществления указанный опросник содержит два или большее количество вопросов, касающихся симптомов одышки у пациента.

[133] В некоторых вариантах осуществления указанный опросник представляет собой HCMSQ-SoB.

[134] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 2,5 мг до около 15 мг в сутки.

[135] В некоторых вариантах осуществления мавакаментен вводят в течение по меньшей мере тридцати

недель.

[136] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет ФВЛЖ >50%.

[137] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество приводит к минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови пациента от около 350 до около 700 нг/мл.

[138] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество приводит к градиенту ВТЛЖ после нагрузки у пациента меньше чем около 50 мм рт.ст. или меньше чем около 30 мм рт.ст.

[139] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ повышения качества жизни пациента с диагностированной симптоматической обструктивной НСМ, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере тридцати недель, при этом улучшение качества жизни пациента измеряется улучшением оценки по меньшей мере на шесть баллов по шкале KCCQ по сравнению с состоянием до лечения мавакамтеном или его фармацевтически приемлемой солью.

[140] В некоторых вариантах осуществления оценка по шкале KCCQ основана на применении одной или всех из следующих подшкал: KCCQ-CSS, KCCQ-OSS или KCCQ-TSS.

[141] В некоторых вариантах осуществления улучшение качества жизни дополнительно измеряется уменьшением одышки.

[142] В некоторых вариантах осуществления уменьшение одышки определяют с помощью опросника, состоящего из двух или большего количества вопросов.

[143] В некоторых вариантах осуществления уменьшение одышки определяется по шкале HCMSEQ-SoB.

[144] В некоторых вариантах осуществления пациент достигает улучшения на шесть баллов по шкале KCCQ.

[145] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 2,5 мг до около 15 мг в сутки.

[146] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет ФВЛЖ >50%.

[147] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество приводит к минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови пациента от около 350 до около 700 нг/мл.

[148] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество приводит к градиенту ВТЛЖ после нагрузки у пациента меньше чем около 30 мм рт.ст. или меньше чем около 50 мм рт.ст.

[149] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения симптоматической обструктивной НСМ у нуждающегося в этом пациента, включающий:

введение пациенту мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в начальной дозе от около 2,5 до около 5 мг в сутки; и

титрование начальной дозы до второй дозы от около 2,5 до около 15 мг в сутки;

при этом пациент достигает одного или большего количества из следующих результатов:

- улучшение пикового потребления кислорода (pVO_2) по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижение на один или более классов по функциональной классификации NYHA;
- улучшение pVO_2 на 3,0 мл/кг/мин или более без ухудшения функционального класса по NYHA;
- улучшение посленагрузочного ВТЛЖ (пикового градиента ВТЛЖ);
- улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс;

- улучшение pVO_2 ;
- улучшение балла по шкале KCCQ;
- улучшение балла по шкале HCMSQ;
- посленагрузочный ВТЛЖ пиковый градиент ВТЛЖ < 50 мм рт.ст.;
- посленагрузочный ВТЛЖ пиковый градиент ВТЛЖ < 30 мм рт.ст.;
- улучшение уровней NT-proBNP; и
- улучшение уровней hs-cTnI;

[150] В некоторых вариантах осуществления пациент достигает одного или большего количества из следующих результатов:

- улучшение балла по опроснику EuroQo1 по пяти показателям на 5 уровнях;
- улучшение балла по опроснику производительности труда и повседневной активности;
- улучшение балла по шкалах «Общее впечатление пациента об изменениях состояния» и «Общее впечатление пациента о степени тяжести»;
- улучшение результатов ежедневного подсчета шагов и других акселерометрических параметров.

[151] В некоторых вариантах осуществления предлагаемый способ включает титрование начальной дозы для достижения минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови пациента от около 350 до около 700 нг/мл.

[152] В некоторых вариантах осуществления предлагаемый способ включает титрование начальной дозы для достижения минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови пациента от около 350 до около 700 нг/мл и градиента ВТЛЖ Вальсальвы у пациента меньше чем около 30 мм рт.ст.

[153] В некоторых вариантах осуществления начальная доза составляет 2,5 или 5 мг в сутки.

[154] В некоторых вариантах осуществления начальная доза составляет 2,5, 5, 10 или 15 мг в сутки.

[155] В некоторых вариантах осуществления мавакамтен вводят ежедневно в течение по меньшей мере около 30 недель.

[156] В некоторых вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению, имеет (a) оНСМ, классифицированную как NYHA II или NYHA III, (b) пиковый градиент ВТЛЖ > 50 мм рт.ст., оцененный с помощью эхокардиографии в покое, после проведения пробы Вальсальвы или после физической нагрузки и (c) ФВЛЖ $> 55\%$.

[157] В некоторых вариантах осуществления пациент соответствует критериям включения и/или невключения, перечисленным в Таблице 7.0 Примера 7.

[158] В некоторых вариантах осуществления титрование начальной дозы до второй дозы от около 2,5 до около 15 мг в сутки включает титрование начальной дозы до второй дозы 2,5 мг в сутки, если градиент ВТЛЖ Вальсальвы у пациента составляет меньше чем 20 мм рт.ст.

[159] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения симптоматической обструктивной НСМ у нуждающегося в этом пациента, включающий:

введение пациенту мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в начальной дозе от около 2,5 до около 5 мг в сутки;

титрование начальной дозы до второй дозы от около 2,5 до около 15 мг в день для достижения градиента ВТЛЖ Вальсальвы у пациента меньше чем около 30 мм рт.ст.;

при этом пациент достигает одного или большего количества из следующих результатов:

- улучшение пикового потребления кислорода (pVO_2) по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и

снижение на один или более классов по функциональной классификации NYHA;

- улучшение pVO_2 на 3,0 мл/кг/мин или более без ухудшения функционального класса по NYHA;
- улучшение посленагрузочного ВТЛЖ (пикового градиента ВТЛЖ);
- улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс;
- улучшение pVO_2 ;
- улучшение балла по шкале KCCQ;
- улучшение балла по шкале HCMSQ;
- посленагрузочный ВТЛЖ пиковый градиент ВТЛЖ < 50 мм рт.ст.;
- посленагрузочный ВТЛЖ пиковый градиент ВТЛЖ < 30 мм рт.ст.;
- улучшение уровней NT-proBNP;
- улучшение уровней hs-cTnI;

[160] В некоторых вариантах осуществления пациент достигает одного или большего количества из следующих результатов:

- улучшение балла по опроснику EuroQoL по пяти показателям на 5 уровнях;
- улучшение балла по опроснику производительности труда и повседневной активности;
- улучшение балла по шкалах «Общее впечатление пациента об изменениях состояния» и «Общее впечатление пациента о степени тяжести»;
- улучшение результатов ежедневного подсчета шагов и других акселерометрических параметров.

[161] В некоторых вариантах осуществления предлагаемый способ включает титрование начальной дозы для достижения градиента ВТЛЖ Вальсальвы у пациента меньше чем около 30 мм рт. ст. и минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови пациента от около 350 до около 700 нг/мл.

[162] В некоторых вариантах осуществления начальная доза составляет 2,5 или 5 мг в сутки.

[163] В некоторых вариантах осуществления вторая доза составляет 2,5, 5, 10 или 15 мг в сутки.

[164] В некоторых вариантах осуществления мавакамтен вводят ежедневно в течение по меньшей мере около 30 недель.

[165] В некоторых вариантах осуществления пациент подлежащий лечению соответствует критериям включения, перечисленным в Таблице 7.0 Примера 7. В некоторых вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению, соответствует критериям невключения, перечисленным в Таблице 7.0 Примера 7.

[166] В некоторых вариантах осуществления титрование начальной дозы до второй дозы от около 2,5 до около 15 мг в сутки включает титрование начальной дозы до второй дозы 2,5 мг в сутки, если градиент ВТЛЖ Вальсальвы у пациента составляет меньше чем 20 мм рт.ст.

[167] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения HCM у нуждающегося в этом пациента, включающий следующие этапы:

- (a) введение пациенту терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день;
- (b) временное прекращение введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, когда фракция выброса у пациента падает ниже порогового значения фракции выброса; и
- (c) возобновление введения пациенту терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

[168] В некоторых вариантах осуществления пороговое значение фракции выброса составляет 50%, 52% или 55%. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение фракции выброса составляет 50%.

[169] В некоторых вариантах осуществления этап (b) способа дополнительно включает временное прекращение введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли на период от около 1 до около 8 недель, когда фракция выброса у пациента падает ниже своего порогового значения. В некоторых вариантах осуществления этап (b) способа дополнительно включает временное прекращение введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли на период от около 4 до около 6 недель, когда фракция выброса у пациента падает ниже своего порогового значения. В некоторых вариантах осуществления этап (b) способа дополнительно включает временное прекращение введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли до тех пор, пока ФВЛЖ не вернется к нормальному диапазону, например, более 50%.

[170] В некоторых вариантах осуществления этап (c) способа включает возобновление введения пациенту терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в течение по меньшей мере около 4 недель. В некоторых вариантах осуществления введение возобновляют в более низкой дозе. В некоторых вариантах осуществления пациенту с НСМ, у которого не достигнуто желаемого клинического улучшения после как минимум 12 недель приема суточной дозы 10 мг, дозу увеличивают до 15 мг в сутки, если ФВЛЖ >60%.

[171] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 2,5 мг до около 15 мг в сутки.

[172] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество приводит к минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови пациента от около 350 до около 700 нг/мл.

[173] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество приводит к градиенту ВТЛЖ Вальсальвы у пациента меньше чем около 30 мм рт.ст.

[174] В некоторых вариантах осуществления после возобновления введения в соответствии с этапом (c) пациент достигает одного или большего количества из следующих результатов:

- улучшение пикового потребления кислорода (pVO_2) по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижение на один или более классов по функциональной классификации NYHA;
- улучшение pVO_2 на 3,0 мл/кг/мин или более без ухудшения функционального класса по NYHA;
- улучшение посленагрузочного ВТЛЖ (пикового градиента ВТЛЖ);
- улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс;
- улучшение pVO_2 ;
- улучшение балла по шкале KCCQ;
- улучшение балла по шкале HCMSEQ;
- посленагрузочный ВТЛЖ пиковый градиент ВТЛЖ < 50 мм рт.ст.;
- посленагрузочный ВТЛЖ пиковый градиент ВТЛЖ < 30 мм рт.ст.;
- улучшение уровней NT-proBNP;
- улучшение уровней hs-cTnI;

[175] В некоторых вариантах осуществления пациент достигает одного или большего количества из следующих результатов:

- улучшение балла по опроснику EuroQoL по пяти показателям на 5 уровнях;
- улучшение балла по опроснику производительности труда и повседневной активности;

- улучшение балла по шкалах «Общее впечатление пациента об изменениях состояния» и «Общее впечатление пациента о степени тяжести»;
- улучшение результатов ежедневного подсчета шагов и других акселерометрических параметров.

[176] В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается улучшение посленагрузочного ВТЛЖ (пикового градиента ВТЛЖ) и улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс.

[177] В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается улучшение посленагрузочного ВТЛЖ (пикового градиента ВТЛЖ) < 50 мм рт.ст. и улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс.

[178] В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается улучшение посленагрузочного ВТЛЖ (пикового градиента ВТЛЖ) < 30 мм рт.ст. и улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс.

[179] В настоящем документе также описан способ лечения симптоматической оНСМ у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

введение пациенту начальной дозы 5 мг в сутки мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 4 недель;

оценку пациента на предмет градиента ВТЛЖ с пробой Вальсальвы для определения первого градиента Вальсальвы;

снижение дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли до 2,5 мг в сутки, когда первый градиент Вальсальвы составляет меньше чем 20 мм рт.ст.;

непрерывное введение мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли;

оценку пациента на предмет градиента ВТЛЖ с пробой Вальсальвы для определения второго градиента Вальсальвы; и

увеличение дозы с 2,5 мг до 5 мг в сутки или с 5 мг до 10 мг в сутки, когда второй градиент Вальсальвы превышает 30 мм рт.ст.

[180] В некоторых вариантах осуществления первый градиент Вальсальвы измеряют примерно через 4-6 недель введения. В некоторых вариантах осуществления второй градиент Вальсальвы измеряют примерно через 12 недель введения.

[181] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку ФВЛЖ пациента перед введением, при этом введение начальной дозы начинают, когда ФВЛЖ больше или равна 55%.

[182] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку ФВЛЖ пациента во время введения и временное прекращение введения, когда ФВЛЖ пациента составляет менее 50%.

[183] В некоторых вариантах осуществления введение прекращают в течение 4-6 недель или продолжают до тех пор, пока ФВЛЖ не вернется к величине, превышающей или равной 50%.

[184] В некоторых вариантах осуществления дозу увеличивают с 2,5 мг до 5 мг в сутки или с 5 мг до 10 мг в сутки, когда второй градиент Вальсальвы составляет больше 30 мм рт.ст. и ФВЛЖ у пациента больше или равна 55%.

[185] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку пациента на предмет градиента ВТЛЖ с пробой Вальсальвы для определения третьего градиента Вальсальвы и увеличение дозы с 2,5 мг до 5 мг в сутки, с 5 мг до 10 мг в сутки или с 10 мг до 15 мг в сутки, когда третий градиент Вальсальвы превышает 30 мм рт.ст.

[186] В некоторых вариантах осуществления дозу увеличивают с 2,5 мг до 5 мг в сутки, с 5 мг до 10 мг в

сутки или с 10 мг до 15 мг в сутки, когда третий градиент Вальсальвы превышает 30 мм рт.ст. и у пациента ФВЛЖ больше или равна 55%.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[187] Фиг. 1А представляет собой график среднего градиента ВТЛЖ (в покое) для субъектов из Примера 1. Фиг. 1В представляет собой график среднего градиента ВТЛЖ (Вальсальва) для субъектов в Примере 1. Фиг. 1С представляет собой график среднего градиента ВТЛЖ (после нагрузки) для субъектов из Примера 1. Фиг. 1D представлен график средней ФВЛЖ для субъектов из Примера 1.

[188] Фиг. 2А представляет собой график, демонстрирующий изменение функционального класса по NYHA через 48 недель в исследовании по Примеру 1. Фиг. 2В представляет собой график изменения общего суммарного балла КССQ через 48 недель в исследовании по Примеру 1.

[189] Фиг. 3А представляет собой график измерений толщины стенки перегородки в течение 48 недель в исследовании по Примеру 1. Фиг. 3В представляет собой график измерений толщины задней стенки в течение 48 недель в исследовании по Примеру 1.

[190] Фиг. 4 представляет собой схему исследования по Примеру 2.

[191] Фиг. 5А представляет собой график EDP (конечно-диастолического давления) для МУК-581 по сравнению с контролем. Фиг. 5В представляет собой график E_{ed} (ригидности) для МУК-581 по сравнению с контролем. На Фиг. 5С продемонстрированы параллельные графики для τ_{w} и dp/dt_{min} для МУК-581 по сравнению с контролем, демонстрирующие улучшенную комплаентность и раннюю релаксацию.

[192] Фиг. 6А представляет собой график фракции выброса (EF) из исследования по Примеру 2. Фиг. 6В представляет собой график объема левого предсердия (LA) из исследования по Примеру 2. Фиг. 6С представляет собой график WT_d (диастолическая толщина стенки над левым желудочком) из исследования по Примеру 2. Фиг. 6D представляет собой график $T1_{pre}$ из исследования по Примеру 2. Фиг. 6Е представляет собой график внеклеточного объема (ECV) из исследования по Примеру 2. Фиг. 6F представляет собой график сердечного выброса (CO) из исследования по Примеру 2. Фиг. 6G представляет собой график PV_{aorta} из исследования по Примеру 2. Фиг. 6H представляет собой график массы левого желудочка (LV) из исследования по Примеру 2. Фиг. 6I представляет собой график фракции выброса (EF) из исследования по Примеру 2.

[193] Фиг. 7 представляет собой схему исследования по Примеру 3.

[194] Фиг. 8 представляет собой график среднего геометрического NT-proBNP до 24 недели в Примере 3.

[195] Фиг. 9 представляет собой график среднего геометрического cTnI в субпопуляции с повышенным cTnI до недели 24 в Примере 3.

[196] Фиг. 10 представляет собой гистограмму процентного изменения cTnI по сравнению с исходным уровнем на неделе 16 в субпопуляции с повышенным cTnI в Примере 3.

[197] Фиг. 11А представляет собой гистограмму процентного изменения уровня hs-cTnI у участника в Примере 3. Фиг. 11В представляет собой гистограмму процентного изменения hs-cTnI у участника в Примере 3.

[198] На Фиг. 12 продемонстрированы графики, изображающие связь между изменением NT-proBNP по сравнению с исходным уровнем на 4-й неделе по сравнению с cTnI.

[199] На Фиг. 13 представлена гистограмма поискового функционального составного критерия оценки из Примера 3.

[200] Фиг. 14 представляет собой гистограмму, демонстрирующую корреляцию между уровнем NT-proBNP и rVO_2 в различных исследованиях и различных группах лечения.

- [201] Фиг. 15 представляет собой схему исследования по Примеру 6.
- [202] Фиг. 16 представляет собой схему исследования по Примеру 7.
- [203] Фиг. 17 представляет собой график периода полувыведения для субъектов из Примера 9, сгруппированных по фенотипу метаболизатора.
- [204] Фиг. 18 представляет собой график клиренса для субъектов из Примера 9, сгруппированных по фенотипу метаболизатора.
- [205] Фиг. 19А представляет собой график рассеяния средних наблюдаемых концентраций в плазме для однократной дозы в соответствии с Примером 10. Фиг. 19В представляет собой график рассеяния средних наблюдаемых концентраций в плазме для множества доз в соответствии с Примером 10. Фиг. 19С представляет собой график рассеивания средних наблюдаемых концентраций в плазме для множества доз в зависимости от времени в соответствии с Примером 10.
- [206] Фиг. 20 представляет собой график зависимости минимальной концентрации от времени на основе модели Примера 10.
- [207] Фиг. 21 представляет собой схему исследования Примера 1, демонстрирующую переход к открытому расширенному исследованию.
- [208] Фиг. 22 представляет собой схему исследования Примера 1, демонстрирующую протокол дозирования для исследования.
- [209] На Фиг. 23А представлен спектр порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы А мавакамтена (МУК-461). На Фиг. 23В представлены спектры XRPD для партий 4, 5 и 6 из Примера 13.
- [210] На Фиг. 24 представлена кривая термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы А мавакамтена.
- [211] На Фиг. 25 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для кристаллической формы А мавакамтена.
- [212] Фиг. 26А представляет собой график зависимости SRX от концентрации для мавакамтена (МУК-461) и МУК-581. Фиг. 26В представляет собой график зависимости скорости АТФазы DRX от концентрации. Фиг. 26С представляет собой график зависимости скорости SRX-АТФазы от концентрации.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

- [213] Несмотря на то что в данном документе были продемонстрированы и описаны различные варианты и аспекты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что данные варианты и аспекты осуществления приведены исключительно в качестве примера. Множество вариаций, изменений и замен будут очевидны специалистам в данной области техники без отхода от объема и сущности настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативные варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в данном документе, могут применяться при практической реализации настоящего изобретения.
- [214] Заголовки разделов, используемые в данном описании, предназначены только для организационных целей и не должны толковаться как ограничивающие описанный предмет. Все документы или части документов, приведенные в данной заявке, включая, помимо прочего, патенты, заявки на патент, статьи, книги, руководства и трактаты, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме для любой цели.
- [215] Следующие документы в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки:

- 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
- 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
- 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
- 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
- Jozine M. ter Maaten et al., Connectin heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation, European Journal of Heart Failure (2016) 18, 588-598
- ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, American Thoracic Society/American College of Chest Physicians, November 1, 2001
- 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
- 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
- Eugene Braunwald, Cardiomyopathies: An Overview, Circ Res. 2017; 121:711-721
- Towbin and Jefferies, Cardiomyopathies Due to Left Ventricular Noncompaction, Mitochondrial and Storage Diseases and Inborn Errors of Metabolism, Circ Res. 2017; 121:838-854
- Cirino and Ho, Hypertrophic Cardiomyopathy Overview. 2008. B: Adam et al., eds., GeneReviews®, Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

[216] Если не указано иное, используемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. См., например, Singleton et al., DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY, 2-е изд., J. Wiley & Sons (New York, NY 1994); Sambrook et al., MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL, Cold Springs Harbour Press (Cold Springs Harbour, NY 1989). Любые способы, устройства и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, могут быть использованы при практическом применении данного изобретения. Следующие определения приведены для облегчения понимания определенных терминов, часто используемых в данном документе, и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

[217] Формы единственного числа, используемые в данном документе, означают один или большее количество.

[218] Термины «содержать», «включать» и «иметь», а также их производные используются в данном документе взаимозаменяемо как всеобъемлющие, неограниченные термины. Например, использование слов «содержащий», «включающий» или «имеющий» означает, что любой элемент, содержащийся, имеющийся или включенный, не является единственным элементом, охватываемым подлежащим в предложении, содержащем глагол.

[219] В контексте данного документа термин «около» означает диапазон значений, включающий указанное

значение, которое специалист в данной области техники счел бы достаточно схожим с указанным значением. В некоторых вариантах осуществления термин «около» означает в пределах стандартного отклонения с использованием измерений, обычно приемлемых в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления «около» означает диапазон, распространяющийся до +/- 10% от указанного значения. В некоторых вариантах осуществления «около» означает указанное значение.

[220] В контексте данного документа термины «лечение» или «лечить», или «облегчать», или «уменьшение интенсивности» или «улучшать» используются в данном документе взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая, помимо прочего, терапевтическую пользу. Под терапевтической пользой подразумевается устранение или уменьшение интенсивности симптомов основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтическая польза достигается за счет устранения или улучшения одного или большего количества физиологических симптомов, ассоциированных с основным заболеванием, так что у субъекта наблюдается улучшение, несмотря на то, что субъект все еще может страдать от основного заболевания. Лечение включает замедление развития клинических симптомов заболевания путем введения композиции; подавление заболевания, то есть вызывающее уменьшение клинических симптомов заболевания; ингибирование заболевания, то есть прекращение развития клинических симптомов путем введения композиции после первоначального появления симптомов; и/или облегчение заболевания, то есть регрессию клинических симптомов путем введения композиции после их первоначального появления. Например, посредством определенных способов, описанных в данном документе, лечат гипертрофическую кардиомиопатию (HCM) путем уменьшения или уменьшения возникновения или прогрессирования HCM; или лечат HCM, уменьшая интенсивность симптомов HCM. Симптомы или результаты анализов, указывающие на HCM, которые являются известными или могут быть определены специалистом в данной области техники, могут включать, помимо прочего, одышку (особенно во время физической нагрузки), боль в груди (особенно во время физической нагрузки), обмороки (особенно во время или сразу после физической нагрузки), ощущение учащенного, трепетающего или сильного сердцебиения, предсердные и желудочковые аритмии, шумы в сердце, гипертрофированный и нерасширенный левый желудочек, утолщение сердечной мышцы, утолщение стенки левого желудочка, повышенный градиент давления в выводном тракте левого желудочка (ВТЛЖ) и повышенный градиент ВТЛЖ после физической нагрузки.

[221] «Пациент», или «субъект», или «субъект, нуждающийся в этом» относится к живому организму, страдающему или предрасположенному к заболеванию или патологическому состоянию, которое можно лечить с применением способов, описанных в данном документе. Этот термин не обязательно указывает на то, что у субъекта было диагностировано определенное заболевание, но обычно относится к индивидууму под наблюдением врача. Неограничивающие примеры включают людей, других млекопитающих, крупного рогатого скота, крыс, мышей, собак, кошек, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других животных, не относящихся к млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления пациент, субъект или субъект, нуждающийся в этом, представляет собой человека.

[222] В контексте данного документа термин «введение» описанного соединения включает доставку субъекту соединения, как описано в данном документе, или его пролекарства или другого фармацевтически приемлемого производного с применением любого подходящего состава или пути введения, например, как описано в данном документе.

[223] Термин «фармацевтически приемлемый» или «физиологически приемлемый» относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые можно применять

при приготовлении фармацевтической композиции, подходящей для ветеринарного применения или фармацевтического применения для человека.

[224] Термин «эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для достижения заявленной цели (например, достижения эффекта, для которого его вводят, лечение заболевания, снижение активности фермента, уменьшение одного или большего количества симптомов заболевания или патологического состояния, снижения репликации вируса в клетке). Примером «эффективного количества» является количество, достаточное для обеспечения лечения или снижения интенсивности симптома или симптомов заболевания, которое также может называться как «терапевтически эффективное количество». Термин «снижение» симптома или симптомов (и грамматические эквиваленты этого выражения) означает уменьшение тяжести или частоты симптома(ов) или устранение симптома(ов). Эффективность также может быть выражена как «кратное» увеличение или уменьшение. Например, терапевтически эффективное количество может иметь по меньшей мере 1,2-кратное, 1,5-кратное, 2-кратное, 5-кратное или более влияние по сравнению с контролем.

[225] «Повышенный уровень тропонина» или «повышенный тропониновый уровень» относится к концентрации сложного белка кардиального тропонина (сTn) в образце крови, которая превышает 99^й перцентиль референсной концентрации здоровых людей. Верхняя граница нормы (ВГН) обычно наиболее точно определяется индивидуальным подходом к анализу или обнаружению. Кардиальные тропонины образуют тримерный комплекс (T:I:C), связанный с тонким филаментом. В соответствии с данным изобретением кардиальный тропониновый комплекс или его вариации белковых компонентов, составляющих комплекс, подлежат измерению в образце крови предпочтительнее посредством обнаружения кардиального тропонина I (сTnI) или кардиального тропонина T (сTnT). В одном варианте осуществления указанный образец крови представляет собой образец плазмы или сыворотки. В одном варианте осуществления повышенный уровень тропонина выявляют с помощью иммунологического анализа.

[226] В другом варианте осуществления повышенная концентрация сTnI составляет более 0,01 нг/мл, более 0,03 нг/мл или более 0,4 нг/мл. В другом варианте осуществления иммунологический анализ имеет предел количественного определения (LoQ) < или = 10 пг/мл. LoQ относится к наименьшему количеству аналита в образце, которое может быть точно определено количественно с погрешностью $\leq 10\%$ и неточностью $\leq 10\%$ CV. В другом варианте осуществления иммунологический анализ имеет предел обнаружения (LOD) $\leq 0,010$ нг/мл с точностью 10% коэффициента вариации (CV). В другом варианте осуществления повышенный уровень тропонина превышает верхнюю границу нормы (ВГН), где ВГН составляет 0,014 нг/мл для сTnT или 47 пг/мл для сTnI. В другом варианте осуществления нижний предел количественного определения (LLOQ) для сTnT составляет 0,003 нг/мл, а LLOQ для сTnI составляет 2,5 пг/мл. В одном варианте осуществления «высокая чувствительность» для анализа сTnT или сTnI относится к нижнему пределу количественного определения (LLOQ) для сTnT, равному 0,003 нг/мл, и LLOQ для сTnI, равному 2,5 пг/мл, соответственно.

[227] Мозговой натрийуретический пептид (BNP) представляет собой натрийуретический гормон, первоначально идентифицируемый в головном мозге, но высвобождаемый главным образом из сердца, особенно из желудочков. В результате расщепления прогормона proBNP из 108 аминокислот образуется биологически активный BNP из 32 аминокислот, а также биологически инертный N-концевой pro-BNP из 76 аминокислот (NT-proBNP). Каждый из биологически активных BNP, proBNP и NT-proBNP можно измерить в крови. BNP высвобождается в ответ на растяжение миоцитов, вызванное расширением объема желудочков или перегрузкой давлением

[228] Термины «повышенный уровень proBNP», «повышенный уровень NT-proBNP», «повышенный

уровень pro-BNP» и «повышенный уровень NT-ProBNP» взаимозаменяемы и относятся к концентрации натрийуретического пептида типа NT-proB (NT -proBNP) в образце крови, то есть >125 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень proBNP составляет >300 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень proBNP составляет >200 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень NT-proBNP составляет >750 пг/мл у субъекта с фибрилляцией или трепетанием предсердий.

[229] Термины «повышенный скорректированный уровень NT-proBNP», «повышенный скорректированный NT-proBNP» или «повышенный скорректированный уровень pro-BNP» относятся к концентрации NT-proBNP в образце крови, превышающей норму. В некоторых вариантах осуществления верхняя граница нормы (ВГН) для любого конкретного анализа указана в спецификации продукта. В некоторых вариантах осуществления такая ВГН составляет 125 пг/мл. ВГН может варьироваться в зависимости от характеристик пациента, таких как раса, индекс массы тела (BMI), возраст и пол. Например, у афроамериканцев ВГН может быть ниже 125 пг/мл. Исследования демонстрируют, что может существовать обратная зависимость между BMI и уровнями NT-proBNP. ВГН для NT-proBNP у пожилых людей имеет тенденцию к увеличению с возрастом. Другие исследования демонстрируют, что уровни NT-proBNP у здоровых женщин в возрасте до 80 лет могут быть выше, чем у здоровых мужчин того же возраста. В некоторых исследованиях у пациентов с фибрилляцией предсердий уровень NT-proBNP был выше (например, >750). В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень NT-proBNP представляет собой повышенный скорректированный уровень NT-proBNP.

[230] Термин «повышенный уровень BNP» или «повышенный BNP» относится к концентрации мозгового натрийуретического пептида в образце крови, которая является выше нормы. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень BNP определяется выше верхней границы нормы, установленной данным анализом. Верхняя граница нормы (ВГН) обычно наиболее точно определяется индивидуальным подходом к анализу или обнаружению. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень BNP составляет >100 пг/мл.

[231] E/e' относится к соотношению между скоростью раннего митрального притока и ранней диастолической скоростью митрального кольца (E/e'). E/e' представляет собой эхокардиографическую (ЕЧО) приблизительную оценку повышенного давления наполнения левого желудочка. E/e' можно измерить и рассчитать как соотношение «медиа́льная или септа́льная E/e' », соотношение «латеральная E/e' » или как соотношение «средняя E/e' ». В некоторых вариантах реализации E/e' представляет собой значение $E/e'_{\text{средн}}$. Повышенное E/e' относится к значению соотношения, которое выше верхней границы нормы. В одном варианте осуществления повышенное E/e' составляет >14. В одном варианте осуществления повышенное E/e' представляет собой $E/e'_{\text{средн}} > 14$. В другом варианте осуществления повышенное E/e' представляет собой $E/e'_{\text{септалн}} > 15$. В другом варианте осуществления повышенное E/e' представляет собой $E/e'_{\text{латеральн}} > 13$ или в другом варианте осуществления > 12.

[232] Термин «желаемое клиническое состояние» относится к лучшему клиническому состоянию, измеренному с помощью любого одного или комбинации показателей, выбранных из группы, состоящей из: нормальная ФВЛЖ (52-74%), нормальная ВТЛЖ (градиент покоя, градиент Вальсальвы или градиент после нагрузки <30 мм рт.ст.), нормальная толщина межжелудочковой перегородки (IVS) (6–10 мм), нормальная толщина задней стенки ЛЖ (6–10 мм), нормальная масса или индекс массы левого желудочка, нормальная величина LAVI (16–34 мл/м²), нормальное соотношение «латеральная E/e' » (<8), нормальный NT-proBNP (<125 пг/мл); нормальный общий балл симптомов КССQ; и нормальные уровни сTnI (ниже повышенных

уровней тропонина).

[233] Термин «стабильный» относится к определению врачом того, что заболевание не прогрессирует и не ухудшается в степени или тяжести в течение определенного периода времени.

[234] Термин «субъект с риском развития HCM или LVH» означает индивидуума, который может не иметь симптомов или иметь классификацию I по NYHA. Такой индивидуум из группы риска дополнительно имеет любой из следующих признаков или их комбинацию: повышенный уровень тропонина, предрасположенность к развитию HCM или LVH, симптом HCM или LVH, или клиническое подозрение на раннюю гипертрофию ЛЖ или HCM. В одном варианте осуществления у пациента существует риск развития HCM.

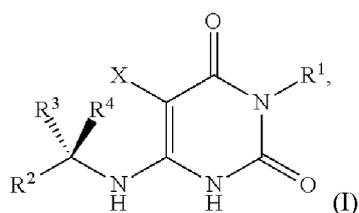
[235] «Предрасположенность к развитию HCM или LVH» относится к предрасположенности к развитию HCM или LVH у субъекта либо из-за (а) генетической предрасположенности, при которой субъект имеет мутацию, ассоциированную с HCM или LVH, либо (б) семейной предрасположенности, при которой в семье субъекта отмечались случаи HCM или LVH, но генетическая связь для HCM или LVH не известна. Существует восемь генов кардиального саркомера, которые чаще всего вызывают HCM (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC*, *MLC2* и *MLC3*), а два гена метаболизма гликогена (названные *PRKAG2* и *LAMP2*) вызывают состояние, имитирующее HCM, также вызывающее LVH. При анализе пяти генов, *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3* и *TPM1*, мутация может быть обнаружена у 50-60% индивидуумов, у которых предположительно есть HCM. Изучая три дополнительных гена: *ACTC*, *MLC2* и *MLC3*, мутация может быть обнаружена еще у 5-10% субъектов с HCM. В целом современные генетические тесты на HCM могут выявить мутацию примерно у 55-70% людей с подозрением на HCM.

[236] Фраза «уменьшение вероятности того, что субъекту будет проведена терапия по уменьшению перегородки (SRT)» или т.п., относится к клинически значимому снижению вероятности того, что субъект будет подвергаться SRT, когда субъект проходит лечение, по сравнению с отсутствием лечения (например, плацебо). В некоторых вариантах осуществления снижение вероятности того, что субъекту будет проведена терапия по уменьшению перегородки, представляет собой снижение по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или по меньшей мере на 75%. В одном из вариантов осуществления снижение вероятности того, что субъект будет подвергнут SRT, относится к (1) уменьшению желания пациента получать SRT и/или (2) результирующему изменению соответствия руководящему положению по SRT таким образом, что пациент больше не соответствует критериям получения SRT.

[237] Фраза «уменьшение краткосрочной вероятности того, что субъекту будет проведена терапия по уменьшению перегородки (SRT)» или т.п., относится к клинически значимому снижению вероятности того, что субъекту будет проведена SRT в течение одного года после начала лечения, когда субъект проходит лечение по сравнению с отсутствием лечения (например, плацебо). В некоторых вариантах осуществления снижение вероятности того, что субъекту будет проведена терапия по уменьшению перегородки в течение одного года после начала лечения, представляет собой снижение по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления краткосрочную вероятность оценивают после 16 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления краткосрочную вероятность оценивают после 32 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления уменьшенная вероятность того, что субъект будет подвергнут SRT, сохраняется в течение периода времени от 16 недель до 32 недель.

Ингибиторы миозина

[238] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, где

R¹ представляет собой C₁₋₈ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или фенил, где R¹ необязательно замещен одним или двумя атомами галогена;

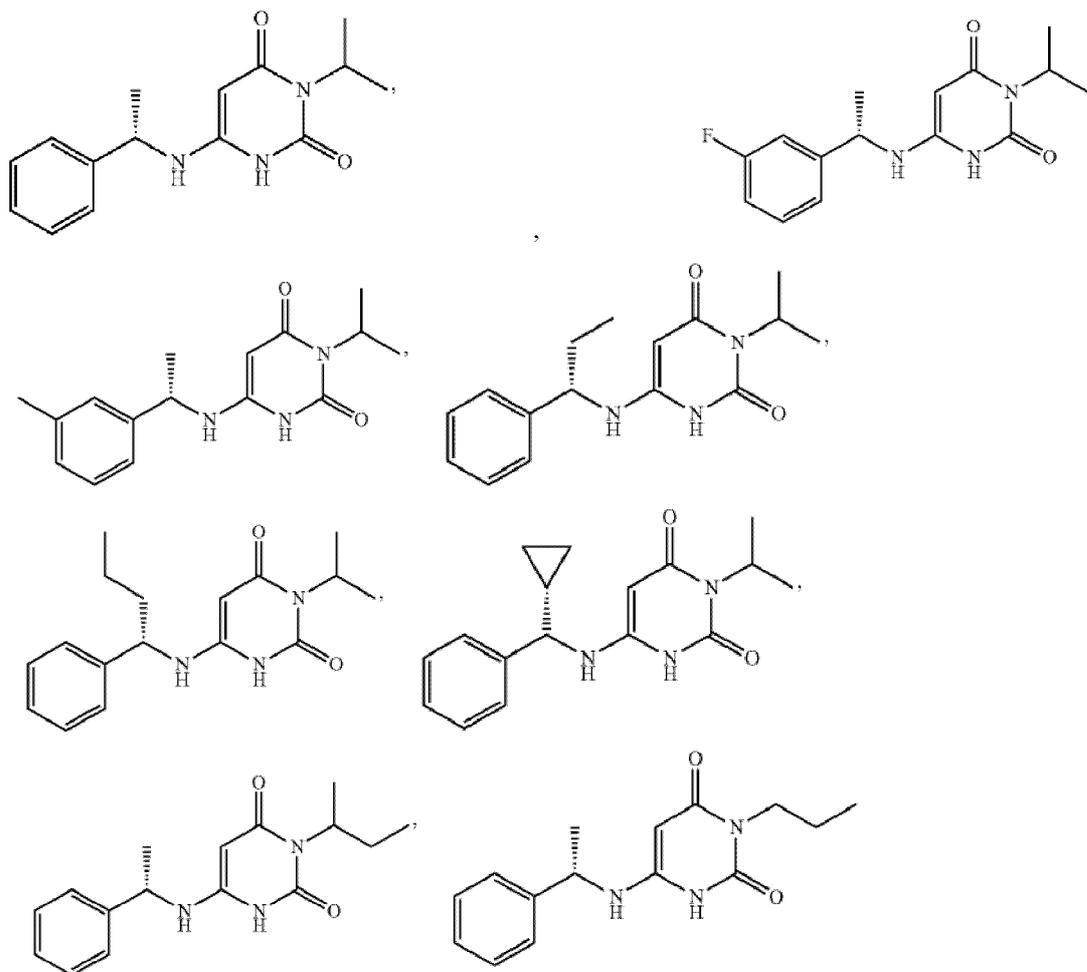
R² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя галогенами;

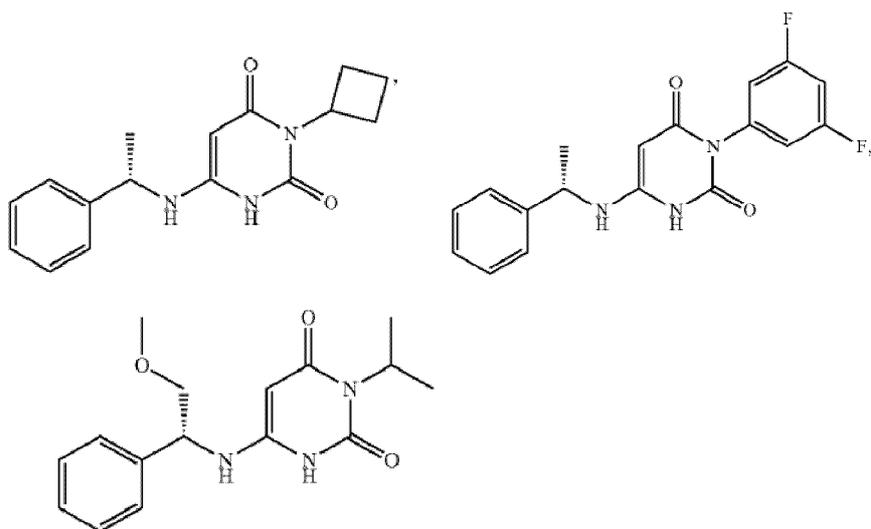
R³ представляет собой C₁₋₈ алкил или C₃₋₈ циклоалкил, где каждый R³ необязательно замещен галогеном, гидроксильной группой или C₁₋₂ алкокси;

R⁴ представляет собой H; и

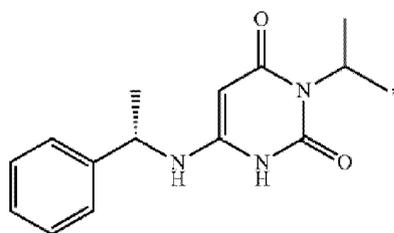
X представляет собой H.

[239] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы (I), состоящей из:





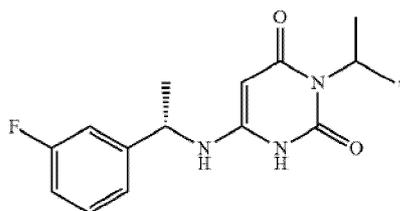
[240] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина формулы (I) представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль, имеющий следующую структуру:



мавакамтен.

[241] Мавакамтен также известен как МУК-461. Его химическое название: (S)-3-изопропил-6-((1S)-фенилэтил)амино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион или 6-[[1(S)-1-фенилэтил]амино]-3-пропан-2-ил-1H-пиримидин-2,4-дион.

[242] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина формулы (I) представляет собой МУК-581 или его фармацевтически приемлемую соль, имеющий следующую структуру.



МУК-581.

[243] Химическое название МУК-581: (S)-6-((1S)-1-(3-фторфенил)этил)амино)-3-изопропилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

[244] Ингибиторы миозина формулы (I), в том числе соединения группы (I), мавакамтен или МУК-581, или их фармацевтически приемлемая соль, могут быть получены в соответствии со способами получения, описанными в патенте США № 9 181 200, который включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме и для всех целей.

[245] В некоторых вариантах осуществления мавакамтен представляет собой кристаллический мавакамтен. В некоторых вариантах осуществления мавакамтен представляет собой аморфный мавакамтен. В некоторых вариантах осуществления мавакамтен представляет собой смесь кристаллического и аморфного мавакамтена.

[246] В некоторых вариантах осуществления мавакамтен представляет собой кристаллический мавакамтен

формы А. В некоторых вариантах осуществления мавакамтен представляет собой очищенную кристаллическую форму, которая по существу представляет собой Форму А.

[247] В контексте данного документа термин «очищенный» относится к соединению, которое по существу не содержит примесей, включая энантимеры указанного соединения, дистазомеры или другие изомеры, а также артефакты процесса получения. Обычно «очищенное» соединение или композиция имеет чистоту по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,2%, 99,4%, 99,6%, 99,8% или 99,9% по отношению к другим компонентам (примесям).

[248] Термин «по существу» применительно к композиции или веществу указывает по меньшей мере на 80% (масс./масс.) идентичность с обозначенным веществом, и предпочтительно с более высокими уровнями, такими как, по меньшей мере, 85%, 88%, 90%, 91%, 92 %, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

[249] В данном изобретении предложена очищенная кристаллическая форма мавакамтена, которая по существу представляет собой Форму А.

[250] В некоторых вариантах осуществления чистота кристаллической формы А составляет по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 99,6%.

[251] В некоторых аспектах кристаллическое твердое вещество имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую три эндотермических пика с максимумами 238 °С, 242 °С и 252 °С. В некоторых аспектах кристаллическое твердое вещество имеет термограмму DSC, по существу, такую, как продемонстрировано на Фигуре 3.

[252] В некоторых аспектах одно или большее количество пиковых значений термограммы составляют $\pm 0,5$, $\pm 0,796$, $\pm 0,8$ или $\pm 1,0$ °С.

[253] В некоторых аспектах очищенная кристаллическая форма (Форма А) имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пик при $18,8^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ и по меньшей мере четыре пика, выбранных из группы, состоящей из: 10,0, 11,7, 14,6, 15,7, 16,2, 17,5, 20,0, 22,5, 25,7, 26,2 и $29,2^{\circ}2\theta$ ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$).

[254] В некоторых аспектах очищенная кристаллическая форма (Форма А) имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пик при $18,8^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ и по меньшей мере восемь пиков, выбранных из группы, состоящей из: 10,0, 11,7, 14,6, 15,7, 16,2, 17,5, 20,0, 22,5, 25,7, 26,2 и $29,2^{\circ}2\theta$ ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$).

[255] В некоторых аспектах очищенная кристаллическая форма (Форма А) имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики при 10,0, 11,7, 14,6, 15,7, 16,2, 17,5, 18,8, 20,0, 22,5, 25,7, 26,2 и $29,2^{\circ}2\theta$ ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$).

[256] В некоторых аспектах дифрактограмма XRPD содержит по меньшей мере четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или одиннадцать пиков, выбранных из вышеуказанной группы. В некоторых аспектах кристаллическое твердое вещество имеет профиль рентгеновской порошковой дифрактограммы, по существу, такой, как продемонстрировано на Фигуре 1А.

[257] В некоторых аспектах очищенная кристаллическая форма (форма А) имеет орторомбическую кристаллическую систему. В некоторых аспектах кристаллическое твердое вещество имеет примитивную решетку Браве. В некоторых аспектах кристаллическое твердое вещество имеет пространственную группу $P2_12_12_1$.

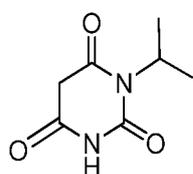
[258] В некоторых аспектах очищенная кристаллическая форма (форма А) имеет орторомбическую кристаллическую систему. В некоторых аспектах при температуре около 25 °С кристаллическое твердое вещество имеет параметры элементарной ячейки примерно $a = 9,47 \text{ \AA}$, $b = 12,09 \text{ \AA}$, $c = 12,70 \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^{\circ}$, $\beta = 90,00^{\circ}$ и $\gamma = 90,00^{\circ}$.

[259] В некоторых аспектах очищенная кристаллическая форма (форма А) составляет по меньшей мере

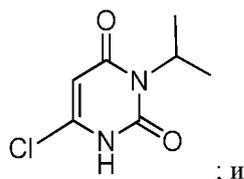
90% формы А по массе. В некоторых аспектах очищенная кристаллическая форма (форма А) составляет по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,6% формы А по массе.

[260] В одном аспекте в настоящем документе предлагается способ получения кристаллического твердого вещества формы А, включающий перекристаллизацию (*S*)-3-изопропил-6-((1-фенилэтил)амино)-пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в этаноле или смеси этанол/вода с образованием кристаллического твердого вещества формы А. В другом аспекте указанный способ дополнительно включает добавление затравочного кристалла формы А. В другом аспекте способ дополнительно включает перемешивание суспензии кристаллического твердого вещества при внутренней температуре от около 5 °С до около 10 °С в течение около 24 часов. В другом аспекте указанный способ дополнительно включает промывку твердого продукта перекристаллизации метил-трет-бутиловым эфиром. В другом аспекте твердое вещество содержит менее 2 мас.% других кристаллических форм.

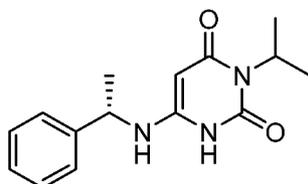
[261] В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ получения мавакамтена, включающий взаимодействие соединения структуры II:



с POCl_3 в присутствии ацетонитрила с образованием соединения структуры III:

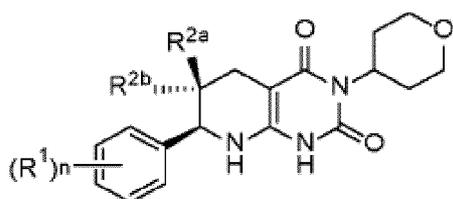


нагревание соединения структуры III с (*S*)-1-фенилэтаноламином с образованием мавакамтена:



[262] В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ получения мавакамтена, как продемонстрировано выше, при этом способ дополнительно включает способ приготовления кристаллического твердого вещества монокристаллической формы (*например*, формы А), как указано в данном документе.

[263] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой соединение формулы (II):



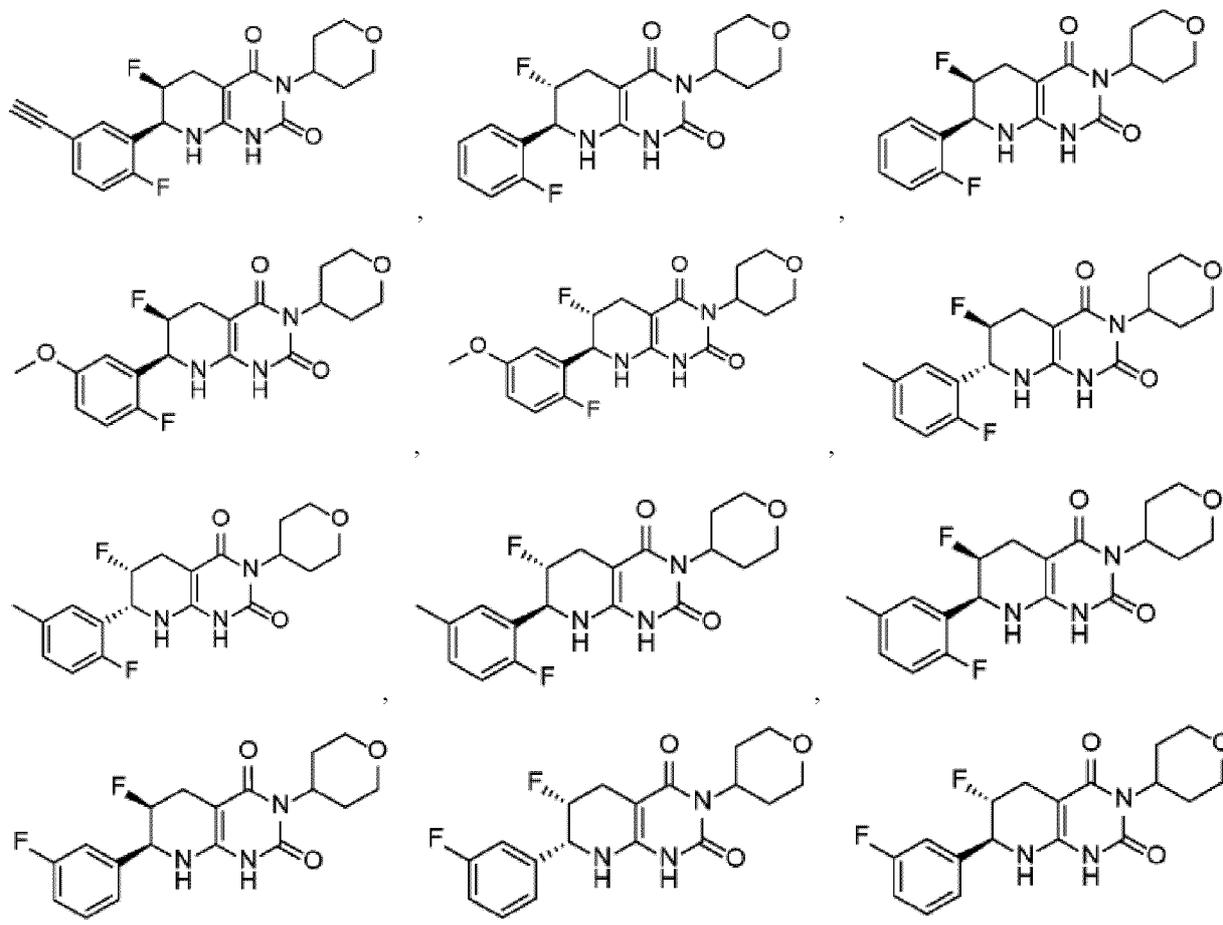
(II),

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой фтор, хлор, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галалкокси, или C_{2-4} алкинил,

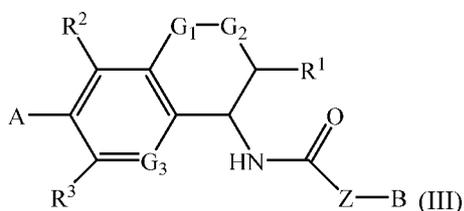
где по меньшей мере один R^1 представляет собой фтор; и один из R^{2a} и R^{2b} представляет собой фтор и другой из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

[264] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль выбирают из группы (II), состоящей из:



[265] Ингибиторы миозина формулы (II), в том числе соединения группы (II), или их фармацевтически приемлемая соль, могут быть получены в соответствии со способами получения, описанными в Международной заявке № PCT/US2019/058297, поданной 29 октября 2019 г., которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме и для всех целей.

[266] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемую соль, где

G_1 представляет собой $-CR^4R^5-$ или $-O-$;

G_2 представляет собой связь или $-CR^6R^7-$;

G_3 представляет собой $-CR^8-$ или $-N-$;

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , и R^8 представляют собой каждый независимо H, C_1 - C_6 алкил, галоген или гидроксил;

R^2 представляет собой H, C_2 - C_6 алкил, галоген или гидроксил;

Z представляет собой связь, C₁-C₆ алкил, -O-, -N(R⁹)-, -R^XO-, -OR^Y, или -R^ZS-;

R⁹ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, галоген или гидроксил;

A выбран из группы, состоящей из замещенного C₂ алкинила, незамещенного C₂ алкинила, замещенного фенила, незамещенного фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего по меньшей мере один кольцевой атом N, при этом 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одним или большим количеством заместителей R¹⁰:

каждый R¹⁰ представляет собой независимо замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆ алкинил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или -C(O)OR^a;

B выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила, при этом C₁-C₆ алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил B является незамещенным или замещен одним или большим количеством заместителей R¹¹;

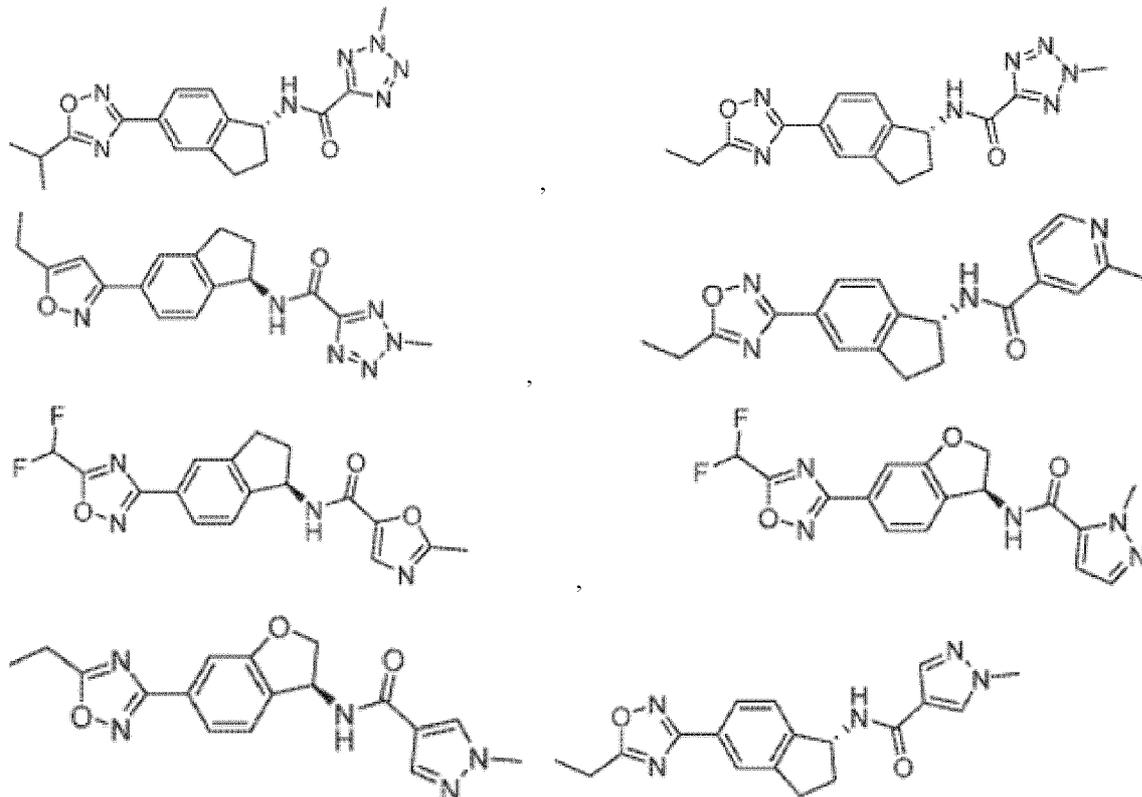
каждый R¹¹ независимо выбирают из группы, состоящей из замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, незамещенного C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкила, замещенного одним или большим количеством заместителей R¹², замещенного или незамещенного C₂-C₆ алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₆ алкинила, галогена, -OR^b, -C(O)R^c, -C(O)OR^d, оксо, и -NR^eR^f;

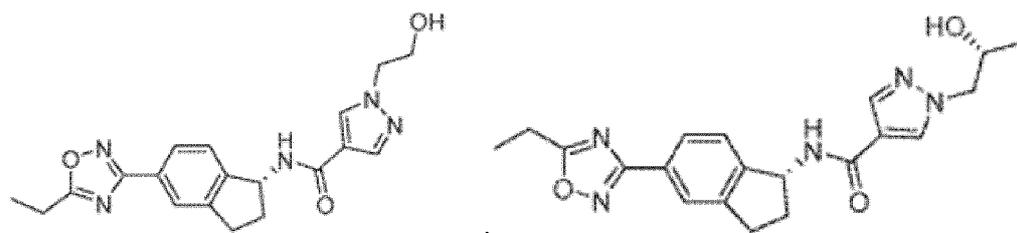
каждый R¹² независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -OR^b, -C(O)R^g, -C(O)OR^h, и -C(O)NRⁱR^j;

каждый R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, и R^j представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил; и

R^X, R^Y, и R^Z представляет собой каждый C₁-C₆ алкил.

[267] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль выбирают из группы (III), состоящей из:





[268] Ингибиторы миозина формулы (III), в том числе соединения группы (III), или их фармацевтически приемлемая соль, могут быть получены в соответствии со способами получения, описанными в международной публикации WO 2019/144041, опубликованной 25 июля 2019 г., которая в полном объеме и для всех целей включена в данный документ посредством ссылки.

[269] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы миозина включают соединения, описанные в патентных заявках РСТ, опубликованных как WO2020/005887, WO2020/005888, WO2020/047447, которые в полном объеме и для всех целей включены в данный документ посредством ссылки.

[270] В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (II), (III) и/или соединение групп (I), (II), (III), и/или мавакамтен, и/или МУК-581, вводят перорально.

[271] В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (II), (III) и/или соединение групп (I), (II), (III), и/или мавакамтен, и/или МУК-581, вводят в единичной дозе.

[272] В некоторых вариантах осуществления мавакамтен и/или МУК-581 вводят в суточной дозе 1 мг, 2 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг или 15 мг.

[273] В некоторых вариантах осуществления мавакамтен и/или МУК-581 вводят ежедневно в течение 4 недель, 8 недель, 12 недель, 18 недель, 24 недель, 30 недель, 36 недель, 48 недель или 56 недель в суточной дозе 1 мг, 2 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг или 15 мг.

[274] В некоторых вариантах осуществления мавакамтен и/или МУК-581 вводят ежедневно в начальной терапевтической дозе 2,5 мг в день и необязательно увеличивают до 5 мг в день при наличии определенных состояний.

[275] В некоторых вариантах осуществления мавакамтен и/или МУК-581 вводят постоянно ежедневно в течение по меньшей мере одного года, двух лет, трех лет, более пяти лет или так долго, как это определено врачом, в суточной дозе 1 мг, 2 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг или 15 мг в качестве поддерживающей терапии.

[276] В некоторых вариантах осуществления суточная доза при поддерживающей терапии, включающей мавакамтен, составляет менее 7,5 мг.

[277] В некоторых вариантах осуществления суточная доза при поддерживающей терапии, включающей мавакамтен, составляет менее 5 мг.

[278] В некоторых вариантах осуществления суточная доза при поддерживающей терапии, включающей мавакамтен, составляет от 2 мг до 2,5 мг.

[279] Термин «поддерживающая терапия» относится к терапевтической схеме, разработанной для обеспечения успеха первичного лечения. Например, поддерживающую терапию можно назначать людям, у которых полностью или частично восстановились функции сердца после первичного лечения, чтобы предотвратить, отсрочить или уменьшить вероятность рецидива или прогрессирования заболевания. Поддерживающую терапию можно проводить в течение любого периода времени, включая продолжительные периоды времени вплоть до продолжительности жизни субъекта. Поддерживающая терапия может проводиться после первичного лечения или в сочетании с дополнительными методами лечения. Дозы,

применяемые для поддерживающей терапии, могут варьироваться и могут включать дозы низкой интенсивности по сравнению с дозами, применяемыми для первичного лечения.

[280] Термин «первичная терапия» относится к начальному лечению, назначаемому субъекту на основании диагноза сердечной дисфункции у субъекта.

[281] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество мавакамтена и/или МУК-581 для начала лечения составляет около 5 мг, 7,5 мг, 10 мг или 15 мг.

[282] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество мавакамтена и/или МУК-581 в суточной дозе 5 мг, 7,5 мг, 10 мг или 15 мг является достаточным для снижения градиента ВТЛЖ после нагрузки или в состоянии покоя до уровня менее 30 мм рт. (например, около 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 мм рт.ст.). Градиент ВТЛЖ после нагрузки (стресс) можно измерить любыми способами, известными в данной области техники.

[283] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество мавакамтена и/или МУК-581 в суточной дозе 5 мг, 7,5 мг, 10 мг или 15 мг является достаточным для улучшения, стабилизации или задержки ухудшения в соответствии с функциональной классификацией субъектов Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

[284] Функциональная классификация NYHA оценивает тяжесть симптомов сердечной недостаточности как один из четырех функциональных классов. Функциональная классификация NYHA широко применяется в клинической практике и в исследованиях, поскольку она обеспечивает стандартное описание тяжести, которое можно использовать для оценки ответа на лечение и для определения лечебной тактики. Функциональная классификация NYHA, основанная на тяжести симптомов и физической активности:

- Класс I: Без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной одышки, усталости или учащенного сердцебиения
- Класс II: Незначительное ограничение физической активности. Комфортное состояние в покое, но обычная физическая активность приводит к чрезмерной одышке, усталости или учащенному сердцебиению.
- Класс III: Значительное ограничение физической активности. Комфортное состояние в покое, но меньшая, чем обычная физическая активность приводит к чрезмерной одышке, усталости или учащенному сердцебиению.
- Класс IV: Выполнение любой физической активности вызывает дискомфорт. Симптомы могут присутствовать в покое. При любых физических нагрузках дискомфорт усиливается.

[285] В некоторых вариантах осуществления функциональная классификация NYHA после введения соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III) и/или мавакамтена и/или МУК-581 снижается с класса IV до класса III, с класса IV до класса II или с класса IV до класса I. В некоторых вариантах осуществления функциональная классификация NYHA снижается с класса III до класса II. В некоторых вариантах осуществления функциональная классификация NYHA снижается с класса III до класса I. В некоторых вариантах осуществления функциональная классификация NYHA снижается с класса II до класса I.

[286] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III) и/или мавакамтена, и/или МУК-581 улучшает, стабилизирует или задерживает ухудшение по функциональной классификации субъектов Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

[287] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III) и/или мавакамтена, и/или МУК-581 улучшает пиковое

значение VO_2 .

[288] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III) и/или мавакамтена, и /или МУК-581 улучшает наклон VE/VCO_2 или VE/VCO_2 . В некоторых вариантах осуществления показатель VE/VCO_2 у субъекта составляет 34 или выше. В некоторых вариантах осуществления улучшение включает снижение показателя VE/VCO_2 до 34 или ниже.

[289] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III) и/или мавакамтена, и /или МУК-581 снижает (например, на статистически значимую величину или процент) уровень NT-proBNP или BNP у субъекта.

[290] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III) и/или мавакамтена, и /или МУК-581 снижает (например, на статистически значимую величину или процент) уровень кардиального тропонина (например, cTnI, cTnT, hs-cTnI или hs-cTnT) у субъекта.

[291] В некоторых вариантах осуществления способ лечения субъекта модулятором миозина (например, мавакамтеном), как описано в настоящем документе, приводит к улучшению одного или большего количества клинических критериев, например, одного или большего количества функциональных критериев или одного или большего количества критериев исхода. В некоторых вариантах осуществления улучшенный клинический критерий представляет собой симптом, выбранный из группы, состоящей из одышки (например, определяемой по изменению индекса одышки), утомляемости (например, определяемой по изменению пикового значения VO_2 или класса NYHA), учащенного сердцебиения (например, определяемого оценкой фибрилляции предсердий), дискомфорта в груди, отека и преждевременной смертности или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления улучшенный клинический критерий представляет собой функциональный критерий, выбранный из группы, состоящей из пикового значения VO_2 , VE/VCO_2 , наклона VE/VCO_2 , теста шестиминутной ходьбы, оценки по подшкале KCCQ, оценки по Шкале боли в груди Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний и оценки стенокардии по шкале университета Сизтла или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления улучшенный клинический критерий представляет собой критерий исхода, выбранный из группы, состоящей из снижения смертности, снижения числа госпитализаций или повторных госпитализаций, снижения частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (MACE), уменьшения фибрилляции предсердий и уменьшения явления эмболии при фибрилляции предсердий, или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления улучшение представляет собой изменение (например, увеличение или уменьшение) по сравнению с исходным уровнем либо в процентах, либо в количестве. В других вариантах осуществления улучшение представляет собой достижение абсолютного порога.

[292] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III) и/или мавакамтена, и /или МУК-581 улучшает, стабилизирует или задерживает ухудшение в соответствии с оценкой по Канзасскому опроснику для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ).

[293] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III) и/или мавакамтена, и /или МУК-581 улучшает гипертрофию стенки LV, например, за счет увеличения объема, т.е. увеличения LVEDV.

[294] KCCQ представляет собой инструмент для самостоятельного применения, состоящий из 23 пунктов, разработанный для независимой оценки восприятия субъектом своего состояния здоровья, влияния сердечной

недостаточности на качество жизни (QOL) в течение 2-недельного периода предоставления ответов. В KCCQ общий итоговый бал может быть получен из доменов физической функции, симптома (частота и тяжесть), социальной функции и качества жизни. Баллы преобразуются в диапазон от 0 до 100, при этом более высокие баллы отражают лучшее состояние здоровья.

[295] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (II) или группы (II) находится в суточной дозе, которая в достаточной степени снижает градиент ВТЛЖ менее 30 мм рт.ст. Схема со сниженной дозой или низкой дозой может включать суточную дозу в 2-5 раз меньше.

[296] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) или группы (III) находится в суточной дозе, которая в достаточной степени снижает градиент ВТЛЖ менее 30 мм рт.ст. Схема со сниженной дозой может включать суточную дозу в 2-5 раз меньше.

[297] Некоторые из симптомов и признаков НСМ включают, кроме прочего, одышку (особенно во время нагрузки), боль в груди (особенно во время нагрузки), обмороки (особенно во время или сразу после нагрузки), ощущение учащенного, трепетающего или сильного сердцебиения и шумы в сердце.

[298] Индивидуумов с НСМ можно проклассифицировать в зависимости от наличия или отсутствия обструкции выводного тракта левого желудочка (ВТЛЖ). Наличие обструкции ВТЛЖ, то есть обструктивной НСМ (оНСМ), ассоциируется с более тяжелыми симптомами и повышенным риском сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Для этой подгруппе субъектов существуют ограниченные данные, демонстрирующие пользу от медикаментозного лечения (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, дизопирамид), и субъекты с устойчивыми симптомами могут быть направлены на инвазивную терапию по уменьшению перегородки.

[299] Индивидуумы без обструкции оттока в состоянии покоя или после провокации, т.е. с необструктивной НСМ (пНСМ), составляют примерно одну треть пациентов с НСМ, находящихся на лечении. Субъекты без обструкции ВТЛЖ обычно жалуются на одышку и/или боль за грудиной и их состояние может прогрессировать до выраженной сердечной недостаточности. В основе патофизиологии пНСМ у субъектов лежит гиперконтрактивный, ригидный желудочек, ведущий к нарушению диастолической функции и повышенному давлению наполнения.

[300] Необструктивная НСМ (пНСМ) часто клинически характеризуется градиентом давления менее 30 мм рт. ст. в ВТЛЖ у индивидуума в состоянии покоя, во время или сразу после пробы Вальсальвы или после нагрузки.

[301] В некоторых вариантах осуществления у индивидуума с пНСМ градиент давления ВТЛЖ составляет менее 25 мм рт.ст. или менее 20 мм рт.ст.

[302] В некоторых вариантах осуществления градиент давления в ВТЛЖ измеряют в состоянии покоя. В некоторых вариантах осуществления градиент давления в ВТЛЖ у индивидуума измеряют во время или сразу после выполнения пробы Вальсальвы. В некоторых вариантах осуществления градиент давления в ВТЛЖ у человека измеряют после нагрузки.

[303] На сегодняшний день не существует одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) медицинских препаратов для пациентов с симптоматической пНСМ, и при этом нет доступных интервенционных вариантов, за исключением трансплантации сердца. Следовательно, существует потребность в новых методах лечения пациентов с пНСМ.

[304] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему пНСМ.

[305] В некоторых вариантах осуществления описанный способ включает введение начальной дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли. Начальная доза может составлять от около 1 мг до около 10 мг, например, около 5 мг.

[306] В некоторых вариантах осуществления начальную дозу титруют до более высокой дозы. Например, начальную дозу можно вводить в течение начального периода лечения, составляющего по меньшей мере четыре недели, по меньшей мере шесть недель, по меньшей мере восемь недель, 6-14 недель, 8-12 недель или около 10 недель, с последующим повышением дозы до более высокой путем титрования.

[307] В некоторых вариантах осуществления начальную дозу, вводимую субъекту, страдающему нНСМ, повышают до более высокой дозы путем титрования на основании измерения уровня NT-proBNP или BNP или изменения уровня NT-proBNP или BNP у субъекта.

[308] В некоторых вариантах осуществления начальную дозу повышают до более высокой дозы путем титрования, если NT-proBNP не снижается по меньшей мере на 20–60 % (например, по меньшей мере на 30–50 % или по меньшей мере на 40 %) во время лечения первой дозой в начальный период лечения.

[309] В некоторых вариантах осуществления начальную дозу повышают до более высокой дозы путем титрования, если NT-proBNP не снижается по меньшей мере на 20–60 % (например, по меньшей мере на 30–50 % или по меньшей мере на 40 %) во время лечения первой дозой в начальный период лечения и уровень NT-proBNP является выше 125-400 пг/мл, например, выше 300 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления уровень NT-proBNP или BNP измеряют через 6-10 недель (например, около 8 недель) после введения начальной дозы.

[310] В некоторых вариантах осуществления, если уровень NT-proBNP снизился на 40% или более, лечение продолжают в начальной дозе без повышения дозы путем титрования. В некоторых вариантах осуществления более высокая доза составляет от около 2,5 мг до около 20 мг (например, от около 5 мг до около 15 мг или около 10 мг).

[311] В некоторых вариантах осуществления субъекту, страдающему нНСМ, в течение второго периода лечения вводят более высокую дозу или постоянную начальную дозу. В некоторых вариантах осуществления дозу второго периода лечения повышают путем титрования до более высокой дозы на основании измерения уровня NT-proBNP или BNP или изменения уровня NT-proBNP или BNP у субъекта. В некоторых вариантах осуществления дозу второго периода лечения повышают путем титрования до более высокой дозы, если NT-proBNP не снижается по меньшей мере на 20–60% (например, по меньшей мере на 30–50% или по меньшей мере на 40%) во время лечения в течение начального и второго периодов лечения, и уровень NT-proBNP превышает 125-400 пг/мл, например, превышает 300 пг/мл.

[312] В некоторых вариантах осуществления дозу второго периода лечения повышают путем титрования до более высокой дозы, если NT-proBNP превышает 400-600 пг/мл (например, превышает 500 пг/мл) после лечения во время лечения в течение начального и второго периодов лечения, и определяется класс 3 по NYHA.

[313] В некоторых вариантах осуществления способ введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему нНСМ, может включать снижение начальной дозы, если ФВЛЖ снижается во время лечения, например, если ФВЛЖ составляет менее 80-90% (например, менее 85%) исходного уровня или ФВЛЖ составляет менее 55%. В некоторых вариантах осуществления указанный способ может включать снижение начальной дозы, если уровень NT-proBNP или BNP увеличивается во время лечения, например, если это увеличение составляет более 20-40% (например, более 30%).

[314] Диастолическая дисфункция присутствует или является важным признаком ряда заболеваний, включая, помимо прочего, гипертрофическую кардиомиопатию (HCM), сердечную недостаточность с

сохраненной фракцией выброса (HFpEF), гипертрофию левого желудочка (LVH), включая как нарушения активной релаксации, так и нарушения камерной ригидности (диабетическая HFpEF). Диастолическую дисфункцию можно диагностировать с помощью одного или большего количества методов и измерений, включая: инвазивные процедуры, такие как катетерные процедуры, E/e' , размер левого предсердия и уровни BNP или NT-proBNP.

[315] Фракция выброса является индикатором нормальной или гиперсократительной систолической функции, то есть фракция выброса превышает около 52% или 50% у субъектов с нормальной или гиперсократительной систолической функцией.

[316] LVH, которая характеризуется толщиной стенки, может быть диагностирована с помощью одного или большего количества методов и измерений, включая: эхокардиограмму, MRI сердца, неинвазивные методы визуализации (например, тканевую доплеровскую визуализацию) и E/e' .

[317] Субъекты, нуждающиеся в лечении диастолической дисфункции, включают субъектов из совокупности пациентов, характеризующейся nHCM, LVH или HFpEF. Субъекты, нуждающиеся в лечении диастолической дисфункции, включают субъектов, у которых наблюдается ригидность левого желудочка, измеряемая с помощью эхокардиографии, или ригидность левого желудочка, измеряемая с помощью кардиального магнитного резонанса.

[318] В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, принадлежит к совокупности пациентов с HFpEF. В некоторых вариантах осуществления у субъекта из совокупности пациентов с HFpEF диагностируют HCM. В некоторых вариантах осуществления у субъекта из совокупности пациентов с HFpEF не диагностируют HCM.

[319] В некоторых вариантах осуществления субъект с HFpEF имеет фракцию выброса $\geq 50\%$ и признаки нарушенной диастолической функции. Нарушенная диастолическая функция включает нарушение релаксации, наполнения, диастолическую растяжимость или ригидность левого желудочка. Эти признаки можно оценить с помощью эхокардиографии. В некоторых вариантах осуществления считается, что субъекты имеют нарушенную диастолическую функцию, когда наблюдается по меньшей мере одно из следующих значений эхокардиографии: септальная $e' < 7$ см/сек; латеральная $e' < 10$ см/сек, соотношение «средняя E/e' » > 14 ; индекс объема LA > 34 мл/м²; пиковая скорость TR $> 2,8$ м/сек. В некоторых вариантах осуществления считается, что субъекты имеют нарушенную диастолическую функцию, когда наблюдаются по меньшей мере из перечисленных выше значений.

[320] В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, принадлежит к совокупности пациентов с HCM. В некоторых вариантах осуществления у субъекта из совокупности пациентов с HCM диагностируют HFpEF. В некоторых вариантах осуществления у субъекта из совокупности пациентов с HCM не диагностируют HFpEF.

[321] В некоторых вариантах осуществления у нуждающегося в этом субъекта проявляется ригидность левого желудочка, измеряемая с помощью эхокардиографии. Считается, что субъект имеет ригидность левого желудочка, измеряемую с помощью эхокардиографии, если присутствует по меньшей мере одна из следующих характеристик: соотношение «митральная E/A» $> 0,8$; септальная $e' < 7$ см/сек; латеральная $e' < 10$ см/сек, средняя $E/e' \geq 14$; индекс объема LA > 34 мл/м²; пиковая скорость TR $> 2,8$ м/сек. В некоторых вариантах осуществления считается, что субъекты имеют ригидность левого желудочка, когда присутствуют по меньшей мере три из перечисленных выше характеристик.

[322] Дополнительные определяющие факторы для диагностики диастолической дисфункции с помощью эхокардиографии описаны в публикации *J Am Soc Echocardiogr.* 29(4):277-314 (2016), содержание которой

включено в данный документ для всех целей.

[323] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в этом, проявляется ригидность левого желудочка, измеряемая с помощью кардиального магнитного резонанса. Кардиальный магнитный резонанс применяется для определения пиковой скорости наполнения, времени до пикового наполнения и пиковой скорости диастолического напряжения. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления субъект имеет ригидность левого желудочка, измеряемую с помощью кардиального магнитного резонанса, при наличии по меньшей мере одной из следующих характеристик: аномальная пиковая скорость наполнения, время до пикового наполнения или пиковая скорость диастолического напряжения.

[324] В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, страдает от диастолической дисфункции, гипертрофии левого желудочка, обструкции выходного тракта левого желудочка, увеличения толщины стенки левого желудочка (или индекса массы), увеличения толщины стенки межжелудочковой перегородки (IVS), слабой или сниженной эластичности сердца, слабой или сниженной диастолической релаксации левого желудочка, аномально высокого давления в левом предсердии, сниженного соотношения E/e' , сниженной способности к физической нагрузке или сниженной переносимости физической нагрузки, сниженного пикового потребления кислорода (VO_2), повышенного диастолического давления в левом желудочке или любой их комбинации.

[325] В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, страдает от гипертрофической кардиомиопатии (HCM), характеризующейся по меньшей мере одним биомаркером, выбранным из повышенного уровня натрийуретического пептида типа NT-proB (NT-proBNP), повышенного уровня кардиального тропонина I. В другом варианте осуществления нуждающийся в этом субъект с HCM имеет предрасположенность к развитию HCM.

[326] В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, страдает от боли в груди, одышки, боли за грудиной, обморока или головокружения.

[327] В некоторых вариантах осуществления коррекцию общей суточной дозы проводят в соответствии с индивидуальными потребностями субъекта. Например, общая суточная доза может быть скорректирована через 4-16 недель (например, через 4, 5, 6, 7, 8, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 недель или любое количество дней между ними) от начала терапии соединением формул (I), (II), (III) и/или соединением групп (I), (II), (III), и/или мавакамтеном, и/или МУК-581 в зависимости от профиля ответа субъекта. В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу уменьшают при снижении класса по функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) у субъекта.

[328] В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу мавакамтена увеличивают, когда класс по функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) у субъекта не снижается или ухудшается.

[329] В некоторых вариантах осуществления потребности отдельных субъектов, применяемые для корректировки общей суточной дозы, представляют собой фракцию выброса левого желудочка в покое и пиковый градиент выводного тракта левого желудочка в покое (ВТЛЖ). В качестве неограничивающего примера, в некоторых вариантах осуществления общая суточная доза мавакамтена составляет 5 мг, и указанную дозу увеличивают, когда фракция выброса левого желудочка в покое (ФВЛЖ) субъекта составляет $\geq 55\%$ а пиковый градиент выводного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) в покое составляет ≥ 30 мм рт.ст.

[330] В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу мавакамтена увеличивают до 7,5 мг, когда фракция выброса левого желудочка в покое (ФВЛЖ) у субъекта составляет $\geq 55\%$, а пиковый градиент выводного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) в покое составляет от > 30 мм рт.ст. до < 50 мм рт.ст. ртутного

столба

[331] В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу мавакамтена увеличивают до 10 мг, когда фракция выброса левого желудочка в покое (ФВЛЖ) у субъекта составляет $\geq 55\%$, а пиковый градиент выводного тракта левого желудочка в покое (ВТЛЖ) составляет ≥ 50 мм рт.ст.

[332] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III) и/или мавакамтена и/или МУК-581 можно корректировать в соответствии с уровнем фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у субъекта.

[333] В некоторых вариантах осуществления способ, представленный в данном документе, также включает измерение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у субъекта перед введением соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III) и/или мавакамтена, и/или МУК-581, тем самым обеспечивая первое значение ФВЛЖ (исходный уровень).

[334] В некоторых вариантах осуществления способ, представленный в данном документе, также иногда включает измерение ФВЛЖ у субъекта (например, 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 или 28 дней) после имитации введения соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III) и/или мавакамтена, и/или МУК-581, тем самым обеспечивая второе значение ФВЛЖ с вычислением процента изменения второго значения ФВЛЖ по сравнению с первым значением ФВЛЖ. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу корректируют в соответствии с процентным изменением ФВЛЖ. В оптимальном варианте ФВЛЖ поддерживается в пределах нормы.

[335] В некоторых вариантах осуществления вторую ФВЛЖ измеряют через 4 недели после введения соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III) и/или мавакамтена и/или МУК-581.

[336] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), (II) или (III), и/или соединения группы (I), (II), или (III), и/или мавакамтена, и/или МУК-581 можно корректировать в соответствии с уровнем кардиального тропонина I у субъекта. Уровень кардиального тропонина I можно измерить любым из способов, известных специалисту в данной области техники, или в соответствии с описанием процедуры в клинически валидированном анализе, таком как анализ ARCHITECT Stat Troponin-I 2K41 от компании Abbott или анализ Advia Centur[®] High Sensitivity Troponin I (TNIH) от компании Siemens. Уровень кардиального тропонина T можно измерить любым из способов, известных специалисту в данной области техники, или в соответствии с описанием процедур в анализе Elecsys Troponin T hs от компании Roche. Уровни BNP можно измерить любым из способов, известных специалисту в данной области техники, или в соответствии с описанием процедур системы иммуноанализа ADVIA Centaur ХРТ/ХР/СР.

[337] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), (II) или (III), и/или соединения группы (I), (II), или (III), и/или мавакамтена, и/или МУК-581 можно корректировать в соответствии с уровнем NT-proBNP или BNP у субъекта. Уровень NT-ProBNP у субъекта можно измерить любым из способов, известных специалисту в данной области техники, или в соответствии с процедурами, описанными в иммуноанализе Elecsys proBNP II от компании Roche.

[338] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III), и/или соединение группы (I), (II), или (III), и/или мавакамтен, и/или МУК -581 вводят субъекту, страдающему гипертрофической кардиомиопатией (HCM), характеризующейся по меньшей мере одним биомаркером или их комбинацией, выбранными из повышенного уровня натрийуретического пептида В-типа (BNP), повышенного уровня натрийуретического пептида NT-proB-типа (NT-proBNP) и повышенного уровня

кардиального тропонина I. В еще одном варианте осуществления субъект дополнительно имеет предрасположенность к развитию НСМ.

[339] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество можно корректировать в соответствии с концентрацией в плазме соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III), и/или мавакамтена, и/или МУК-581.

[340] В некоторых вариантах осуществления указанный способ также включает измерение концентрации в плазме соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III) и/или мавакамтена, и/или МУК-581 по меньшей мере через 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 или 28 дней после введения указанного соединения.

[341] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество можно корректировать на основе «сквозных» измерений. «Сквозные» измерения (концентрация или любое фармакодинамическое измерение) относятся к измерениям, проводимым непосредственно перед приемом следующей дозы. Например, при введении дозы один раз в день (1 р/д) такое измерение осуществляют каждые -24 часа непосредственно перед тем, как субъект принимает следующую дозу (обычно таблетку или капсулу). По фармакокинетическим причинам эти измерения применяются как способ стандартизации оценок и сведения к минимуму вариабельности. Когда индивидум «достигает и поддерживает» определенную концентрацию соединения в плазме крови, «сквозное» измерение у индивидума не опускается ниже эталонного минимального уровня или выше референсного максимального уровня.

[342] В некоторых вариантах осуществления определение дозы также можно проводить на основании способности индивидума метаболизировать соединение формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III), и/или мавакамтен, и/или МУК-581. В некоторых вариантах осуществления индивидуумам со слабым метаболизмом вводят более низкую начальную дозу.

[343] В некоторых вариантах осуществления индивидуумы со слабым метаболизмом мавакамтена могут включать индивидуумов с ферментами с полиморфизмом CYP2C19. Индивидуумам со слабым метаболизмом мавакамтена можно вводить более низкую начальную дозу и/или доза может быть скорректирована до более низких доз, таких как 1 мг в сутки.

[344] В некоторых вариантах осуществления индивидууму со слабым метаболизмом мавакамтена вводят начальную суточную дозу 2,5 мг, и при этом суточную дозу можно скорректировать до 1 мг, если «сквозное» измерение мавакамтена в плазме крови индивидуума превышает желаемый максимальный уровень.

[345] В некоторых вариантах осуществления индивидууму со слабым метаболизмом мавакамтена вводят начальную суточную дозу 5 мг, и при этом суточную дозу можно скорректировать до 2,5 или 2 мг, если «сквозное» измерение мавакамтена в плазме крови индивидуума превышает желаемый максимальный уровень.

[346] В некоторых вариантах осуществления индивидууму со слабым метаболизмом мавакамтена вводят начальную суточную дозу 7,5 мг, и при этом суточную дозу можно скорректировать до 5 мг, если «сквозное» измерение мавакамтена в плазме крови индивидуума превышает желаемый максимальный уровень.

[347] В некоторых вариантах осуществления индивидуумы со слабым метаболизмом мавакамтена имеют азиатское происхождение из-за ферментов с полиморфизмом CYP2C19. В некоторых вариантах осуществления индивидуумы со слабым метаболизмом мавакамтена имеют южноазиатское происхождение. В некоторых вариантах осуществления азиатское происхождение включает, помимо прочего, японское население, китайское население, тайское население, корейское население, филиппинское население, индонезийское население и вьетнамское население.

[348] В некоторых вариантах осуществления индивидуумам азиатского происхождения с ферментами с полиморфизмом CYP2C19 можно вводить начальную более низкую стартовую дозу и/или доза может быть скорректирована до более низких количеств, таких как 1 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления начальная суточная доза составляет около 2,5 мг, и при этом доза может быть снижена до 1 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления начальная суточная доза составляет около 5 мг, и при этом доза может быть снижена до 2,5 мг или 2 мг в сутки.

[349] В некоторых вариантах осуществления лечение может включать следующие этапы: определение того, является ли пациент индивидуумом со слабым метаболизмом CYP2C19, путем получения или сбора биологического образца от пациента и проведения или выполнения анализа генотипирования на биологическом образце для определения наличия у пациента генотипа слабого метаболизатора CYP2C19; и если пациент имеет генотип слабого метаболизатора CYP2C19, то введение мавакамтена пациенту в количестве низкой дозы, такой как менее 5 мг в сутки (например, 5 мг, 2,5 мг, 2 мг или 1 мг/сутки), и если у пациента нет генотипа слабого метаболизатора CYP2C19, то введение пациенту мавакамтена в количестве от около 5 мг до около 15 мг, вплоть до 50 мг/сутки.

[350] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) у субъекта с слабым метаболизмом мавакамтена, включающий: введение указанному субъекту начальной дозы мавакамтена в количестве 2,5 мг в сутки; и титрование до следующей дозы на основании фармакокинетических измерений и/или градиента ВТЛЖ у субъекта.

[351] В некоторых вариантах осуществления последующая доза основывается на концентрации мавакамтена в плазме крови субъекта. В некоторых вариантах осуществления последующая доза основывается на показателе массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления последующая доза основывается на концентрации мавакамтена в плазме крови субъекта и показателе массы тела субъекта.

[352] В некоторых вариантах осуществления, последующая доза составляет 1 мг. В некоторых вариантах осуществления, последующая доза составляет 5 мг, 10 мг или 15 мг.

[353] В некоторых вариантах осуществления индивидуум со слабым метаболизмом мавакамтена имеет генотип слабого метаболизатора CYP2C19. В некоторых вариантах осуществления индивидуум со слабым метаболизмом мавакамтена имеет генотип CYP2C19 *2/*2, *2/*3 или *3/*3.

[354] В некоторых вариантах осуществления индивидуум со слабым метаболизмом мавакамтена имеет азиатское происхождение. В некоторых вариантах осуществления индивидуум со слабым метаболизмом мавакамтена имеет японское происхождение.

[355] В некоторых вариантах осуществления введение последующей дозы поддерживает концентрацию мавакамтена в плазме крови субъекта на уровне от 350 до 700 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления последующая доза составляет около 1 мг, если концентрация мавакамтена в плазме крови у субъекта после введения начальной дозы превышает 700 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления последующая доза составляет около 5 мг, если концентрация мавакамтена в плазме крови у субъекта после введения начальной дозы ниже 350 нг/мл, а градиент Вальсальвы у субъекта после введения больше или равен 30 мм рт.ст.

[356] В некоторых вариантах осуществления HCM представляет собой обструктивную HCM (oHCM).

[357] В некоторых вариантах осуществления описанный способ снижает риск нежелательных явлений у субъекта, который слабо метаболизирует мавакамтен. В некоторых вариантах осуществления описанный способ снижает риск систолической дисфункции у субъекта, который слабо метаболизирует мавакамтен.

[358] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения HCM у субъекта азиатского происхождения, включающий: введение указанному субъекту начальной дозы

мавакаментена в количестве 2,5 мг в сутки; и титрование до последующей дозы на основании фармакокинетических измерений и/или градиента ВТЛЖ субъекта.

[359] В некоторых вариантах осуществления последующая доза основывается на концентрации мавакаментена в плазме крови субъекта. В некоторых вариантах осуществления последующая доза основывается на показателе массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления последующая доза основывается на концентрации мавакаментена в плазме крови субъекта и показателе массы тела субъекта.

[360] В некоторых вариантах осуществления, последующая доза составляет 1 мг. В некоторых вариантах осуществления, последующая доза составляет 5 мг, 10 мг или 15 мг.

[361] В некоторых вариантах осуществления введение последующей дозы поддерживает концентрацию мавакаментена в плазме крови субъекта на уровне от 350 до 700 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления последующая доза составляет около 1 мг, если субъект весит менее 45 кг или менее 50 кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза составляет около 5 мг, если субъект весит более 70 кг.

[362] В некоторых вариантах осуществления НСМ представляет собой обструктивную НСМ (оНСМ).

[363] В некоторых вариантах осуществления субъект азиатского происхождения представляет собой субъекта, имеющего японское происхождение.

[364] В некоторых вариантах осуществления субъект азиатского происхождения представляет собой субъекта, имеющего японское происхождение, китайское происхождение, тайское происхождение, корейское происхождение, филиппинское происхождение, индонезийское происхождение или вьетнамское происхождение.

Фармацевтическая композиция

[365] Фармацевтические композиции для введения соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III), и/или мавакаментена, и/или МУК-581 или его фармацевтически приемлемой соли могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены любым из способов, известных в области фармации и доставки лекарственных средств. Все способы включают этап объединения активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или большего количества вспомогательных ингредиентов. Как правило, фармацевтические композиции готовят путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидким носителем или тонкоизмельченным твердым носителем или с обоими, а затем, если необходимо, придания продукту формы желаемого состава. В фармацевтическую композицию активный агент обычно включают в количестве, достаточном для получения желаемого эффекта на сократительную способность миокарда (т.е. для снижения часто сверхнормальной систолической сократимости при НСМ) и для улучшения релаксации левого желудочка в диастолу. Такая улучшенная релаксация может облегчить симптомы гипертрофической кардиомиопатии и диастолической дисфункции другой этиологии. Она также может улучшать последствия диастолической дисфункции, вызывающей нарушение коронарного кровотока, улучшая последний в качестве вспомогательного средства при стенокардии и ишемической болезни сердца. Она также может оказывать положительное влияние на неблагоприятное ремоделирование левого желудочка при НСМ и других причинах гипертрофии левого желудочка из-за хронической перегрузки объемом или давлением, например, при клапанном пороке сердца или системной гипертензии.

[366] Фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (II), (III), и/или соединения групп (I), (II), (III), и/или мавакаментен, и/или МУК-581 или его фармацевтически приемлемую соль, может быть в форме, пригодной для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких

капсул, сиропов, эликсиров, растворов, буккального пластыря, орального геля, жевательной резинки, жевательных таблеток, шипучего порошка и шипучих таблеток. Композиции, предназначенные для перорального применения, готовят любым способом, известным в области техники изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или большее количество агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей, антиоксидантов и консервантов в порядке с получением фармацевтически приемлемых и приятных на вкус препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для изготовления таблеток. Данные вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия, карбонат кальция, карбонат натрия, глюкоза, маннит, сорбит, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, например, PVP, целлюлоза, PEG, крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или они могут быть покрыты энтеросолюбильным или иным покрытием с известными характеристиками замедления дезинтеграции и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечивая устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, для указанного замедления можно применять материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Таблетки также могут быть покрыты оболочкой для формирования осмотических терапевтических таблеток с контролируемым высвобождением.

[367] Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Кроме того, эмульсии могут быть приготовлены с несмешивающимся с водой ингредиентом, таким как масло, и стабилизированы поверхностно-активными веществами, такими как моноглицериды, сложные эфиры PEG и т.п.

[368] В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (II), (III) и/или соединения групп (I), (II), (III), и/или мавакамтен, и/или МУК-581 можно применять в виде фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтически приемлемой соли включают соли с неорганическими основаниями, соли с органическими основаниями, соли с неорганическими кислотами, соли с органическими кислотами и соли с основными или кислыми аминокислотами.

Фармацевтические лекарственные формы

[369] Настоящее изобретение включает новые фармацевтические лекарственные формы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли. Лекарственные формы, описанные в данном документе, являются пригодными для перорального введения субъекту. Лекарственная форма может быть в любой форме, пригодной для перорального введения, включая, помимо прочего, капсулу или таблетку. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается стандартная лекарственная форма в виде капсулы или таблетки, содержащей 1-25 мг (например, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 7,5, 8, 9, 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мг) мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления количество мавакамтена в стандартной лекарственной форме составляет от около 2 до 5 мг, от около 5 до 10 мг, от около 2,5 мг или от около 5 мг. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу. В некоторых вариантах

осуществления стандартная лекарственная форма представляет собой таблетку.

Комбинированная терапия

[370] В настоящем изобретении предлагается как монотерапия ингибитором миозина, так и комбинированная терапия. При комбинированной терапии, схему лечения ингибитором миозина по настоящему изобретению применяют в комбинации с дополнительной схемой лечения, например, стандартной терапией (SOC) для лечения заболевания сердца у пациента или другой терапией, пригодной для лечения соответствующего заболевания или нарушения. Дополнительный терапевтический агент можно вводить с помощью способа и в количестве, обычно применяемых для указанного агента, или в уменьшенном количестве, и также его можно вводить одновременно, последовательно или параллельно с ингибитором миозина.

[371] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина вводят с другим терапевтическим агентом, таким как бета-блокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), антагонист рецептора ангиотензина (например, блокатор рецептора ангиотензина II), неприлизиновый ингибитор рецептора ангиотензина (ARNI) (например, сакубитрил/валсартан), антагонист минералокортикоидных рецепторов (например, ингибитор альдостерона, такой как калийсберегающий диуретик, такой как эплеренон, спиронолактон или канренон), препарат, снижающий уровень холестерина (например, статин), ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEPi), положительный инотропный агент (например, дигоксин, пимобendan, агонист бета-адренергических рецепторов, такой как добутамин, ингибитор фосфодиэстеразы (PDE)-3, такой как милринон, или агент, повышающий чувствительность к кальцию, такой как левосимендан), калий или магний, пропротеинконвертаза субтилизин- кексинового типа 9 (PCSK9), сосудорасширяющее средство (например, блокатор кальциевых каналов, ингибитор фосфодиэстеразы, антагонист эндотелиновых рецепторов, ингибитор ренина или модулятор миозина гладких мышц), мочегонное средство (например, фуросемид), варфарин, ингибитор RAAC, противоаритмический препарат, антикоагулянт, антитромботический агент, антитромбоцитарный агент или любой их комбинацией.

[372] Пригодные ARB могут включать, например, A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, кандесартан, кандесартан цилексетил, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, элисартан, EMD-66397, EMD-73495, эпросартан, 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, ирбесартан, изотеолин, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, лозартан, 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, олмесартан, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, ацетат саралазина, S-8307, S-8308, SC-52458, саприсартан, саралазин, сармезин, SL-91.0102, тасосартан, телмисартан, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, валсартан, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731 и золазартан.

[373] В конкретных вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент может представлять собой ARNI, такой как сакубитрил/валсартан (Entresto®), или ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2i), такой как эмпаглифлозин (например, Jardiance®), дапаглифлозин (например, Farxiga®), или сотаглифлозин.

[374] В еще одном варианте осуществления пациент, который получает лечение по поводу сердечной недостаточности ингибитором миозина, также получает ARNI, бета-блокатор и/или MRA.

[375] В одном варианте осуществления антиаритмическое лекарственное средство представляет собой

дизопирамид.

[376] Если возникает какой-либо нежелательный эффект, пациент может получать лечение для купирования этого нежелательного эффекта. Например, пациента, испытывающего головную боль из-за лечения ингибитором миозина, можно лечить анальгетиком, таким как ибупрофен и ацетаминофен.

ПРИМЕРЫ

Условные сокращения:

AE	нежелательное явление
AESI	нежелательное явление, представляющее особый интерес
ALP	щелочная фосфатаза
ALT	аланинаминотрансфераза
ASA	спиртовая септальная абляция
AST	аспартатаминотрансфераза
BP	кровенное давление
CPET	кардиопульмональный тест с физической нагрузкой
CV	сердечно-сосудистый
DILI	поражение печени лекарственными препаратами
EC	комитет по этике; относится к IRB или IEC или эквивалентной институции
ЭКГ	электрокардиограмма
eCRF	электронная индивидуальная регистрационная карта
EDC	электронный сбор данных
EOS	окончание исследования
ET	раннее прекращение
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и
FSH	фолликулостимулирующий гормон
GCP	надлежащая клиническая практика
HCM	гипертрофическая кардиомиопатия
HR	частота пульса
IUD	внутриматочное устройство
IUS	внутриматочная система
IXRS	интерактивная система ответов
KCCQ	Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией
LV	левый желудочек
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ВТЛЖ	выходной тракт левого желудочка
MAD	многократно возрастающая доза
MedDRA	медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности
NT-proBNP	N-концевой натрийуретический пептид pro b-типа
NYHA	Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
oHCM	обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия
PD	фармакодинамический(е)

PK	фармакокинетический(е)
PM	слабый метаболитатор
1 р/д	один раз в день
QoL	качество жизни
QTc	скорректированный интервал QT
QTcF	скорректированный интервал QT по Fridericia
SAD	однократно возрастающая доза
SAE	серьезное нежелательное явление
SD	стандартное отклонение
SOC	класс систем органов
SRT	терапия по уменьшению перегородки
SUSAR	подозреваемые неожиданные серьезные нежелательные реакции
Стресс-эхо	Стресс-эхокардиография
TBL	общий билирубин
TEAE	нежелательное явление, возникшее в ходе лечения
TTE	трансторакальная эхокардиография, трансторакальная эхокардиография
BГН	верхний предел нормы

Пример 1. Наблюдения на Неделе 48 в рамках исследования PIONEER-OLE с применением мавакамтена

[377] В фазе 2 (PIONEER-HCM) клинического исследования субъектов с обструктивной HCM мавакамтен уменьшал или устранял обструкцию выводного тракта левого желудочка, что приводило к улучшению самочувствия субъектов (согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации и Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией), также проводили оценку того, как функционирует сердце пациентов (на основе пикового VO₂, измеренного с помощью кардиопульмонального теста с физической нагрузкой). Heitner, SB, et al., (April 2019 online) *Ann. Intern. Med.* 170(11):741-748

[378] Ниже описываются: (1) дизайн исследования PIONEER OLE, которое представляет собой открытое многоцентровое исследование фазы 2 с участием взрослых пациентов с симптоматической оHCM, которые ранее завершили исследование PIONEER-HCM, и (2) наблюдения на Неделе 48 в отношении субъектов, получавших мавакамтен в исследовании PIONEER-OLE, которое в настоящее время продолжается.

Цели исследования PIONEER-OLE:

- (a) Первичная цель: оценить долгосрочную безопасность и переносимость мавакамтена у индивидуумов с симптоматической обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (оHCM).
- (b) Второстепенные цели: оценить у индивидуумов с симптоматической оHCM долгосрочные эффекты мавакамтена на обструкцию выводного тракта левого желудочка (ВТЛЖ), на функциональную способность и на симптомы оHCM.
- (c) Фармакокинетическая цель: провести анализ популяционной фармакокинетики (PK) у индивидуумов с симптоматической оHCM, получающих мавакамтен.

Дизайн и план исследования:

[379] Исследование было разработано, как продемонстрировано на Фиг. 21 и 22. Все субъекты начинали лечение с дозы 5 мг 1 р/д.

[380] Для обеспечения максимальной безопасности начальная доза для всех субъектов будет составлять

5 мг. Субъекты осуществляют визит в исследовательский центр на Неделе 4 (\pm 4 дня) для взятия образца РК плазмы для измерения концентрации препарата и проведения эхокардиографии с целью определения градиента ВТЛЖ (в покое, после пробы Вальсальвы и после нагрузки) и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Субъекты осуществляют визит в исследовательский центр на Неделе 6 (\pm 7 дней) для оценки результатов Недели 4 и коррекции дозы, чтобы получить устойчивую минимальную концентрацию в плазме от около 250 нг/мл до 500 нг/мл на основе РК-моделирования (т. е. 5, 10 или 15 мг мавакамтена 1 р/д).

[381] Эти уровни концентрации в плазме, как правило, ассоциированы с заметным снижением градиента ВТЛЖ, и они хорошо переносятся без чрезмерного снижения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

[382] Для подходящих субъектов также может быть возможным увеличение дозы сверх целевой в более поздний момент времени после Недели 6. Снижение дозы после Недели 6 также возможно, если на это указывает ФВЛЖ, фармакокинетика или клиническая оценка исследователя при обсуждении с медицинским монитором. Субъектам разрешается продолжать базовую терапию бета-блокаторами или блокаторами кальциевых каналов.

[383] На Неделе 48 и на Неделе 72 будет проведена стресс-эхокардиограмма для оценки градиента ВТЛЖ после нагрузки и для определения необходимости дальнейшей коррекции дозы.

Если измеренный градиент ВТЛЖ после нагрузки составляет \geq 50 мм рт. ст., можно рассмотреть возможность дальнейшей коррекции дозы.

[384] Дозу не будут увеличивать при соблюдении одного или большего количества из следующих критериев:

- (a) ФВЛЖ $<$ 55% и/или
- (b) Градиент ВТЛЖ $<$ 30 мм рт.ст. после нагрузки и/или
- (c) «Сквозная» концентрация Мавакамтена в плазме составляет $>$ 350 нг/мл и/или
- (d) Увеличение дозы не является оправданным согласно клиническому заключению исследователя.

[385] Правило снижения дозы: доза может быть снижена или прекращена в случае выраженного фармакологического эффекта в любое время в ходе исследования на основании клинического заключения исследователя..

[386] Временное прекращение: если результаты, представленные центральными лабораториями на любом визите, демонстрируют, что концентрация Мавакамтена в плазме составляет \geq 1000 нг/мл, или ФВЛЖ $<$ 45% (центральное прочтение), или интервал QT, скорректированный по Fridericia (QTcF), соответствует следующим критериям, субъект будет уведомлен исследовательским центром/исследователем для дальнейших инструкций:

- (a) Если комплекс QRS узкий ($<$ 120 мс), то критерием для временного прекращения является меньшее из следующих значений: увеличение QTcF на 15 % ИЛИ QTcF \geq 520 мс по сравнению с исходным уровнем,
- (b) Если комплекс QRS широкий (\geq 120 мс), то критерием для временного прекращения является меньшее из следующих значений: увеличение QTcF на 15 % ИЛИ QTcF \geq 550 мс по сравнению с исходным уровнем,
- (c) Если субъект принимает 5 мг, 10 мг или 15 мг, прием исследуемого препарата будет временно прекращен, и пациент(ка) осуществит незапланированный визит (с электрокардиограммой [ЭКГ] и оценками TTE) через 2–4 недели.

Если на незапланированном визите ФВЛЖ составляет \geq 55% и QTcF $<$ 500 мс, то прием исследуемого препарата будет возобновлен в более низкой дозе, как продемонстрировано ниже (предыдущая доза \rightarrow возобновленная доза):

- (a) 5 мг \rightarrow возобновить 5 мг,

- (b) 10 мг → 5 мг,
- (c) 15 мг → 10 мг.

[387] Для субъектов, принимавших 5 мг, которые временно прекратили лечение на основании клинической оценки, может быть рассмотрен вопрос о повторном введении дозы 5 мг.

[388] Если ФВЛЖ, концентрация препарата в плазме и/или QTcF остаются за пределами допустимого диапазона при последующем визите, то субъект будет исключен из исследования.

[389] После Недели 6 дополнительные визиты в исследовании будут осуществляться на Неделе 8 (± 7 дней), Неделе 12 (± 7 дней) и затем каждые 12 недель (± 7 дней). С субъектами также будут связываться по телефону между визитами в клинику, на Неделе 18 и каждые 12 недель после этого. Визит окончания исследования (EOS) произойдет через 12 недель (± 7 дней) после последнего введения исследуемого препарата. Визиты (в том числе скрининговый визит, который служит исходным уровнем) будут включать в себя регистрацию основных показателей жизнедеятельности, целенаправленный физикальный осмотр, ЭКГ, лабораторные тесты на предмет безопасности, N-концевой натрийуретический пептид pro b-типа (NT-proBNP), нежелательные явления (AE), функциональный класс по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), оценку результатов Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ) и сбор информации о приеме сопутствующих препаратов. На Неделях 4, 8, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144, 156/раннее прекращение (ET) и 168/EOS будет получен образец крови перед введением дозы для оценки концентрации препарата. Стандартная ТТЕ (включая, но не ограничиваясь оценкой градиента ВТЛЖ в покое и после пробы Вальсальвы) будет выполняться на исходном уровне, на Неделях 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 156/ET и 168/EOS. Кроме того, стресс-эхокардиограмма (с оценкой градиента ВТЛЖ после нагрузки) также будет выполняться на исходном уровне, на Неделях 4, 48, 72, 156/ET и 168/EOS.

[390] Субъекты будут наблюдаться до завершения процедур EOS. Информация о всех AE, включая серьезные нежелательные явления (SAE), будет собираться с момента получения информированного согласия на протяжении всего исследования, вплоть до визита на Неделе 168/EOS. Если имеется значимое клиническое отклонение или клинически значимое лабораторное отклонение, требующее мониторинга, субъект будет находиться под наблюдением до разрешения такого отклонения или до тех пор, пока, по мнению исследователя, такое состояние не будет считаться стабильным.

[391] Субъекту можно будет снизить дозу после того, как он будет принимать стабильную дозу 10 мг или 15 мг в течение 24 недель или дольше. Субъекты, которым снижали дозу, осуществляют визит последующего наблюдения через 4–8 недель (± 7 дней) (чтобы отразить оценки Недели 8, включая оценку ТТЕ). Решения о последующих дозах будут приниматься на визитах последующего наблюдения на основании результатов и клинических симптомов. Этот цикл потенциального снижения дозы и последующего наблюдения можно повторять более одного раза (по меньшей мере после 24 недель лечения стабильной дозой 10 или 15 мг).

Продолжительность исследования:

[392] Продолжительность исследования составляет 172 недели (до 4 недель – скрининг, 156 недель – лечение и 12 недель – последующее наблюдение после лечения). В протокол исследования могут быть внесены поправки, разрешающие продление более чем на 3 года.

Критерии оценки в исследовании:

[393] Критерии оценки в исследовании включают безопасность, переносимость и отдельные показатели эффективности с применением индивидуализированного дозирования. Ключевые измерения включают градиент ВТЛЖ, ФВЛЖ, NT-proBNP.

Критерии оценки безопасности включают:

1. Частота и тяжесть АЕ и SAE, возникших в ходе лечения,
2. Частота смерти из-за сердечно-сосудистого (CV) явления,
3. Частота внезапной смерти,
4. Частота госпитализаций по поводу CV явления,
5. Частота сердечной недостаточности, требующей назначения пероральных петлевых диуретиков или внутривенного введения петлевых диуретиков,
6. Частота инфаркта миокарда,
7. Частота желудочковых аритмий (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, torsade de pointe),
8. Частота обмороков,
9. Частота приступов,
10. Частота инсультов,
11. Частота ФВЛЖ $\leq 45\%$ по данным эхокардиографии,
12. Интервалы QT и QTcF в динамике.

Эффективность и фармакодинамика включают:

1. Градиент ВТЛЖ после нагрузки, после пробы Вальсальвы и в состоянии покоя в динамике,
2. Функциональный класс NYHA в динамике,
3. Балл КССQ в динамике,
4. NT-proBNP в динамике,
5. Частота проведения терапии по уменьшению перегородки.

Критерии оценки фармакокинетики включают:

Концентрация мавакаментена в плазме в динамике и популяционная PK.

Исходные характеристики субъектов

Характеристика	PIONEER-HCM n=13	PIONEER-OLE N = 13
Возраст, количество лет, среднее (SD)	56,5 (13,2)	57,8 (13,3)
Муж, n (%)	9 (69,2)	
Функциональный класс NYHA, n (%)		
Класс II	9 (69,2)	12 (92,3)
Класс III	4 (30,8)	1 (7,7)
Фоновая терапия HCM во время приема исследуемого препарата, n		
Метопролол	7 (53,8)	11 (84,6)
Бисопролол	0	1 (7,7)
Параметры эхокардиографии		
ФВЛЖ в покое, %, среднее (SD)	73,0 (5,6)	72,0 (4,9)
Градиент ВТЛЖ, мм рт. ст., среднее (SD)		
В покое	69,7 (53,9)	67,3 (42,8)
Вальсальва	93,7 (55,6)	89,9 (30,7)
После нагрузки	94,5 (45,0)	127,5 (33,4)
NT-pro BNP, пг/мл, среднее (SD)	1601 (2702)	1836 (2886)

Результаты исследования PIONEER-OLE:

Результат 1. Результаты исследования PIONEER-OLE Неделя-48: безопасность и эффективность сохранялись в течение одного года в открытом расширенном исследовании с участием 12 пациентов с симптоматической обструктивной HCM.

[394] Данные для двенадцати субъектов на 48-й неделе лечения мавакамтенем согласовывались с предыдущими наблюдениями относительно безопасности и эффективности, полученными на 12, 24 и 36 неделях. Основные данные включают постоянную безопасность и переносимость, а также устойчивые клинические преимущества, включая снижение градиента выводящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ), улучшение функционального класса по NYHA и улучшение нескольких биомаркеров до нормальных диапазонов. В этом исследовании впервые наблюдали уменьшение толщины стенки перегородки, определяющей характеристики HCM, а также улучшение качества жизни субъектов, измеренное с помощью Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ).

[395] Данные для двенадцати субъектов через 48 недель в этом исследовании демонстрируют постоянную безопасность, сниженный профиль градиента ВТЛЖ и нормальную ВТЛЖ. Мавакамтен хорошо переносился в течение периода лечения, продолжительностью один год. Нежелательных явлений со стороны сердца (АЕ), связанных с приемом исследуемого препарата, в течение 48-недельного периода не отмечалось. На сегодняшний день все нежелательные явления, связанные с лечением, были легкими или умеренными и транзиторными.

[396] Максимальная продолжительность терапии мавакамтенем составила 1,5 года. Изменений дозы из-за АЕ не осуществляли. Было 4 SAE у 3 субъектов; это были не сердечно-сосудистые SAE и они не были связаны с исследуемым препаратом. Было одно сердечно-сосудистое АЕ (NSVT), не связанное с исследуемым препаратом. Из 64 АЕ большинство были легкими или умеренными и транзиторными. 8 АЕ у 3 субъектов считались потенциально связанными с исследуемым препаратом (усталость, одышка, головокружение, вялость); 7 были легкими и 1 умеренным; у одного субъекта было 3 тяжелых АЕ и 1 серьезное АЕ, не связанных между собой: мужчина с язвенным колитом в анамнезе поступил через 4 дня после визита на Неделе 24 с болью в эпигастрии, повышенным уровнем АСТ ($> 5 \times$ ВГН) и обструкцией желчевыводящих путей; впоследствии была диагностирована холангиокарцинома типа Klatskin; субъект прекратил прием исследуемого препарата и досрочно прекратил участие в исследовании.

[397] Градиент ВТЛЖ, мера обструкции левого желудочка, постоянно снижался по сравнению с исходным уровнем со статистической значимостью $p < 0,01$ у всех субъектов с поддающимися оценке визитами во все моменты времени при различных условиях тестирования: то есть в покое, после нагрузки и при провокации при пробе Вальсальвы. На неделе 48 градиент ВТЛЖ в покое у всех субъектов был ниже 50 мм рт. ст., порога, основанного на руководящем положении, для инвазивного вмешательства, а у 11 из 12 пациентов был ниже порога 30 мм рт. ст., при котором диагностируется обструктивная HCM. Измерения спровоцированного градиента, полученные с применением пробы Вальсальвы и после нагрузки, на Неделе 48 также были ниже 50 мм рт. ст. у всех, кроме двух субъектов. На Фигурах 1А-1С средний градиент ВТЛЖ в покое составлял 67,3 мм рт. ст. (стандартное отклонение [SD], 42,8) в начале исследования и 14,0 мм рт. ст. (SD 9,7) на Неделе 48 (среднее изменение $-52,7$ мм рт. ст., $P=0,0005$). Аналогичные улучшения наблюдались на Неделе 48 для градиента ВТЛЖ с пробой Вальсальвы (среднее изменение $-66,0$ мм рт. ст., $P=0,001$) и градиента ВТЛЖ после нагрузки (среднее изменение $-85,1$ мм рт. ст., $P = 0,001$). Пять пациентов достигли градиента ВТЛЖ после нагрузки < 30 мм рт.ст. Среднее изменение ФВЛЖ на Неделе 48 по сравнению с исходным уровнем составило $-1,8\%$ ($P=0,3013$) (1D). ФВЛЖ поддерживалась выше 50% у всех пациентов во все моменты времени на

протяжении всего исследования. Один субъект не смог выполнить стресс-эхокардиограмму на Неделе 48 из-за остаточных эффектов серьезного нежелательного явления. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) оставалась выше нормы (50%) у всех 12 пациентов во все моменты времени оценки. См. Фигуру 1D.

Результат 2. У участников PIONEER-OLE на Неделе 48 наблюдалось улучшение как бремени симптомов, так и качества жизни.

[398] На исходном уровне, субъекты, включенные в исследование PIONEER-OLE, имели симптомы с классификацией NYHA II или III. Классификация NYHA была оценена на Неделе 24 и Неделе 48 и продемонстрировала улучшения: девять из двенадцати субъектов достигли бессимптомного статуса (класс I). См. Фигуру 2A.

Сообщалось также о положительных результатах анкетирования по Канзасскому опроснику для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ), предназначенного для измерения восприятия субъектами своего состояния здоровья с сердечной недостаточностью и его влияния на повседневную деятельность. В исследовании PIONEER-OLE средние баллы KCCQ увеличились с 74,1 на исходном уровне до 87,3 на Неделе 48 (баллы варьируются от 0 до 100, более высокие баллы отражают лучшее состояние). Клинически значимое изменение KCCQ определяется как большее или равное 6. См. Фигуру 2B.

На Фигуре 2B баллы варьируются от 0 до 100. Более высокий балл отражает лучшее состояние здоровья.

Результат 3. Данные свидетельствуют о благоприятном влиянии на структуру сердца, включая уменьшение толщины внутренней перегородки и наполнение левого желудочка

[399] Как продемонстрировано ниже, мавакамтен улучшал показатели маркеров, связанные с наполнением желудочков, на Неделях 12, 24, 36 и 48. В этот период наблюдалось значимое увеличение скорости митрального кольца во время ранней диастолы (e'_{lat}) и сопутствующее снижение E/e'_{lat} ; кроме того наблюдалось значимое уменьшение объема левого предсердия (LA), а также значимо снижались уровни NT-proBNP.

- Уровень белка NT-proBNP, признанного маркера стресса сердечной стенки, циркулирующего в крови, значимо снизился до диапазонов, близких к норме (считается менее 125 пг/мл). Уровни NT-proBNP у субъектов с HCM <310 пг/мл ассоциировались с 75-процентным снижением частоты смерти или госпитализации, связанной с сердечной недостаточностью, прогрессированием заболевания до терминальной стадии и инсульта, по сравнению с субъектами с уровнями ≥ 310 пг/мл.
- E/e' , эхокардиографический показатель давления наполнения левого желудочка, снизился со среднего исходного показателя 12,8 до 9,1.
- Индекс объема левого предсердия снизился до нормального уровня с исходного среднего значения 41 мл/м² до среднего значения 32 мл/м². Объемы левого предсердия являются мерой давления наполнения левого желудочка, а повышенные объемы потенциально ассоциируются повышенным риском фибрилляции предсердий у пациентов с HCM.
- У субъектов в исследовании PIONEER-OLE наблюдалось уменьшение толщины межжелудочковой перегородки (IVS), измеренное с помощью эхокардиографии. В целом, у субъектов в начале исследования PIONEER-OLE на исходном уровне среднее значение толщины межжелудочковой перегородки составляло 17 мм и постепенно снизилось до 15 мм после 48 недель лечения мавакамтеном. Исследования с участием субъектов с HCM после вмешательств по уменьшению перегородки продемонстрировали, что уменьшение IVS у субъектов с HCM ассоциировалось с улучшением градиента ВТЛЖ, функциональной способности и ослаблением симптомов. Риск внезапной сердечной смерти у пациентов с HCM прогрессивно возрастает по мере увеличения

толщины стенки более 15 мм.

[400] Приведенные ниже данные впервые демонстрируют, что толщина межжелудочковой перегородки уменьшалась у людей на Неделе 12, 24, 36 и 48 с помощью ингибитора миозина без изменений толщины задней стенки. См. Таблицу 1.1, Таблицу 1.2 и Фигуры 3А и 3В для измерений биомаркеров, среднего значения (SD), напряжения сердечной стенки, диастолы и структурных изменений.

[401] Наблюдалось значимое снижение уровня NT-proBNP в сыворотке. Медиана уровня NT-proBNP в сыворотке составила 136,5 пг/мл на Неделе 48, что обусловило изменение от исходного уровня на -472 пг/мл ($P=0,0005$). Аналогичное снижение средних уровней NT-proBNP наблюдалось на Неделе 60 (изменение по сравнению с исходным уровнем -481 пг/мл, $P=0,0005$). Для поисковых оценок, мавакамтен улучшал показатели маркеров, связанных с наполнением желудочков. Наблюдалось значимое увеличение e'_{lat} (среднее изменение от исходного уровня 1,6 см/с, $P=0,002$) и сопутствующее снижение E/e'_{lat} (среднее изменение от исходного уровня -3,4, $P=0,001$). На Неделе 48 наблюдалось значимое снижение индекса объема LA (среднее изменение по сравнению с исходным уровнем -9,8 мл/м², $P=0,0269$). Систолическое переднее движение митрального клапана было отмечено у 12 из 13 пациентов в начале исследования и у 4 из 12 пациентов, подлежащих оценке, на Неделе 48.

Таблица 1.1

	Нормальные диапазоны	Исходный уровень (N=13)	Неделя 12 (N=13)	Неделя 24 (N=13)	Неделя 36 (N=12)	Неделя 48 (N=12)	Изменение относительно исходного уровня до Недели 48
NT-proBNP (пг/мл), медиана (IQR)	<125	594	99	93	168	137	-472 (-2467, -157)**
e'_{lat} , см/с, среднее \pm SD	<12	6,4 \pm 1,3	8,4 \pm 2,3	7,9 \pm 2,2	8,7 \pm 2,8	8,0 \pm 1,6 (n=11)	1,6 \pm 1,1*
$E/e'_{латеральн}$	<13	12,8 (\pm 2,9)	9,8 (\pm 2,5)	10,2 (\pm 2,7)	8,5 (\pm 2,3)	9,1 (\pm 2,0) †	-3,4 (3,0)**
Индекс объема LA (мл/м ²) Среднее \pm SD	16-34	40,9 (\pm 16,4)	31,8 (\pm 8,4)	30,8 (\pm 8,0)	30,4 (\pm 8,7)	31,5 (\pm 6,9)	-9,8 (\pm 13,5)*
IVS (мм)	6-10 мм	16,7 (2,8)	16,0 (2,7)	15,8 (2,7)	15,4 (2,7)	15,3 (2,2)	-1,5 (2,6)
Систолическое переднее движение митрального клапана присутствует (Д/Н n (%))	Н/Д	12 (92,3)	6 (46,2)	6 (46,2)	7 (58,3)	4 (33,3)	--

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; “†” = n равно 11

Мавакамтен ассоциировался с уменьшением толщины межжелудочковой перегородки в течение 48 недель

(среднее изменение по сравнению с исходным уровнем $-1,2$ мм, $P=0,1294$) без каких-либо заметных изменений толщины задней стенки. На Неделе 48 также наблюдалось значимое снижение индекса массы ЛЖ (среднее изменение по сравнению с исходным уровнем $-16,3$ г/м², $P=0,021$) и максимальной толщины стенки ЛЖ (среднее изменение по сравнению с исходным уровнем $-1,4$ мм, $P=0,0259$).

Таблица 1.2

Параметр	Исходный уровень N=13	Неделя 12 N=13	Неделя 24 N=13	Неделя 36 n=12	Неделя 48 n=12
Толщина межжелудочковой перегородки, мм					
Среднее±SD	16,6±2,9	15,9±2,7	15,8±2,7	15,4±2,7	15,5±2,0
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее±SD	–	-0,7±0,7	-0,7±1,1	-1,2±1,7	-1,2±2,3
P значение	–	0,0007	0,0215	0,0425	0,1294
Толщина задней стенки LV, мм					
Среднее±SD	11,7±2,2	11,9±2,2	11,8±2,0	11,7±1,7	11,1±1,9
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее±SD	–	0,2±0,8	0,2±0,9	0,0±1,5	-0,5±1,9
P значение	–	0,3757	0,8394	0,8501	0,4697
Индекс массы LV, г/м²					
Среднее±SD	103,0±25,8	101,1±26,1	99,4±25,1	95,8±22,3	86,0±18,7
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее±SD	–	-1,9±8,0	-3,6±15,6	-6,4±17,5	-16,3±20,3
P значение	–	0,4548	0,2163	0,3013	0,0210
Максимальная толщина стенки LV, мм					
Среднее±SD	20,9±2,1	20,1±2,5	19,1±2,4	19,0±2,2	19,4±2,7
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее±SD	–	-0,8±2,0	-1,8±1,8	-1,8±1,9	-1,4±2,2

P значение	–	0,0596	0,0034	0,0054	0,0259
-------------------	---	--------	--------	--------	--------

Пример 2. Длительный эффект МҮК-581 в генетической модели необструктивной гипертрофической кардиомиопатии на мини-свиньях: данные *in vivo* об улучшении релаксации и функционального резерва

[402] **Введение:** Гипертрофическая кардиомиопатия (HCM) представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся ремоделированием сердца, нарушением релаксации и непереносимостью физической нагрузки. Прямая аттенуация миозина с помощью мавакамтена может нормализовать сократительную способность и улучшить переносимость физических нагрузок у пациентов с обструктивной HCM, обеспечивая устойчивое облегчение симптомов. Тем не менее, мавакамтен и его заменитель МҮК-581 также могут улучшить релаксацию, ограничивая остаточные поперечные мостики во время диастолы, и, следовательно, могут оказывать положительное влияние на сердце помимо отсрочки обструкции. В этом исследовании *in vivo* оценивались длительные эффекты МҮК-581 на генетической модели необструктивной HCM на крупных животных.

[403] **Способы:** Молодых клонированных юкатанских мини-свиней с гетерозиготной мутацией *MYH7* R403Q случайным образом распределяли в одну из двух групп: временной контроль (n=10) или ежедневный прием МҮК-581 (n=10; перорально). Мини-свиней лечили в течение по меньшей мере 12 недель и оценивали, как продемонстрировано на Схеме 1 ниже. Пролеченные животные получали постепенно увеличивающиеся дозы МҮК-581 (5, 7,5 и 10 мг/сутки, перорально) для учета увеличения веса от 6,4±0,3 до 28,3±1,1 кг (P<0,05), как продемонстрировано на Схеме 1 ниже. Примерно через 14 недель лечения всем свиньям была проведена сMR-визуализация *in vivo* для оценки функции и геометрии LV, а также состава миокарда с применением позднего усиления гадолинием (LGE) и T1-картирования, включая оценку внеклеточного объема (ECV). Кроме того, подгруппе животных (МҮК: n=6, CTRL: n=5) также проводили терминальную инвазивную оценку гемодинамики, включая сердечный выброс (CO, с помощью термодилуции), независимую от нагрузки систолическую/диастолическую функцию (с учетом соотношения «давление-объем» в LV) и β-адренергический (β-AR) сердечный резерв (с применением добутамина в дозе 5 мкг/кг/мин внутривенно). См. Фигуру 4.

[404] Модель мини-свиньи может быть получена в соответствии с методом, описанным в презентации под названием “A Minipig Genetic Model of Hypertrophic Cardiomyopathy Uncovers the Pathophysiological Mechanisms of Disease Evolution”, подготовленной E. Green *et al.*, в Университете Айовы, Медицинский колледж Карвера.

Результаты:

[405] У свиней с мутацией R403Q лечение МҮК-581 снизило (P <0,05) как EF (59 ± 2 против 65 ± 2%), так и массу ЛЖ (51 ± 4 против 66 ± 5 г), сохраняя при этом CO. У пролеченных свиней были меньшие объемы левого предсердия (16 ± 1 против 29 ± 4 мл, P <0,05) с более низкими показателями времени T1 и ECV (27 ± 1 против 32 ± 2%, P <0,05), что свидетельствует об улучшении структуры LV/комплаенса. Действительно, группа МҮК имела более низкие (P<0,05) конечно-диастолическое давление ЛЖ (9 ± 1 против 23 ± 4 мм рт.ст.) и ригидность (1,3 ± 0,2 против 3,5 ± 0,3 мм рт.ст./мл) с более быстрыми временными константами релаксации (45 ± 3 против 71 ± 5 мс, P <0,05). Лечение также восстанавливало рекрутирование ударного объема β-AR (+15±4 против -14±6%, P<0,05).

[406] **Результат 1** **Нормализованная диастола при длительном приеме МҮК-581**

- a. Длительный прием МҮК-581 сохранял конечное диастолическое давление (EDP)/ригидность (E_{ed})
 - Улучшение complaенса и ранняя релаксация (τ_{w} ; dP/dt).

b. Длительный прием МҮК-581 оказывал положительный эффект на сердечный резерв β -AR (провокация добутамином):

- \uparrow SV (CTRL: $-14 \pm 6\%$ против МҮК: $+15 \pm 4\%$, $P < 0,05$)
- \uparrow CO (CTRL: $+26 \pm 2\%$ против МҮК: $+60 \pm 8\%$, $P < 0,05$)

[407] Результат 1 указывает на сохраненную способность миокарда реагировать на стресс, что свидетельствует о потенциальной способности сохранять толерантность к физической нагрузке. См. также Фигуры 5A-C.

[408] Результат 2 Нормализованный сердечный фенотип при длительном приеме МҮК-581

a. Длительный прием МҮК-581 снижал гиперсократимость при сохранении сердечного выброса, что подтверждалось как с помощью cMR, так и с помощью термодилуции

b. Длительный прием МҮК-581 сохранял объем LA (объем LA), ослаблял интенсивность увеличения средней диастолической толщины стенки левого желудочка (WTd) и увеличения массы ЛЖ (масса LV)

c. Длительный прием МҮК-581 сохранял структуру ЛЖ (снижение T1 и ECV)

d. Улучшение показателя смертности (тенденция): CTRL: 40% против МҮК 0% в конце исследования (~ 5 месяцев).

См. Фигуры 6A-I.

[409] Длительная прямая аттенуация миозина с помощью суррогата мавакамтена, МҮК-581, предотвращала ремоделирование сердца, характерное для заболевания в генетической модели HCM, и снижала смертность. Длительное лечение улучшало диастолическую функцию и сердечный резерв, одновременно уменьшая размер левого предсердия, известный прогностический показатель при HCM. Эти наблюдения свидетельствуют о потенциальном благоприятном эффекте, помимо устранения обструкции, у субъектов с HCM, и о том, что раннее и длительное введение мавакамтена подавляет развитие гипертрофии желудочков, дезорганизацию кардиомиоцитов, ослабляет экспрессию генов, ассоциированных с гипертрофией.

[410] В этом длительном исследовании на свиньях авторы наблюдали общие концентрации в плазме от 30 до 140 нг/мл. После поправки на видовые различия в связывании с белками плазмы и различия в активности между МҮК-581 и мавакамтеном наблюдаемые уровни у свиней переводятся в концентрации в плазме человека в диапазоне 50–250 нг/мл, что, как ожидается, будет иметь эквивалентные эффекты. Согласно авторскому пониманию фармакокинетики мавакамтена, это, в свою очередь, переводится в дозы в диапазоне 1–5 мг 1 р/д, что примерно в 2–5 раз ниже, чем дозы, необходимые для устранения обструкции у людей.

[411] Сравнительные исследования МҮК-581 и мавакамтена продемонстрировали, что эти два соединения действуют одинаково с точки зрения ингибирования АТФазы и создания суперрелаксационных состояний (SRX). В частности, исследования МҮК-581 и мавакамтена в синтетических миозиновых филаментах сердца крупного рогатого скота продемонстрировали одинаковую скорость DRX-АТФазы и скорость SRX-АТФазы (как часть контроля) для двух соединений в диапазоне концентраций. См. Фигуры 26A-C. Из-за этих сходств ожидается, что мавакамтен будет обладать аналогичными преимуществами в измерениях, связанных с pHCM в этом Примере 2.

Пример 3. ИССЛЕДОВАНИЕ MAVERICK-HCM: Рандомизированное, двойное заслепленное, плацебо-контролируемое, ориентируемое на концентрацию, поисковое исследование мавакамтена у пациентов с симптоматической необструктивной гипертрофической кардиомиопатией (pHCM) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка

[412] Это исследование фазы 2, разработанное для оценки безопасности и переносимости ряда воздействий в течение 16 недель лечения у субъектов с симптоматической необструктивной HCM. Все участники исследования должны были иметь диагноз необструктивной HCM, толщину стенки левого желудочка ≥ 15 мм или ≥ 13 мм, семейный анамнез HCM, ФВЛЖ $\geq 55\%$, класс II или III по классификации NYHA и уровни NT-proBNP более 300 пг/мл в состоянии покоя. Исходные характеристики, такие как возраст, масса тела, пол, статус патогенной мутации, базовое применение бета-блокаторов, класс по классификации NYHA и переносимость физических нагрузок, были приблизительно равномерно распределены между группами, получавшими активную терапию, и группами, получавшими плацебо.

Цели клинического исследования:

- (a) Первичная цель: оценить безопасность и переносимость 16-недельного курса мавакамтена у индивидуумов с симптоматической пHCM.
- (b) Поисковая цель:
 1. Оценить влияние 16-недельного курса мавакамтена на переносимость физических нагрузок, измеряемую пиковым потреблением кислорода (VO_2),
 2. Оценить взаимосвязь концентрации мавакамтена с фармакодинамическим ответом (например, эхокардиографические показатели диастолической и систолической функции),
 3. Оценить влияние 16-недельного курса мавакамтена на симптомы и качество жизни,
 4. Оценить влияние 16-недельного курса мавакамтена на циркулирующие уровни N-концевого натрийуретического пептида pro b-типа (NT-proBNP),
 5. Оценить влияние 16-недельного курса мавакамтена на уровень ежедневной активности, измеряемый с помощью акселерометра,
 6. Оценить обратимость эффектов мавакамтен после прекращения 16-недельного курса лечения примерно на 8 неделе.
- (c) Фармакокинетическая цель: Охарактеризовать профиль фармакокинетики (PK) мавакамтена.

Способы:

[413] В этом двойном заслепленном исследовании приняли участие 59 индивидуумов с пHCM (градиент выводяного тракта левого желудочка < 30 мм рт. ст.; в покое или в состоянии провокации), с классом II или III по NYHA и ФВЛЖ $\geq 55\%$. Субъектов рандомизировали в соотношении 1:1:1 в одну из двух целевых концентраций препарата в плазме (группа 1: ~ 200 нг/мл и группа 2: ~ 500 нг/мл) или плацебо на 16 недель с последующим 8-недельным вымыванием. Начальная доза мавакамтена составляла 5 мг в сутки с одноэтапным титрованием дозы на Неделе 6 в зависимости от концентрации препарата в плазме. При наличии показаний, отмену исследуемого препарата проводили с учетом заранее определенных критериев, в том числе ФВЛЖ (ФВЛЖ $\leq 45\%$). Кардиопульмональный тест с физической нагрузкой проводили в начале исследования и на Неделе 16 для оценки влияния на переносимость физической нагрузки.

Дизайн и план исследования:

[414] Это исследование предназначено для оценки безопасности, переносимости, предварительной эффективности, PD и PK двух целевых концентраций препарата Мавакатен по сравнению с плацебо у субъектов с симптоматической пHCM. Схема исследования приведена на Фигуре 7.

[415] Приблизительно 60 субъектов с симптоматической пHCM были рандомизированы и получали 16-недельный курс Мавакатена в дозах, титрованных для достижения 1 из 2 целевых концентраций препарата (Группа 1: ~ 200 нг/мл; Группа 2: ~ 500 нг/мл) или плацебо один раз в день (1 р/д). Коррекция дозы будет основываться на параметрах фармакокинетики. Оценки включают безопасность, стандартизированный

кардиопульмональный тест с физической нагрузкой (СПЕТ) с измерением пикового потребления кислорода, эхокардиографию для оценки фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и параметров диастолической функции, анализ симптомов, качества жизни, ежедневного количества шагов и NT-proBNP в покое и после физической нагрузки. Кроме того, субъекты могут дать согласие на генотипирование гипертрофической кардиомиопатии и отбор образцов для изучения фармакогенетики.

[416] Для субъектов, которые дали согласие и которые ранее имели результаты теста на генотип HCM, демонстрирующие патогенную мутацию, которая, как известно, ассоциирована с HCM, дальнейшая оценка генотипа не проводилась, если данные могли быть предоставлены из исходного документа клинической лаборатории, и субъект соглашается поделиться этой информацией. Субъекты, которые не были протестированы, и субъекты, у которых не было результатов теста на генотип HCM, демонстрирующих патогенную мутацию, которая, как известно, ассоциирована с HCM, могут дать отдельное согласие на забор крови перед введением дозы в День 1 для оценки генотипа HCM. У субъектов, которые дали согласие на фармакогенетическую оценку, перед введением дозы были собраны образцы крови для анализа генетических биомаркеров эффективности, безопасности, параметров PD или PK, как это определено в будущих исследованиях с учетом клинически значимых критериев оценки, путем дополнительного секвенирования ДНК или другого генетического тестирования.

[417] Уровни кардиального тропонина I оценивали в образцах плазмы и сыворотки субъектов на исходном уровне и в различные моменты времени в исследовании (анализ Abbott Architect Stat Troponin-I (Ref. 2K41)). Уровни кардиального тропонина T оценивали в образцах плазмы и сыворотки субъектов в начале исследования и в различные моменты времени в исследовании (анализ Roche Elecsys Troponin T hs assay) (Ref. 08469873190), выполненный на анализаторе cobas e 801). Уровни NT-proBNP оценивали в образцах плазмы с помощью анализа Roche Elecsys proBNPII (Ref. 07027664190) на анализаторе cobas e 801.

[418]

Ключевые критерии включения:

1. Возраст на момент скрининга был не моложе 18 лет, масса тела на скрининге превышала 45 кг,
2. Диагноз nHCM (гипертрофированный и нерасширенный левый желудочек при отсутствии системной или другой известной причины) в соответствии с существующими руководящими положениями Американского колледжа кардиологов / Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов, со следующими показателями:
 - Толщина стенки левого желудочка (LV) ≥ 15 мм или
 - Толщина стенки ЛЖ ≥ 13 мм с отягощенным семейным анамнезом HCM,
3. фракция выброса ЛЖ $\geq 55\%$,
4. Пиковый градиент ВТЛЖ в покое И во время пробы Вальсальвы И после нагрузки < 30 мм рт.ст.,
5. Максимальный внутриполостной градиент в покое И во время пробы Вальсальвы И после нагрузки < 30 мм рт. ст. по данным центральной лаборатории эхокардиографии,
6. Наличие симптомов II или III класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA),
7. Наличие повышенного уровня NT-proBNP в покое (> 300 пг/мл).

Ключевые критерии невключения:

1. Наличие известного инфильтративного нарушения или нарушения накопления, вызывающего гипертрофию сердца, которая имитирует nHCM, например, болезнь Фабри, амилоидоз или синдром Нунан с

гипертрофией LV,

2. Наличие какого-либо заболевания, препятствующего проведению стресс-теста с физической нагрузкой в вертикальном положении,

3. Наличие в анамнезе обмороков или устойчивой желудочковой тахикардии при физической нагрузке в течение последних 6 месяцев,

4. Наличие в анамнезе внезапной остановки сердца с успешными реанимационными мероприятиями в любое время или известного разряда имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ICD) в течение 6 месяцев,

5. Наличие пароксизмальной, перемежающейся фибрилляции предсердий с наличием фибрилляции предсердий согласно оценке исследователем электрокардиограммы (ЭКГ) субъекта во время скрининга,

6. Наличие персистирующей или постоянной фибрилляции предсердий без антикоагулянтной терапии в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга и/или без надлежащего контроля частоты сердечных сокращений в течение 6 месяцев,

7. Пациент в настоящее время получает дизопирамид или ранолазин,

8. Скорректированный по Fridericia интервал QT (QTcF) > 480 мс или любое другое патологическое изменение ЭКГ, которое было расценено как представляющее риск для безопасности субъекта,

9. Для субъектов, принимающих бета-блокаторы, верапамил или дилтиазем, любая коррекция дозы менее чем за 14 дней до скрининга,

10. Пациенты в настоящее время принимают или планируют принимать во время исследования комбинацию бета-блокатора и верапамила или комбинацию бета-блокатора и дилтиазема,

11. Пациенту ранее проводилась инвазивная терапия по уменьшению перегородки (хирургическая миктомия или чрескожная спиртовая абляция перегородки) в пределах 6 месяцев до скрининга,

12. Документально подтвержденный анамнез ВТЛЖ в покое или после нагрузки или внутрисердечного градиента > 30 мм рт. ст., если впоследствии не проводилась терапия по уменьшению перегородки,

13. Пациент имеет документально подтвержденную обструктивную болезнь коронарных артерий (>70% стеноз в одной или большем количестве эпикардальных коронарных артериях) или инфаркт миокарда в пределах последних 6 месяцев,

14. Пациент имеет известный умеренный или тяжелый стеноз аортального клапана при скрининге,

15. Пациент имеет легочное заболевание, которое ограничивает переносимость физической нагрузки или системное артериальное насыщение кислородом,

16. В настоящее время пациент принимает или принимал в пределах 14 дней до скрининга запрещенные лекарственные средства, такие как ингибитор цитохрома P450 (CYP) 2C19 (например, омепразол), сильный ингибитор CYP 3A4 или препарат зверобоя.

Исследуемое лечение:

[419] Для оценки того, какие дозы мавакамтена приводили к улучшению диастолической функции у пациентов с нЧСМ, применяли подход, ориентированный на концентрацию. Субъекты были рандомизированы с помощью интерактивной системы на 3 группы в соотношении 1:1:1: 2 группы активного лечения и 1 группа соответствующего плацебо.

[420] 5 мг 1 р/д применяли в качестве начальной дозы для исследования. Все субъекты в группах активного лечения начинали с дозы 5 мг 1 р/д. Субъектов оценивали на предмет концентрации мавакамтена в плазме в образцах крови, взятых на визите Неделя 4. Моделирование PK применяли для управления коррекцией заслепленной дозы на визите Неделя 6 на основе концентраций в плазме, собранной на Неделе 4. Субъектов

в группе плацебо оценивали так же, с целью соблюдения заслепленности. Исследуемый препарат поставлялся в капсулах мавакамтена в доступных дозах 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 15 мг. Субъекты были проинструктированы принимать препарат натощак, примерно в одно и то же время каждый день и запивая 8 унциями воды.

[421] Целевая концентрация мавакамтена в плазме крови 200 нг/мл была целью у субъектов Группы 1. Для достижения целевой концентрации, если концентрация субъекта на Неделе 4 составляла >450 нг/мл, дозу субъекта снижали до 2,5 мг 1 р/д; если концентрация на Неделе 4 составляла 110-450 нг/мл, дозу поддерживали на уровне 5 мг 1 р/д; и если концентрация на Неделе 4 составляла <110 нг/мл, дозу увеличивали до 10 мг 1 р/д.

[422] Целевая концентрация мавакамтена в плазме крови 500 нг/мл была целью у субъектов Группы 2. Для достижения целевой концентрации, если концентрация субъекта на Неделе 4 составляла >450 нг/мл, дозу субъекта снижали до 2,5 мг 1 р/д; если концентрация на Неделе 4 составляла 300-450 нг/мл, дозу поддерживали на уровне 5 мг 1 р/д; если концентрация на Неделе 4 была больше или равна 175 и меньше 300 нг/мл, дозу увеличивали до 10 мг 1 р/д; и если концентрация на Неделе 4 составляла <175 нг/мл, дозу увеличивали до 15 мг 1 р/д.

[423] За субъектами устанавливали наблюдение на предмет нежелательных явлений (АЕ), включая высокую концентрацию в плазме крови, систолическую дисфункцию, удлинение интервала QT и снижение ФВЛЖ. Если достигался какой-либо из следующих порогов: РК 1000 или более, QTcF 500 или ФВЛЖ 45%, субъекты прекращали прием препарата. В частности, высокая концентрация в плазме крови определялась как концентрация в плазме крови, превышающая или равная 1000 нг/мл; удлинение интервала QT определялось как QTcF, превышающий или равный 500 мс; и снижение ФВЛЖ определялось как ФВЛЖ меньшая или равная 45% (включая серьезные нежелательные явления (SAE) для ФВЛЖ меньшей или равной 30%).

[424] Также были проведены оценки эффективности и фармакодинамики. Измерения путем трансторакальной эхокардиографии в покое проводили на Неделях 4, 8, 12 и 16. Фракция выброса (2-D) и фракционное укорочение ЛЖ анализировали вместе с другими эхокардиографическими показателями на исходном уровне, включая измерение диастолической функции. Стресс-эхокардиографию после физической нагрузки также выполняли после стандартного теста, проводимого субъектами, с физическим усилием до появления лимитирующих нагрузку симптомов. Мгновенный пиковый градиент ВТЛЖ оценивали сразу после физической нагрузки. Также проводили кардиопульмональный тест с физической нагрузкой (СРЕТ). СРЕТ проводили с использованием стандартной беговой дорожки или вертикального велоэргометра в День 1 и на Неделе 16. Субъектам было предложено работать максимально, чтобы достичь ожидаемой частоты сердечных сокращений. Оценивались следующие параметры: поглощение кислорода (VO_2), продукция углекислого газа (VCO_2), выдыхаемый объем (VE), VE/VO_2 , эффективность вентиляции (VE/VCO_2), коэффициент дыхательного обмена, мощность кровообращения и метаболический эквивалент задачи.

[425] В ходе исследования также оценивали фармакокинетические параметры. Образцы крови собирали для оценки концентрации мавакамтена в плазме на Неделях 4, 8, 12 и 16. На Неделе 16 брали образцы крови для фармакокинетики до и после введения дозы.

Критерии оценки в исследовании:

[426] Первичным критерием оценки является частота и тяжесть нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения. Вторичные критерии оценки включают эхокардиографические измерения диастолической функции, уровни NT-proBNP, исходы, о которых сообщают субъекты, и физическую активность с помощью носимого акселерометра.

Диагностические критерии оценки:

1. Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 16 пикового параметра VO_2 ,
2. Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 16 эхокардиографических показателей систолической функции (например, ФВЛЖ),
3. Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 16 эхокардиографических показателей диастолической функции (пиковая скорость раннего диастолического движения септального и латерального митрального кольца $[e']$, соотношение пиковой скорости раннего диастолического трансмитрального потока $[E]$ к e' $[E/e']$, соотношение E к пиковой скорости позднего трансмитрального потока $[A]$ $[E/A]$, систолическое давление в легочной артерии, размер левого предсердия),
4. Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 16 класса по NYHA,
5. Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 16 балла по KCCQ,
6. Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 16 балла по EQ-5D,
7. Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 16 тяжести симптомов HCM, о которой сообщают сами субъекты, по шкале HCMSQ,
8. Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 16 воспринимаемой тяжести симптомов, оцениваемой по шкале опросников PGIC и PGIS,
9. Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 16 показателя NT-proBNP в состоянии покоя (до нагрузки) и после максимальной нагрузки,
10. Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 16 ежедневного количества шагов при акселерометрии,
11. Изменение эхокардиографических показателей диастолической функции (e' , E/e' , E/A , систолическое давление в легочной артерии, размер левого предсердия) с Недели 16 по Неделю 24,
12. Изменения в классе NYHA, баллах KCCQ, баллах EQ-5D, баллах HCMSQ и баллах опросников PGIC и PGIS с Недели 16 по Неделю 24,
13. Изменение показателя NT-proBNP в покое с Недели 16 по Неделю 24.

Составной функциональный критерий оценки также был изучен и описан ниже.

Результаты:

[427] 59 участников были рандомизированы в соотношении 19/21/19 в группы 200 нг/мл / 500 нг/мл / плацебо. Исходные характеристики приведены в Таблице 3.1. 40 участников имели определяемый уровень сTnI, и среди них у 19 (32%) определялся повышенный уровень сTnI ($> 0,03$ нг/мл или > 99 -го перцентиля; 13 участников, принимавших мавакамтен, и 6 участников, принимавших плацебо). Для пациентов с обнаруживаемым сTnI исходный средний геометрический уровень сTnI составлял 0,03 нг/мл в группе объединенного мавакамтена и 0,05 нг/мл в группе плацебо. Исходное значение E/e' среднее было повышено (>14) у 25 из 59 (42,4%) участников.

Таблица 3.1: Демографические и исходные характеристики

Характеристика	Группа 1 мавакамтена ~ 200 нг/мл (n=19)	Группа 2 мавакамтена ~ 500 нг/мл (n=21)	Объединенный мавакамтен (n=40)	Плацебо (n=19)
Возраст: среднее количество лет (SD)	58,3 (13,7)	50,0 (14,7)	54,0 (14,6)	53,8 (18,2)
Женский пол, n (%)	9 (47,4)	12 (57,1)	21 (52,5)	13 (68,4)
Раса, n (%)				

Азиат	1 (5,3)	0	1 (2,5)	0
Темнокожий или афроамериканец	1 (5,3)	1 (4,8)	2 (5,0)	0
Белый	17 (89,5)	18 (85,7)	35 (87,5)	17 (89,5)
Неизвестно	0	2 (9,5)	2 (5,0)	2 (10,5)
ВМІ, кг/м ² (SD)	28,8 (4,1)	29,8 (6,1)	29,3 (5,2)	31,0 (4,9)
Согласие на необязательное генотипирование HCM, n (%)	14 (73,7)	14 (66,7)	28 (70,0)	12 (63,2)
Патогенная или вероятно патогенная мутация гена HCM, n (%) из 40 пациентов с генетическим тестированием	7 (50,0)	7 (50,0)	14 (50,0)	8 (66,7)
NT-proBNP (пг/мл), среднее геометрическое 95% CI	889 747, 1575	763 606, 1261	821 790, 1293	914 770, 1558
cTnI (нг/мл) Среднее геометрическое 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 нг/мл,* n (%)	6 (31,6)	7 (33,3)	13 (32,5)	6 (31,6)
Класс NYHA, n (%)				
Класс II	15 (78,9)	18 (85,7)	33 (82,5)	13 (68,4)
Класс III	4 (21,1)	3 (14,3)	7 (17,5)	6 (31,6)
Пиковое значение VO ₂ (мл/кг/мин), среднее (SD)	19,5 (5,2)	21,0 (6,6)	20,4 (6,0)	17,9 (5,1)
Максимальная толщина стенки ЛЖ (мм), среднее (SD)	20,9 (3,0)	20,4 (4,8)	20,6 (4,0)	18,8 (3,5)
ФВЛЖ, % (SD)	68,0 (5,2)	69,4 (5,8)	68,7 (5,5)	66,4 (7,7)
Латеральная e' (см/с), среднее (SD)	8,5 (3,8)	7,7 (2,6)	8,1 (3,2)	7,8 (3,6)
Септальный e' (см/с), среднее (SD)	5,3 (2,0)	4,5 (1,6)	4,9 (1,8)	4,4 (1,7)
E/e' средняя, среднее (SD)	13,9 (5,4)	14,2 (7,7)	14,1 (6,6)	18,5 (9,9)
КДО ЛЖ (мл), среднее (SD)	59,5 (14,5)	58,5 (18,6)	58,9 (16,6)	60,5 (21,6)
Индекс объема LA (мл/м ²), среднее (SD)	40,3 (16,1)	34,5 (8,9)	37,3 (13,0)	40,8 (15,2)
Пиковый градиент (мм рт.ст.), среднее (SD)	8,1 (3,3)	9,4 (3,6)	8,8 (3,5)	7,8 (2,5)
Базовая терапия HCM, n (%)				

Бета-блокатор	12 (63,2)	13 (61,9)	25 (62,5)	12 (63,2)
Блокатор кальциевых каналов	5 (26,3)	5 (23,8)	10 (25,0)	3 (15,8)
Ничего	3 (15,8)	3 (14,3)	6 (15,0)	4 (21,1)

*99-й перцентиль, BMI, индекс массы тела; IQR, межквартильный размах; SD, стандартное отклонение.

[428] Первичной целью исследования была демонстрация безопасности и переносимости у пациентов с nHSM, что было достигнуто. Частота нежелательных явлений (АЕ) была выше в группах мавакамтена, чем в группе плацебо. Большинство зарегистрированных АЕ и АЕ возникших в ходе лечения (ТЕАЕ), были легкой или средней степени тяжести, обратимыми или саморазрешающимися. Серьезные нежелательные явления (SAE) возникали в два раза чаще в группе плацебо (21%) по сравнению с субъектами, получавшими мавакамтен (10%). Временное снижение фракции выброса ниже установленного протоколом порога в 45% произошло у пяти субъектов в группах активного препарата.

[429] Общее изменение ФВЛЖ было следующим: [среднее изменение, % (SD)]: Группа 1 -2,3% (5,3); Группа 2 -5,6% (9,7); объединенный мавакамтен -4,1% (8,0); плацебо -2,3% (4,9). Плановая эхокардиографическая оценка на неделе 11-12 выявила 5 участников из 40, получающих активное лечение (12,5%; 2 участника в Группе 1, 3 участника в Группе 2) со снижением ФВЛЖ до $\leq 45\%$ (диапазон 38%-45%), приводящим к прекращению приема исследуемого препарата в соответствии с заранее установленными правилами прекращения приема. Четверо из 5 участников (3 – в группе 2 и 1 – в группе 1) подверглись определенному протоколом и целевой концентрацией повышению дозы путем титрования с 5 мг до 10 мг на неделе 6. Пятый участник (Участник 5, Группа 1) продолжил получение 5 мг.

[430] В совокупности всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению, через 16 недель наблюдалась статистически значимая разница между группами, получавшими лечение, и группами, получавшими плацебо, по поисковому критерию оценки для биомаркера NT-proBNP, уровни которого были заметно снижены у субъектов, получавших мавакамтен ($p = 0,004$) в обеих когортах лечения, по сравнению с группой плацебо. Среднее геометрическое NT-proBNP на неделе 16 снизилось на 53% в группе объединенного мавакамтена (47% – в Группе 1, 58% – в Группе 2) по сравнению со снижением на 1% в группе плацебо со средними геометрическими различиями -435 пг/мл и -6 пг/мл соответственно ($P = 0,0005$ для различий между объединенным мавакамтеном и плацебо). См. Фигуру 8. Уровень NT-proBNP в группе объединенного мавакамтена был ниже, чем в группе плацебо во все моменты времени с недели 4 по неделю 16. Первоначальное снижение уровня NT-proBNP было отмечено на неделе 4 при ежедневном приеме 5 мг в обеих группах. Участники Группы 2 продемонстрировали дальнейшее снижение уровня NT-proBNP на неделе 8 (после титрования на неделе 6), что согласуется с дозозависимым эффектом. Эти более низкие уровни NT-proBNP сохранялись до недели 16 и повышались до исходных значений на неделе 24 после отмены препарата. NT-proBNP является хорошо зарекомендовавшим себя биомаркером стресса сердечной стенки, а повышенные уровни NT-proBNP ассоциируются с более высоким риском смерти или госпитализации, связанной с сердечной недостаточностью, прогрессированием заболевания до терминальной стадии и инсультом. Уровень NT-proBNP измеряли с помощью иммуноанализа Elecsys ProBNP II на платформе Cobas.

[431] У субъектов с повышенным кардиальным тропонином, которые, как считается, имеют более высокий риск заболеваемости и смертности, значимые тенденции, предполагающие клиническую пользу, наблюдались для субъектов, получавших лечение, по сравнению с плацебо по нескольким критериям оценки симптомов, функции, биомаркеров сердечного стресса и диастолической податливости.

[432] Кроме того, аналогичные тенденции наблюдались в подгруппе субъектов с повышенным давлением

наполнения сердца (измеряемым по E/e'), что свидетельствует об улучшении, вызванном снижением давления в левом желудочке, что соответствует целевому механизму мавакамтена.

[433] В дополнение к последовательному профилю безопасности в исследовании была установлена возможность определения профиля субъекта с диастолической дисфункцией, что могло бы принести пользу от лечения мавакамтеном. Три миллиона человек в Соединенных Штатах имеют заболевания, сопровождающиеся диастолической дисфункцией, называемые HFpEF, которые исторически рассматривались как единая группа и лечились недифференцированно. Благодаря данным исследования MAVERICK теперь можно определить подтип этих субъектов, как с HCM, так и без HCM, и продвигать разработку мавакамтена «точным» и эффективным образом.

[434] У субъектов с повышенным уровнем тропонина наблюдалось численное улучшение в группе комбинированного лечения (Группа 1 и Группа 2) по сравнению с плацебо по нескольким параметрам (см. параметры, отмеченные звездочкой в таблице ниже), и особенно что касается соотношения «медианный E/e' » (в покое), соотношения «средний E/e' » (в покое), NT-proBNP в сыворотке и пикового значения VO_2 . См. таблицу 3.2 ниже. Повышенные уровни тропонина были связаны с данными магнитно-резонансной томографии сердца, свидетельствующими о миокардиальном фиброзе, четко определенном прогностическом факторе при HCM.

Таблица 3.2

Критерии оценки	Повышенный уровень тропонина			Другое		
	МУК-461 (N = 13) Среднее	Плацебо (N = 6) Среднее	днее числ	МУК-461 (N = 27) Среднее	Плацебо (N = 13) Среднее	Среднее Отличие
Пиковое значение VO_2 (мл/кг/мин)*	1,475	-1,220	2,695	-0,530	1,277	-1,807
Класс NYHA*	-0,462	-0,200	-0,262	-0,417	-0,538	0,122
Соотношение «латеральная E/e' », в покое*	-2,258	0,325	-2,583	-0,304	-1,650	1,346
Соотношение «медиальная E/e' », в покое*	-3,169	3,875	-7,044	-3,896	-3,900	0,004
Соотношение «средняя E/e' », в покое*	-2,754	2,075	-4,829	-2,492	-2,767	0,275
Индекс конечного диастолического объема ЛЖ (мл/м ²), в	0,791	0,750	0,042	2,623	-0,709	3,332

покое								
Индекс массы ЛЖ (г/м ²), в покое*		-6,639	-1,941	-4,698	-3,564	-7,886	4,322	
Индекс объема LA (мл/м ²), в покое		0,899	-0,934	1,833	1,631	-0,767	2,398	
NT-proBNP сыворотке (нг/л)*	в	-950,462	-166,400	-784,062	-280,667	-102,154	-178,513	
Сывороточный тропонин I (нг/мл)		-0,123	-0,040	-0,083	-0,003	0,001	-0,004	
Общий итоговый балл KCCQ		6,410	4,514	1,896	2,210	6,705	-4,495	
Клинический итоговый балл KCCQ*		6,891	-1,875	8,766	1,195	7,159	-5,964	
Среднесуточная единица акселерометрии*		136328	-214019	350347	82413	-210744	293157	

[435] Кроме того, в подгруппе с повышенным кардиальным тропонином I (сTnI) на исходном уровне значения сTnI снизились у 11 из 13 (84,6%) участников исследования на неделе 16 по сравнению с исходным уровнем и остались неизменными у 2 из 13 (15,4%). Процент снижения в 11 из 13 случаев со снижениями варьировался от 12,5% до 75,0%. У пролеченных индивидуумов наблюдалось процентное изменение кардиального тропонина I на 30-80% по сравнению с исходным уровнем. После отмены исследуемого препарата на неделе 16 уровни сTnI в группе объединенного мавакамтена увеличились до исходного уровня к неделе 24. См. Фигуры 9 и 10. Это лечение ассоциировалось со значительным дозозависимым снижением NT-proBNP и сTnI, что свидетельствует об уменьшении стресса стенки миокарда и сердечного повреждения у пациентов с nHSM и в целом предполагает физиологическую пользу. сTnI измеряли с помощью платформы Abbott Stat Architect.

[436] В совокупности всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению (ИТТ), также наблюдалось значительное снижение уровней сTnI. Среднее геометрическое сTnI на Неделе 16 снизилось на 34% в группе объединенного мавакамтена по сравнению с увеличением на 4% в группе плацебо со средними геометрическими различиями -0,008 нг/мл и +0,001 нг/мл соответственно ($P = 0,009$). См. Таблицу 3.3. После отмены исследуемого препарата на неделе 16 уровни сTnI в группе объединенного мавакамтена увеличились до исходного уровня к неделе 24.

Таблица 3.3: Изменение эффективности и фармакодинамических параметров в совокупности пациентов ИТТ

Параметр, среднее значение (SD)	Группа 1 мавакаментена ~ 200 нг/мл (n=19)	Группа 2 мавакаментена ~ 500 нг/мл (n=21)	Объединенный мавакаментен (n=40)	Плацебо (n=19)
ФВЛЖ (%)	-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
<i>P</i> значение	0,91	0,42	0,45	-
Латеральная e' (см/с)	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
<i>P</i> значение	0,66	0,10	0,35	-
Септальная e' (см/с)	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
<i>P</i> значение	0,79	0,02	0,14	-
$E/e'_{\text{лат}}$ соотношение	-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
<i>P</i> значение	0,81	0,41	0,43	-
$E/e'_{\text{септ}}$ соотношение	-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
<i>P</i> значение	0,74	0,25	0,46	-
$E/e'_{\text{средн}}$ соотношение	-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
<i>P</i> значение	0,72	0,28	0,50	-
КДО ЛДЖ (мл)	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
<i>P</i> значение	0,46	0,12	0,22	-
ЛА объем (индекс) (мл/м 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
<i>P</i> значение	0,85	0,88	0,90	-
Пиковое значение VO_2 (мл/кг/мин)	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
<i>P</i> значение	0,87	0,67	0,93	-
Класс NYHA	-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
<i>P</i> значение	0,42	0,51	0,95	-
NT-proBNP* (%)				
Среднее геометрическое	-47,1	-57,9	-53,2	-0,7
<i>P</i> значение	0,01	0,001	0,0005	-
cTnI* (%)				
Среднее геометрическое	-23,4	-41,0	-34,0	3,8
<i>P</i> значение	0,09	0,003	0,009	-

Общий итоговый балл КССQ	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 значение	0,52	0,48	>0,99	-
Клинический итоговый балл КССQ	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 значение	0,96	0,40	0,47	-

*Представлено процентное изменение.

[437] Апостериорные анализы высокочувствительного сТnI (hs-cTnI) выполняли на депонированных образцах сыворотки от исходного уровня и недели 16 с помощью системы иммуноанализа ADVIA Centaur XPT (Siemens). Результаты исследования hs-cTnI подтвердили снижение уровня сТnI при лечении мавакамтенем. См. Фиг. 11А. Результаты hs-cTnI также подтвердили тенденцию к снижению уровня кардиального тропонина. См. Фиг. 11В. Анализ hs-cTnI также выполняли на депонированных образцах сыворотки от исходного уровня и недели 16 с помощью системы иммуноанализа ADVIA Centaur XPT (Siemens).

[438] В группе объединенного мавакамтена наблюдалась статистически значимая корреляция между изменением NT-proBNP на неделе 4 и изменением сТnI на неделе 16 ($r = 0,45$, $P = 0,006$). См. Фигуру 12. В группе плацебо значимой корреляции не наблюдалось ($r = -0,31$, $P = 0,212$).

[439] Изменение по сравнению с исходным уровнем ключевых показателей эффективности и фармакодинамических параметров у участников с повышенным исходным уровнем сТnI представлено в Таблице 3.4.

Таблица 3.4: Изменение по сравнению с исходным уровнем показателей эффективности и фармакодинамических параметров

в подгруппе с повышенным уровнем сТnI на исходном уровне

Параметр	Объединенный мавакамтен (n = 13) Среднее значение (SD)	Плацебо (n=6) Среднее значение (SD)	Отличие мавакамтена от плацебо, Среднее (95% CI)
Пиковое значение VO ₂ (мл/кг/мин)	1,47 (3,05)	-1,22 (1,94)	2,70 (-0,48, 5,87)
Класс NYHA	-0,5 (0,8)	-0,2 (0,5)	-0,3 (-1,1, 0,5)
E/e ³ _{лвт} соотношение	-2,3 (5,1)	0,3 (1,1)	-2,6 (-6,0, 0,8)
E/e ³ _{септ} соотношение	-3,2 (8,7)	3,9 (4,9)	-7,0 (-16,9, 2,8)
E/e ³ _{средн} соотношение	-2,8 (6,6)	2,1 (3,0)	-4,8 (-12,2, 2,5)
КДО ЛЖі (мл/м ²)	0,79 (7,69)	0,75 (8,43)	0,042 (-8,92, 9,00)
Индекс объема LA	0,9 (11,1)	-0,9 (5,7)	1,8 (-9,5, 13,1)
NT-proBNP (нг/л)	-951 (1040)	-166 (496)	-784 (-1826, 258)
сТnI (нг/мл)	-0,12 (0,23)	-0,04 (0,04)	-0,083 (-0,23, 0,063)
Общий итоговый балл КССQ	6,4 (11,2)	4,5 (11,3)	1,9 (-10,7, 14,5)

Клинический итоговый балл КССQ	6,9 (9,7)	-1,9 (9,1)	8,8 (-1,9, 19,4)
--------------------------------	-----------	------------	------------------

Повышенный сTnI определяется как > 0,03 нг/мл (>99^{го} перцентиля).

[440] Поисковый анализ был проведен для оценки влияния 16-недельного лечения мавакамтенем на эхо-параметры диастолической функции (E/e', скорость e') и составной функциональный критерий оценки, который был определен как:

1) улучшение pVO₂ по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижение на 1 или более классов по NYHA, или

2) улучшение pVO₂ по меньшей мере на 3,0 мл/кг/мин или более без ухудшения класса по NYHA.

Стандартизированное значение pVO₂ на основе CPET определяли на исходном уровне и на неделе 16 в основной лаборатории (Кардиометаболический диагностический научно-исследовательский институт, Пало-Альто, штат Калифорния). В совокупности пациентов ИТТ не было выявлено значимых изменений в E/e' или в скорости e' в группах лечения. Для участников с повышенным исходным соотношением E/e', изменение ключевых показателей эффективности и фармакодинамических параметров по сравнению с исходным уровнем представлено в Таблице 3.5.

Таблица 3.5: Изменение по сравнению с исходным уровнем показателей эффективности и фармакодинамических параметров

в подгруппе с повышенным соотношением E/e' на исходном уровне

Параметр	Объединенный мавакамтен (n = 14) Среднее значение (SD)	Плацебо (n=11) Среднее значение (SD)	Отличие мавакамтена от плацебо Среднее (95% CI)
Пиковое значение VO ₂ (мл/кг/мин)	1,2 (3,5)	-0,7 (1,8)	1,9 (-0,7, 4,4)
Класс NYHA	-0,4 (0,8)	-0,4 (0,7)	0,0 (-0,6, 0,7)
E/e' _{лат} соотношение	-2,8 (4,8)	-2,4 (8,3)	-0,4 (-6,1, 5,3)
E/e' _{септ} соотношение	-8,7 (11,0)	-3,3 (12,0)	-5,4 (-15,5, 4,8)
E/e' _{средн} соотношение	-6,4 (6,7)	-2,9 (8,3)	-3,6 (-10,1, 3,0)
КДО ЛЖі (мл/м ²)	2,8 (7,0)	-1,1 (5,7)	3,9 (-1,7, 9,4)
Индекс объема LA	2,8 (6,3)	-0,2 (9,2)	3,0 (-3,7, 9,8)
NT-proBNP (нг/л)	-656 (1103)	-301 (520)	-355 (-1060, 350)
сTnI (нг/мл)	-0,09 (0,23)	-0,02 (0,04)	-0,07 (-0,20, 0,07)
Общий итоговый балл КССQ	4,7 (8,6)	4,4 (8,8)	0,4 (-7,4, 8,2)
Клинический итоговый балл КССQ	4,6 (8,7)	0,5 (8,1)	4,1 (-3,5, 11,8)

[441] В доле участников, достигших составного функционального критерия оценки в группе ИТТ – Группа 1, 16%; Группа 2, 29%; плацебо, 22% участников, четкой разницы не наблюдалось (p>0,05). Однако при анализе подгруппы участников с повышенным уровнем сTnI (> 99-го перцентиля) или E/e' средн (> 14) на исходном уровне (21 участник, принимавший мавакамтен, и 12 участников, принимавших плацебо) («объединенная подгруппа»), 33% участников, получавших мавакамтен,

достигли составного функционального критерия оценки, в то время как ни один из участников, получавших плацебо, не достиг такового ($P = 0,03$). См. Фиг. 13 и Таблицу 3.6. Таким образом, при первоначальном поисковом анализе этой подгруппы участников с более тяжелым проявлением заболевания (что отражается исходным повышенным соотношением E/e' и/или исходным повышенным уровнем $cTnI$) терапия мавакамтеном ассоциировалась с улучшением pVO_2 и/или класса по NYHA. На основании данных в Таблицах 3.4 и 3.5, по всей видимости, наблюдаются благоприятные тенденции для нескольких биомаркеров и параметров симптомов и функций, включая: подгруппу с повышенным уровнем тропонина: пиковое значение VO_2 , NYHA, E/e' , и КССQ; и подгруппу с повышенным соотношением E/e' : пиковое значение VO_2 , E/e' , КДО ЛЖ, и КССQ. Соответственно, эта подгруппа может получить наибольшую пользу от терапии мавакамтеном.

Таблица 3.6: Составной функциональный критерий оценки * в объединенной подгруппе (т. е. с исходным повышенным уровнем $cTnI$ или E/e' средн. >14).

Параметры	Группа 1 мавакамтена ~ 200 нг/мл (n = 9)	Группа 2 мавакамтена ~ 500 нг/мл (n = 12)	Объединенный мавакамтен (n = 21)	Плацебо (n = 12)
Соответствие критерию, любой тип, 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
<i>P</i> значение	0,0456	0,0336	0,0287	-
Тип 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
Тип 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	-

*Составным функциональным критерием оценки было увеличение pVO_2 на $\geq 1,5$ мл/кг/мин и улучшение класса по NYHA на ≥ 1 ; или увеличение pVO_2 на $\geq 3,0$ мл/кг/мин без ухудшения класса по NYHA

Наблюдалась обратная корреляция между уровнями NT-проBNP и pVO_2 , маркером клинической пользы в подгруппе пациентов Maverick (т. е. повышенный уровень тропонина и/или повышенное соотношение E/e'). См. Фиг. 14.

Пример 4. Передозировка Мавакамтена

[442] Эксперименты с выделенными желудочковыми миоцитами взрослых крыс *in vitro* и с анестезированными крысами *in vivo* продемонстрировали, что фармакологическим эффектам мавакамтена можно противодействовать агонистами β -адренорецепторов (изопротеренол и добутамин соответственно). Таким образом, в клинических исследованиях мавакамтена, если у субъекта возникают АЕ, потенциально связанные со снижением сердечного выброса из-за введения мавакамтена, следует рассмотреть возможность введения терапевтических доз агониста β -адренорецепторов (например, инфузию добутамина от 5 до 10 мкг/кг/мин). Дополнительные поддерживающие меры, например, внутривенное восполнение объема и/или применение артериальных вазоконстрикторов (α -адреномиметиков), могут дополнять применение β -адреномиметиков.

[443] **Способы:** Ответную реакцию кардиальной депрессии, вызванной мавакамтеном, на положительные

инотропные воздействия оценивали на группе крыс Sprague-Dawley, находящихся в сознании. У этих животных функциональный резерв оценивали с помощью либо добутамина (+DOB, 10 мкг/кг/мин, внутривенно в течение 10 минут, n = 7), либо левосимендана (+LEVO, 0,3 мкмоль/кг внутривенно в течение более 30 минут; n = 6) через 3 часа после однократного введения MAVA (4 мг/кг, перорально). Сердечную функцию/геометрию регистрировали и сравнивали в три отдельные моменты времени/дня: до введения дозы (т.е. на исходном уровне) и через 3 часа после введения дозы как до, так и во время инотропной провокации; для учета вызванных левосименданом изменений условий нагрузки было проведено дополнительное эхокардиографическое исследование после острого восстановления преднагрузки у крыс, получавших LEVO (+LEVO/F, 0,9% NaCl в дозе 30 мл/кг/ч, внутривенно).

[444] В этих экспериментах фракционное укорочение левого желудочка (FS), индекс систолической производительности, а также размеры/объемы ЛЖ и частота сердечных сокращений измеряли с помощью высокочастотного датчика и парастернальных трансторакальных проекций по длинной оси (Vevo2100, VisualSonic). FS определяли как нормированное к концу диастолы изменение внутренних размеров/диаметра левого желудочка между конечной систолой (LVESd) и конечной диастолой (LVEDd) (т.е. $FS = 100 \cdot [LVEDd - LVESd]/LVEDd$). Объемы ЛЖ получали с помощью модели Тейхгольца ($LVV = 7 \cdot [2.4 + LVid] - 1 \cdot LVid^3$).

[445] Кроме того, влияние MAVA (в дозе 1,5 мг/кг, перорально, через желудочный зонд) на сердечный резерв оценивали с помощью острой провокации β -AR (добутамин: 2, 5 и 10 мкг/кг/мин, внутривенно) у находящихся в сознании, полностью оснащённых контрольно-измерительной аппаратурой (группа LVPV) собак с нормальной сердечной функцией (n = 8). Эти провокации проводились до/после введения дозы (+3 часа) у контрольных животных и животных, получавших MAVA, как в нормальных физиологических условиях сердца (n = 4), так и в условиях (легкой) сопутствующей кардиодепрессии, вызванной либо селективной блокадой β -AR (+BB, метопролол $0,5 \pm 0,1$ мг/кг, перорально, 3 раза в день; n = 4) или блокадой Ca²⁺-каналов L-типа (+CCB, верапамил 5 ± 1 мг/кг, перорально, 3 раза в день; n = 4); фармакологические блокады устанавливали за 7 дней до лечения MAVA. Как пики, так и на ответы на дозу оценивали в равновесном состоянии.

[446] В ходе этих экспериментов аналоговые сигналы регистрировали в цифровом виде (1000 Гц) и непрерывно записывали помощью системы сбора/анализа данных (IOX; EMKA Technologies). Частота сердечных сокращений (ЧСС), конечно-систолическое (ESP) и конечно-диастолическое давление (EDP), а также пиковые скорости подъема/падения давления (dP/dtmax и dP/dtmin), индекс сократимости (CI: dP/dt/P при dP/dtmax) и постоянная времени релаксации миокарда ($\tau_{1/2}$, время 50% спада от dP/dtmin) получали из сигнала давления ЛЖ. Между тем, конечно-систолический (ESV) и конечно-диастолический объемы (EDV) измеряли по сигналу объема ЛЖ, полученному от имплантированных миокардиальных кристаллов. Объемы ЛЖ рассчитывали, исходя из модели Тейхгольца, и рассчитывали ударный объем ($SV = EDV - ESV$), фракцию выброса ($EF = SV/EDV$), а также сердечный выброс ($CO = SV \cdot HR$); у подгруппы животных значения SV и CO верифицировали по данным, полученным из имплантированного зонда аортального потока. Во время каждого эксперимента соотношение давление-объем в ЛЖ также оценивали во время коротких периодов снижения сердечной преднагрузки (преходящая окклюзия нижней полой вены путем раздувания имплантированной манжеты) с использованием данных телеметрии о давлении в ЛЖ и сигналов объема, полученных с помощью кристаллов. Наклоны преднагрузочно-рекрутируемой систолической работы (PRSW; систолическая работа по сравнению с EDV) и отношения конечно-систолического давления к объему (ESPVR; конечно-систолическая эластичность, Ees) получали с помощью программного обеспечения с применением линейных моделей (IOX; EMKA Technologies) и использовали как независимые от нагрузки инотропные

индексы. Нагрузку желудочков оценивали по эффективной эластичности артерий ($E_a = ESP/SV$). Кроме того, функциональную ригидность левого желудочка в конечной диастоле (LV-b) оценивали как наклон линейной зависимости конечного диастолического давления от объема (EDPVR), в то время как соотношение EDV/EDP применяли как показатель растяжимости ЛЖ.

[447] Как добутамин (синтетический агонист β -AR), так и левосимендан (ингибитор фосфодиэстеразы-3) успешно воздействовали/восстанавливали показатели систолической функции, полученные с помощью эхокардиографии, у здоровых крыс, подвергшихся воздействию сверхтерапевтической дозы мавакамтена (что привело к снижению фракции выброса примерно на 50%). Аналогичные наблюдения были отмечены у находящихся в сознании собак, постоянно оснащённых контрольно-измерительной аппаратурой. У собак добутамин вызывал сравнимое увеличение ударного объема/сердечного выброса как до (т. е. в контрольном состоянии), так и при остром лечении мавакамтеном, несмотря на индуцированную депрессию; в частности, МАВА ослаблял интенсивность увеличения уровня β -AR в dP/dt_{max} и CI. Более того, у этих животных мавакамтен не только способствовал систолическому рекрутированию, но также усиливал индуцированное β -AR ускорение τ_{ay} (и/или dP/dt_{min} , данные не приведены) при любом заданном увеличении dP/dt_{max} , что согласуется с улучшениями растяжимости миокарда, отмеченными выше.

Пример 5. ИССЛЕДОВАНИЕ МУК-461-019: Поисковое, открытое, исследование мавакамтена для подтверждения концепции (МУК-461) у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) и хроническим повышением кардиального тропонина-I и/или NT-proBNP

[448] Это исследование будет многоцентровым, поисковым, открытым исследованием с введением мавакамтена примерно 35-40 амбулаторным участникам с диагнозом (симптоматической) HFpEF и либо повышенным hs-cTnI, либо NT-proBNP (как определено критериями включения/невключения). Количество участников, участвующих в исследовании без повышенного (> 99-го перцентиля) hs-cTnI, будет ограничено 23. Участники получают 26-недельный курс мавакамтена, за которым последует 8-недельный период вымывания. Все участники первоначально будут получать 2,5 мг перорально каждый день. На неделе 14 доза для некоторых участников может быть увеличена до 5 мг перорально каждый день, как указано ниже в разделе «Исследуемое лечение».

Исследуемое лечение:

[449] Дозы мавакамтена, применяемые в этом исследовании, будут составлять 2,5 и 5 мг. Коррекция дозы на Неделе 14 будет основываться на биомаркерах (hs-cTnI и NT-proBNP) и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), измеренных на визите Неделя 12.

[450] Для участников, начинающих участие в исследовании с уровнем hs-cTnI > 99-го перцентиля, доза будет увеличена до 5 мг на Неделе 14 при соблюдении следующих условий:

1. уровень hs-cTnI (на Неделе 12) не снизился по меньшей мере на 30% по сравнению со средним значением всех доступных измерений до лечения (прескрининг, скрининг и до введения дозы в день 1) *И*
2. ФВЛЖ в покое (на Неделе 12) не снизилась на $\geq 15\%$ (относительное снижение по сравнению со средним значением всех доступных измерений ФВЛЖ на скрининге и до введения дозы в День 1) *И*
3. уровень NT-proBNP не увеличился более чем на 50% по сравнению со средним значением всех доступных измерений на скрининге и до введения дозы в День 1, измеренных в покое

Если основная лаборатория определяет, что точная количественная оценка ФВЛЖ по эхокардиографии на Неделе 12 невозможна по техническим причинам, для этой цели может применяться повторное

эхокардиографическое исследование, выполняемое на незапланированном визите (если оно было выполнено на Неделе 14). Если это невозможно, можно учитывать качественную оценку ФВЛЖ по ТТЕ на Неделе 12.

[451] Для участников, начинающих участие в исследовании с повышением NT-proBNP и hs-cTnI ≤ 99 -го перцентиля, доза будет увеличена до 5 мг на Неделе 14 при соблюдении следующих условий:

1. уровень NT-proBNP (на Неделе 12) *не* снизился по меньшей мере на 50% или повысился по меньшей мере на 50% по сравнению со средним значением всех доступных измерений до лечения (прескрининг, скрининг и до введения дозы в день 1) *И*
2. ФВЛЖ в покое (на Неделе 12) *не* снизилась на $\geq 15\%$ (относительное снижение по сравнению со средним значением всех доступных показателей ФВЛЖ на скрининге и до введения дозы в День 1)

[452] Также будет предусмотрено временное или постоянное прекращение лечения на основе показателей ФВЛЖ после всех визитов, в ходе которых эти показатели измерялись:

- Если локальный специалист по сонографии определяет, что ФВЛЖ $\leq 45\%$: в этих обстоятельствах этот специалист по сонографии должен пересмотреть данные и провести повторные измерения по меньшей мере с еще одним специалистом, имеющим квалификацию в области эхокардиографии (это может быть исследователь), в дополнение к информированию исследователя. Если результат подтвердится локально (ФВЛЖ $\leq 45\%$), то прием исследуемого препарата будет окончательно прекращен.
- Если центральная эхо-лаборатория определит, что ФВЛЖ снизилась (относительное снижение) на 20 % по сравнению с исходным уровнем (среднее значение всех показателей скрининга/до введения дозы), *ИЛИ* что ФВЛЖ составляет $<50\%$, но $>45\%$, прием исследуемого препарата будет временно прекращен на две недели. В случае, если центральная основная лаборатория сочтет качество ТТЕ недостаточным для точной оценки ФВЛЖ, следует попытаться провести повторную внеплановую ТТЕ для этой цели; однако, если это невозможно или если ФВЛЖ по-прежнему не может быть количественно оценена, основная лаборатория ТТЕ должна качественно определить, является ли ФВЛЖ $<50\%$, и эта информация будет учитываться при определении дозы.
- Если локальный исследователь проинформирован о том, что ФВЛЖ составляет $< 50\%$ при ТТЕ, выполненной вне исследования, прием исследуемого препарата следует временно прекратить, а ТТЕ-изображения получить для описания специалистами основной лаборатории ТТЕ. Если основная лаборатория ТТЕ определяет, что ФВЛЖ составляет $\leq 45\%$ по ТТЕ, прием исследуемого препарата должен быть окончательно прекращен. Если основная лаборатория ТТЕ определяет, что ФВЛЖ составляет $<50\%$, но $> 45\%$: процедуры по п. (2) выше должны быть соблюдены.

[453] Если прием исследуемого препарата временно прекращается согласно (2), его можно возобновить через 2 недели, если повторная ТТЕ демонстрирует, что участник больше не соответствует критериям, обуславливающим временное прекращение приема при последующей ТТЕ. Доза при возобновлении будет составлять 2,5 мг независимо от дозы на момент временного прекращения приема. Если участник соответствует критериям временного прекращения приема во второй раз после возобновления приема исследуемого препарата, прием исследуемого препарата будет окончательно прекращен.

[454] Цели исследования:

Первичные цели	<ul style="list-style-type: none">• Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на уровни hs-cTnI (в покое и после нагрузки)• Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на уровни NT-
----------------	--

	<p>proBNP (в покое и после нагрузки)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оценить безопасность и переносимость 26-недельного курса мавакамтена у пациентов с HFpEF с хроническим повышением сTn и/или NT-proBNP
Поисковые цели	<ul style="list-style-type: none"> • Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на пик VO_2 и наклон VE/VCO_2 по данным СРЕТ • Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на диастолическую функцию (как с физической нагрузкой, так и без нее) по данным ТТЕ • Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на систолическую функцию (как с физической нагрузкой, так и без нее) по данным ТТЕ • Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на активность, измеряемую с помощью акселерометрии • Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на класс по NYHA • Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на балл КССQ • Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на балл по опроснику университета Сизтла, касающегося стенокардии
Фармакокинетическая цель	<ul style="list-style-type: none"> • Охарактеризовать профиль фармакокинетики (ПК) мавакамтена у индивидуумов с HFpEF с хроническим повышением сTn и/или NT-proBNP
Поисковые цели подисследования CMR (необязательно)	<ul style="list-style-type: none"> • Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на индекс массы левого желудочка, измеренный с помощью магнитно-резонансной томографии сердца (CMR) • Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на перфузию миокарда по данным CMR

[455] **Критерии в исследовании**

Критерии включения	<p>Каждый участник должен соответствовать следующим критериям, чтобы быть включенным в это исследование:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Способность понимать и соблюдать процедуры исследования, понимать риски, связанные с исследованием, и предоставить письменное информированное согласие в соответствии с федеральными, местными и институциональными руководящими положениями до первой процедуры исследования 2. Возраст по меньшей мере 50 лет на скрининге 3. Масса тела превышает 45 кг на скрининге 4. Предшествующие объективные признаки сердечной недостаточности по одному или большему количеству из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • Предшествующая госпитализация по поводу сердечной недостаточности с рентгенологическими признаками застоя в легких • Повышенное конечно-диастолическое давление в левом желудочке
---------------------------	---

	<p>или давление при заклинивании легочных капилляров в покое (≥ 15 мм рт.ст.) или при физической нагрузке (≥ 25 мм рт.ст.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повышенный уровень NT-proBNP (>400 пг/мл) или BNP (>200 пг/мл). При отсутствии квалификационных исторических уровней NT-proBNP или BNP, соответствующих этому пороговому значению, скрининг NT-proBNP, соответствующий пороговому значению критерия включения 5, будет соответствовать критерию включения 4. • Эхокардиографические признаки медиального соотношения E/e' ≥ 15 или увеличения левого предсердия на фоне длительного лечения петлевыми диуретиками <p>5. Пациент имеет:</p> <ul style="list-style-type: none"> • скрининговый уровень hs-cTnI $> 99^{\text{го}}$ перцентиля. <i>ИЛИ</i> • скрининговый уровень NT-proBNP > 300 пг/мл (если нет фибрилляции или трепетания предсердий) или > 750 пг/мл (если есть фибрилляция или трепетание предсердий)* <p>*Не более 23 участников могут участвовать в исследовании без скринингового уровня hs-cTnI $> 99^{\text{го}}$ перцентиля</p> <p>6. Документально подтвержденная фракция выброса левого желудочка $\geq 60\%$ на скрининговом визите, что определено центральной лабораторией эхокардиографии, и отсутствие предшествующей ФВЛЖ $\leq 45\%$.</p> <p>7. Документально подтвержденный повышенный индекс массы левого желудочка при двумерной визуализации (>95 г/м² для женщин и >115 г/м² для мужчин). По согласованию с исследователями-координаторами исследования и MyoKardia после промежуточного обзора данных порог LVMI для включения может быть увеличен, если это будет сочтено целесообразным.</p> <p>8. Надлежащие акустические окна на скрининговой трансторакальной эхокардиограмме в покое, что определено центральной эхокардиографической лабораторией, для обеспечения высокой вероятности получения высококачественных трансторакальных эхокардиограмм в ходе всего исследования.</p> <p>9. Наличие на скрининге симптомов II или III класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)</p> <p>10. Лабораторные параметры безопасности (биохимия, гематология, коагуляция и анализ мочи) находятся в пределах нормы (согласно эталонному диапазону центральной лаборатории) на скрининге; тем не менее, участник с лабораторными параметрами безопасности, выходящими за пределы нормы, может быть включен, если он или она соответствует всем следующим критериям:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лабораторный показатель безопасности, выходящий за пределы нормы, расценивается исследователем как клинически незначимый • Если есть результат определения аланинаминотрансферазы или
--	--

	<p>аспартатаминотрансферазы, значение должно быть < 3 x верхних пределов референсного диапазона лаборатории</p> <ul style="list-style-type: none"> • Расчетная скорость клубочковой фильтрации с поправкой на размер тела составляет ≥ 45 мл/мин/1,73 м² <p>11. Участники женского пола не должны быть беременными или кормящими грудью и, если они ведут активную половую жизнь, должны использовать один из следующих высокоэффективных методов контроля рождаемости с момента Скринингового визита в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого препарата.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Комбинированная (эстроген- и прогестагенсодержащая) гормональная контрацепция, ассоциированная с ингибированием овуляции, или только прогестагенная гормональная контрацепция, ассоциированная с ингибированием овуляции, посредством перорального, имплантируемого или инъекционного пути введения • Внутриматочное устройство (IUD) • Внутриматочная гормон-высвобождающая система (IUS) • Женщина является хирургически бесплодной в течение 6 месяцев или находится в постменопаузе в течение 1 года. Постоянная стерилизация включает гистерэктомию, двустороннюю овариэктомию, двустороннюю сальпингэктомию и/или документально подтвержденную двустороннюю окклюзию маточных труб по меньшей мере за 6 месяцев до скрининга. Женщины считаются постменопаузальными, если у них была аменорея в течение по меньшей мере 1 года или более после прекращения приема всех экзогенных гормональных препаратов, а уровень фолликулостимулирующего гормона находится в постменопаузальном диапазоне <p>Партнеры-мужчины также должны использовать контрацептивы (например, барьерные методы, презерватив или вазэктомию).</p>
<p>Критерии невключения</p>	<p>Участник, соответствующий любому из следующих критериев невключения, не может участвовать в этом исследовании:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Пациент ранее участвовал в клиническом исследовании мавакамтена 2. Повышенная чувствительность к любому из компонентов состава мавакамтена 3. Пациент участвовал в клиническом исследовании, в котором получал какой-либо исследуемый препарат (или в настоящее время применяет исследуемое устройство) в пределах 30 дней до скрининга или в пределах 5-кратного периода полувыведения (в зависимости от того, что дольше) 4. Пациент имеет известное инфильтративное нарушение или нарушение накопления, вызывающее HFpEF и/или гипертрофию сердца, такое как

амилоидоз, болезнь Фабри или синдром Нунана с гипертрофией ЛЖ *ИЛИ* имеет результаты визуализации этого исследования, признанные при центральном анализе соведущими исследователями как подозрительные на амилоид *ИЛИ* имеет аномальное соотношение свободных легких цепей в сыворотке на скрининге *ИЛИ* положительный результат иммунофиксации в сыворотке

5. Пациент имеет какое-либо заболевание, препятствующее проведению стресс-теста с физической нагрузкой в вертикальном положении (для стресс-эхокардиограммы)

6. Пациент имеет в анамнезе обмороки в течение последних 6 месяцев или устойчивую желудочковую тахикардию при физической нагрузке в пределах последних 6 месяцев

7. Пациент имеет в анамнезе внезапную остановку сердца с успешными реанимационными мероприятиями в любое время или известный разряд имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ICD) в течение 6 месяцев до Скрининга

8. Пациент имеет пароксизмальную, перемежающуюся фибрилляцию предсердий с наличием фибрилляции предсердий согласно оценке исследователем электрокардиограммы (ЭКГ) участника во время скрининга

9. Пациент имеет персистирующую или постоянную фибрилляцию предсердий, не получая при этом антикоагулянтной терапии, в течение по меньшей мере 4 недель до Скрининга и/или не имеет надлежащего контроля за частотой сердечных сокращений в пределах 6 месяцев до Скрининга (примечание: допускаются пациенты с персистирующей или постоянной фибрилляцией предсердий, принимающие антикоагулянты и с надлежащим контролем частоты сердечных сокращений)

10. Для участников, принимающих бета-блокаторы, верапамил или дилтиазем, любая коррекция дозы менее чем за 14 дней до скрининга

11. Пациенты, которые в настоящее время принимают или планируют принимать во время исследования комбинацию бета-блокатора и верапамила или комбинацию бета-блокатора и дилтиазема

12. Скорректированный по Fridericia интервал QT (QTcF) > 500 мс или любое другое патологическое изменение ЭКГ, которое расценено исследователем как представляющее риск для безопасности участника (например, атриовентрикулярная блокада второй степени типа II)

13. Пациент имеет известную невазуляризованную болезнь коронарных артерий

14. Пациент имеет известный умеренный или тяжелый (согласно заключению исследователя) стеноз аортального клапана на Скрининге

15. Пациент имеет какое-либо острое или серьезное сопутствующее заболевание (например, серьезную инфекцию или гематологическую, почечную, метаболическую, желудочно-кишечную или эндокринную

	<p>дисфункцию), которое, по мнению исследователя, может привести к преждевременному прекращению участия в исследовании или помешать измерению или интерпретации параметров эффективности и безопасности в исследовании</p> <p>16. Пациент имеет тяжелую хроническую обструктивную болезнь легких (COPD) или другое тяжелое заболевание легких, требующее домашнего кислорода, постоянной небулайзерной терапии, постоянной пероральной терапии стероидами или госпитализации по поводу легочной декомпенсации в пределах 12 месяцев</p> <p>17. Гемоглобин < 10 г/дл</p> <p>18. Индекс массы тела ≥ 45 кг/м²</p> <p>19. Положительный серологический тест на Скрининге на инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита С или вирусом гепатита В</p> <p>20. Активная острая респираторная инфекция на скрининге или рандомизации</p> <p>21. Анамнез клинически значимого злокачественного заболевания в пределах 10 лет до Скрининга:</p> <ul style="list-style-type: none"> • В исследование могут быть включены участники, успешно пролеченные по поводу метастатической плоскоклеточной или базально-клеточной карциномы кожи или надлежащим образом пролеченные по поводу карциномы шейки матки <i>in situ</i> <p>22. Анамнез или признаки любого другого клинически значимого нарушения, патологического состояния или заболевания (за исключением перечисленных выше), которые, по мнению исследователя или медицинского монитора, могут представлять риск для безопасности участника или препятствовать оценке, проведению процедур или завершению исследования</p> <p>23. В настоящее время пациент принимает или принимал в пределах 14 дней до Скрининга запрещенные лекарственные средства, такие как ингибитор цитохрома Р450 (СYP) 2С19 (например, омепразол, эзомепразол), сильный ингибитор СYP 3А4 или зверобой</p> <p>24. Предшествующее лечение кардиотоксическими агентами, такими как доксорубин или аналогичными препаратами</p> <p>25. Невозможность выполнить требования исследования, включая количество необходимых визитов в центр клинического исследования</p> <p>26. Пациент является сотрудником или родственником лица, работающего в компании MyoKardia, исследователя, представителем персонала центра проведения клинического исследования или членом семьи такого персонала</p>
Дополнительный критерий включения в подисследование CMR	1. Согласие на участие в подисследовании MRI
Критерий невключения в дополнительное	1. Любые противопоказания к MRI (включая противопоказания к контрасту с гадолинием) на основании локальных клинических протоколов

подисследование CMR	
---------------------	--

[456] Критерии оценки в исследовании:

Первичные критерии оценки	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 показателя hs-cTnI • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 показателя NT-proBNP
Поисковые критерии оценки	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 пикового параметра $\dot{V}O_2$ • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 наклона $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 ТТЕ-показателей диастолической функции в покое (e', E/e', E/A, систолическое давление в легочной артерии, размер левого предсердия) • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 ТТЕ-показателей диастолической функции при физической нагрузке стресс-эхо • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 ТТЕ-показателей систолической функции (например, ФВЛЖ) • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 ТТЕ-показателей систолической функции при физической нагрузке стресс-эхо • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 в единицах среднесуточной активности, измеренной с помощью акселерометрии • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 класса по NYHA • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 балла по KCCQ • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 балла по опроснику университета Сиэтла, касающегося стенокардии
Поисковые критерии оценки – подисследование CMR	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 в индексе массы левого желудочка по данным CMR • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 в максимальной толщине стенки левого желудочка по данным CMR • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 в перфузии по данным CMR
Критерии оценки безопасности	<ul style="list-style-type: none"> • Частота и тяжесть нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения, нежелательных явлений, представляющих особый интерес (постоянное или временное прекращение лечения из-за снижения фракции выброса левого желудочка), и серьезных нежелательных

	явлений; лабораторные отклонения; основные показатели жизнедеятельности; и нарушения сердечного ритма
Фармакокинетические критерии оценки	<ul style="list-style-type: none"> • Концентрация мавакамтена в плазме в динамике

Пример 6. ИССЛЕДОВАНИЕ VALOR: Рандомизированное заслепленное плацебо-контролируемое исследование по оценке применения мавакамтена у взрослых с симптоматической обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, которым показана терапия по уменьшению перегородки

[457] Это исследование фазы 3 для оценки влияния лечения мавакамтеном на снижение количества процедур терапия по уменьшению перегородки (SRT), выполняемых у пациентов с симптоматической обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (оHCM [также известной как НОСМ]), которые отвечают критериям проведения SRT на основе руководящих положений Американского колледжа кардиологов (ACCF)/Американской кардиологической ассоциации (АНА) и/или Европейского общества кардиологов (ESC) (т.е. руководств). Данные этого исследования дополняют результаты завершенных исследований МУК-461-004 (PIONEER-HCM) и продолжающихся исследований МУК-461-005 (EXPLORER-HCM) мавакамтена у пациентов с симптоматической оHCM и потенциально расширят пользу мавакамтена для совокупности пациентов с оHCM с тяжелыми симптомами, рефрактерными к максимальной медикаментозной терапии.

Цели и критерии оценки в исследовании:

[458] Первичные, вторичные, поисковые и фармакокинетические (ПК) цели и критерии оценки в исследовании заключаются в следующем:

Цели	Критерии оценки
Первичные	
Оценить способность мавакамтена снижать потребность в SRT у пациентов с оHCM, отвечающих критериям руководящего положения, и направленных на SRT.	Первичный критерии оценки будет состоять из: 1) Решение о проведении SRT до или на Неделе 16 и 2) Соответствие пациента критериям проведения SRT согласно руководящему положению на Неделе 16 (но при этом субъект отказывается от SRT).
Вторичные	
Оценить стойкость эффектов мавакамтена при уменьшении количества процедур SRT.	Критерий оценки будет представлять собой совокупность результатов на Неделе 32 по сравнению с Неделями 16 для субъектов в группе мавакамтена относительно: 1) Решение о проведении SRT до или на Неделе 32 и 2) Соответствие пациента критериям проведения SRT согласно руководящему положению на Неделе 32 (но при этом субъект отказывается от SRT).
Оценить влияние мавакамтена на симптомы субъекта.	Изменение от исходного уровня до Недели 16 в группе мавакамтена по сравнению с группой плацебо относительно: Функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией, версия

	из 23 пунктов (KCCQ-23).
Оценить влияние мавакамтена на кардиальные биомаркеры	Изменение от исходного уровня до Недели 16 в группе мавакамтена по сравнению с группой плацебо в показателях N-концевого натрийуретического пептида pro b-типа (NT-proBNP) и кардиального тропонина.
Оценить влияние мавакамтена на гемодинамический параметр	Изменение от исходного уровня до Недели 16 в группе мавакамтена по сравнению с группой плацебо в градиенте выводного тракта левого желудочка (ВТЛЖ).
Поиск	
Оценить способность мавакамтена снижать потребность в SRT у субъектов, которые были рандомизированы для получения плацебо в течение первых 16 недель исследования.	Критерий оценки будет представлять собой совокупность результатов на Неделе 32 по сравнению с Неделями 16 для субъектов в группе «плацебо с переходом на активный препарат» относительно: 1) Решение о проведении SRT до или на Неделе 32 и 2) Соответствие пациента критериям проведения SRT согласно руководящему положению на Неделе 32, но при этом субъект отказывается от SRT.
Оценить способность мавакамтена уменьшать интенсивность симптомов и гемодинамический градиент.	Анализ функционального класса NYHA, KCCQ-23 и градиента ВТЛЖ будет выполняться для оценки: Изменение от исходного уровня до Недели 16 по сравнению с изменением от исходного уровня до недели 32 в группе мавакамтена; Изменение от исходного уровня до Недели 32 в группе мавакамтена по сравнению с группой «плацебо с переходом на активный препарат».
Оценить способность мавакамтена снижать гемодинамические параметры и кардиальные биомаркеры, а также повышать уровень активности и качество жизни субъектов.	Анализ фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), давления наполнения левого желудочка (LV), размера левого предсердия, кардиальных биомаркеров, акселерометрии и 5-уровневого опросника EuroQol с 5 параметрами будет выполняться для оценки: Изменение от исходного уровня до Недели 16 в группе мавакамтена по сравнению с группой плацебо; Изменение от исходного уровня до Недели 16 по сравнению с изменением от исходного уровня до Недели 32 в группе мавакамтена; Изменение от исходного уровня до Недели 32 в группе мавакамтена по сравнению с группой «плацебо с переходом на активный препарат».
Влияние мавакамтена на тип и дозу кардиологических препаратов.	Изменение от исходного уровня до Недели 16, от Недели 16 недели до Недели 32 и от Недели 32 недели до Недели 128 приема стандартных кардиологических препаратов для лечения HCM.
Безопасность	

<p>Оценить безопасность мавакамтена на протяжении всего исследования.</p>	<p>Частота ФВЛЖ < 50 % после титрования дозы, определяемая с помощью трансторакальной эхокардиографии (ТТЕ)</p> <p>Частота и тяжесть нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения (TEAE), серьезных нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения (SAE), и лабораторных отклонений (включая тенденции NT-proBNP);</p> <p>Частота SAE у субъектов, принимавших мавакамтен, по сравнению с субъектами, принимавшими плацебо, и с теми, кто подвергался SRT;</p> <p>Частота серьезных нежелательных кардиологических явлений (MACE; смерть, инсульт, острый инфаркт миокарда);</p> <p>Частота госпитализаций (из-за сердечно-сосудистых [CV] и не сердечно-сосудистых явлений);</p> <p>Частота случаев сердечной недостаточности (HF) (включая госпитализации и обращения в отделение неотложной помощи/амбулаторные посещения по поводу HF и усиление терапии HF);</p> <p>Частота фибрилляции/трепетания предсердий (новые случаи от скрининга и рецидивирующие);</p> <p>Частота применения имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ICD) и реанимационных мероприятий по поводу остановки сердца</p> <p>Частота желудочковых тахикардий (включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и torsade de pointe);</p> <p>Частота нежелательных явлений, представляющих особый интерес (AESI; симптоматическая передозировка, беременность, ФВЛЖ ≤ 30%).</p>
<p>Фармакокинетика</p>	
<p>Оценка концентрации мавакамтена в плазме</p>	<p>Обобщение данных о концентрации мавакамтена в плазме из образцов, собранных в ходе лечения</p>

Общий дизайн:

[459] Это рандомизированное, двойное заслепленное, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование фазы 3 с участием мужчин и женщин ≥ 18 лет с оНСМ, которые соответствуют критериям руководящих положений ACCF/AHA и/или ESC для проведения SRT (например, градиент ВТЛЖ ≥ 50 мм рт.ст. и Класс III-IV по NYHA) и были направлены на инвазивную процедуру. После завершения скрининговых оценок подходящие субъекты будут рандомизированы 1: 1 в группы лечения мавакамтеном или плацебо. Рандомизация будет стратифицирована по типу рекомендуемой процедуры SRT (миэктомия или спиртовая септальная абляция [ASA]) и функциональному классу NYHA.

[460] Продолжительность исследования составит до 138 недель, включая 2-недельный период скрининга (Неделя -2), 128 недель лечения и 8-недельный визит последующего наблюдения после лечения (Неделя 136).

[461] Будет 3 периода введения дозы, как описано ниже:

- Плацебо-контролируемый период введения дозы (со Дня 1 по Неделю 16): Субъекты будут получать мавакамтен двойным заслепленным методом или плацебо один раз в день в течение 16 недель.
- Контролируемый по активному препарату период введения дозы (от Недели 16 до Недели 32): все субъекты будут получать мавакамтен один раз в день в течение 16 недель. Доза будет заслепленной.
- Долгосрочный дополнительный (LTE) период дозирования (от Недели 32 до Недели 128): все субъекты будут получать мавакамтен один раз в день в течение 96 недель. Доза останется заслепленной, если только спонсор не решит снять заслепление после завершения первичного анализа.

[462] **Процедуры и лечение в исследовании:**

- Визиты в исследовании будут осуществляться во время скрининга, в День 1, каждые 4 недели до Недели 32, затем каждые 12 недель до Недели 128 (ЕОТ) и на Неделе 136 (окончание исследования). Визиты должны осуществляться в исследовательский центр в День 1 и на Неделях 8, 16, 24 и 32, а затем каждые 12 недель до Недели 128 и Недели 136. В некоторых исследовательских центрах визиты в исследовании могут проводиться на дому у субъекта квалифицированным специалистом по домашнему медицинскому обслуживанию, с которым спонсор заключил контракт, на Неделях 4, 12, 20 и 28. Субъекты, которые досрочно прекращают прием исследуемого препарата в любое время (за исключением SRT), осуществят визит прекращения лечения в течение 14 дней после прекращения приема исследуемого препарата и будут наблюдаться каждые 24 недели после этого до Недели 128.
- В первый день подходящие субъекты будут рандомизированы двойным заслепленным методом с помощью интерактивной системы (IXRS) в группы для получения мавакамтена или плацебо. Рандомизация будет стратифицирована по типу рекомендуемой процедуры SRT (миэктомия или ASA) и функциональному классу NYHA. Субъекты начнут принимать мавакамтен 5 мг или соответствующее плацебо один раз в день перорально в течение 16 недель с последующими оценками для коррекции дозы.
- На Неделях 16, 32, 80 и 128 субъекты будут повторно оцениваться на соответствие критериям SRT. Исследователь подтвердит, что субъект продолжает получать максимальную медикаментозную терапию, определит класс NYHA и введет информацию в электронную индивидуальную регистрационную карту (eCRF). Следует приложить все усилия, чтобы один и тот же исследователь, который оценивает NYHA на скрининге, также оценивал NYHA на Неделях 16, 32, 80 и 128. Независимо и заслепленно для исследователя будет выполнена ТТЕ для оценки градиентов ВТЛЖ в покое, при провокации и после нагрузки. На Неделях 16 и 32 в основной лаборатории эхокардиографии будет оцениваться ТТЕ, и основная лаборатория сообщит в исследовательский центр категориальный результат градиента ВТЛЖ (< 50 мм рт. ст. или ≥ 50 мм рт. ст.). На Неделях 80 и 128, показатели ВТЛЖ < 50 мм рт. ст. или ≥ 50 мм рт. ст. будут определяться с помощью эхокардиографии, выполненной и оцененной в исследовательском центре. Исследователь не будет знать результат градиента ВТЛЖ до тех пор, пока результаты NYHA не будут введены в eCRF. Результаты медикаментозной терапии, функциональный класс по NYHA и ВТЛЖ будут рассмотрены исследователем, который определит, соответствует ли субъект критериям приемлемости ACCF/АНА и/или ESC для проведения SRT (да или нет). Исследователь обсудит эти рекомендации с субъектом. Если рекомендации состоят в проведении SRT, субъект может запланировать SRT в рекомендованном центре HCM после рекомендуемого периода вымывания исследуемого препарата ≥ 6 недель, или субъект может отказаться от рекомендаций и продолжить прием исследуемого

препарата.

- После оценки на Неделе 16 субъекты в группе лечения мавакамтенем, решившие продолжить лечение (т. е. не принявшие решение о проведении SRT), будут продолжать принимать мавакамтен один раз в день в дозе, которую они получали на Неделе 16, в течение дополнительных 16 недель; субъекты в группе плацебо, решившие продолжить лечение (т. е. не принявшие решение о проведении SRT), начнут принимать мавакамтен 5 мг один раз в день в течение 16 недель с последующей оценкой коррекции дозы (группа «плацебо с переходом на активный препарат»). В течение контролируемого по активному препарату периода дозирования доза мавакамтена остается заслепленной.
- После оценки на Неделе 32 все субъекты (группа мавакамтена и группа «плацебо с переходом на активный препарат»), решившие продолжить лечение (т. е. не принявшие решение о проведении SRT), будут продолжать ежедневный прием мавакамтена в дозе, которую они получали на Неделе 32 в течение дополнительных 96 недель до Недели 128 (EOT). В течение периода дозирования LTE доза мавакамтена останется заслепленной, если только спонсор не решит снять заслепление после завершения первичного анализа. Субъекты будут повторно оцениваться на соответствие критериям SRT на Неделях 80 и 128.
- Во время исследования доза может быть титрована на основе показателей ФВЛЖ и ВТЛЖ, полученных с помощью ТТЕ, считанной в основной лаборатории эхокардиографии, и в соответствии с руководящими положениями по титрованию дозы. На протяжении всего исследования все коррекции дозы будут производиться заслепленно с помощью IXRS.
- В течение периода плацебо-контролируемого дозирования (со Дня 1 по Неделю 16) все субъекты будут оцениваться на предмет возможного снижения дозы путем титрования на Неделе 4 и повышения дозы путем титрования на Неделях 8 и 12. Несмотря на то, что субъекты в группе плацебо будут оцениваться на предмет возможности титрования дозы, они продолжают получать плацебо.
- В течение контролируемого по активному препарату периода введения дозы (Недели 16 - 32) субъекты в группе «плацебо с переходом на активный препарат», которые начинают прием мавакамтена на Неделе 16, будут оцениваться на предмет возможного снижения дозы путем титрования на Неделе 20 и повышения дозы путем титрования на Неделях 24 и 28.
- В течение периода дозирования LTE (с Недели 32 по Неделю 128) доза мавакамтена может быть повышена путем титрования при любом запланированном визите после Недели 32, если оцененный в исследовательском центре градиент ВТЛЖ с пробой Вальсальвы составляет ≥ 30 мм рт. ст., а ФВЛЖ составляет $\geq 50\%$. Все увеличения дозы во время периода дозирования LTE должны быть одобрены медицинским монитором, прежде чем они будут реализованы. Субъекты, у которых доза мавакамтена была увеличена в течение периода LTE, осуществляют незапланированный визит в исследовании через 4 недели после увеличения дозы, а затем возобновят обычный график визитов в исследовании.
- Доза может быть снижена титрованием в целях безопасности в любое время. Безопасность будет контролироваться на протяжении всего исследования.
- В Таблице 6.0 представлены руководящие положения по титрованию дозы для исследования

Таблица 6.0 Руководящие положения по титрованию дозы

	ФВЛЖ $\geq 50\%$	
	Группа Мавакамтена со Дня 1 по Неделю 16	Группа «плацебо с переходом на активный препарат»

	от Недели 16 до Недели 32					
	Неделя исследования			Неделя исследования		
	4	8	12	20	24	28
ВТЛЖ, Вальсальва ≥ 30 мм рт.ст	Продолжение приема по 5 мг	Увеличение дозы (от 2,5 мг до 5 мг или от 5 мг до 10 мг)	Увеличение дозы (от 2,5 до 5 мг, от 5 до 10 мг или от 10 до 15 мг)	Продолжение приема по 5 мг	Увеличение дозы (от 2,5 мг до 5 мг или от 5 мг до 10 мг)	Увеличение дозы (от 2,5 до 5 мг, от 5 до 10 мг или от 10 до 15 мг)
Вальсальва ВТЛЖ < 30 мм рт.ст	Уменьшение дозы (с 5 мг до 2,5 мг)	Доза остаётся неизменной	Доза остаётся неизменной	Уменьшение дозы (с 5 мг до 2,5 мг)	Доза остаётся неизменной	Доза остаётся неизменной
ВТЛЖ – не применимо	<p>ФВЛЖ < 50%</p> <p>Если в какой-либо момент времени ФВЛЖ < 50%, следует прекратить прием мавакамтена за 2–4 недели до визита последующего наблюдения. Если при последующем наблюдении ФВЛЖ $\geq 50\%$, то следует возобновить на 1 шаг снижение дозы (с 15 мг до 10 мг, с 10 мг до 5 мг или с 5 мг до 2,5 мг, с 2,5 мг до повторной дозы 2,5 мг)</p> <p>Если ФВЛЖ снова упадет до < 50%, прием мавакамтена будет окончательно прекращен</p> <p>Если в какой-либо момент ФВЛЖ $\leq 30\%$, прием мавакамтена следует прекратить на постоянной основе.</p>					

Смеха исследования:

[463] Схема исследования приведена на Фигуре 15.

Примечания к схеме исследования:

[464]

- a В течение периода плацебо-контролируемого дозирования (со Дня 1 по Неделю 16) все субъекты будут оцениваться на предмет возможного снижения дозы путем титрования на Неделе 4 и повышения дозы путем титрования на Неделях 8 и 12 путем независимой оценки ТТЕ в основной лаборатории эхокардиографии и в соответствии с руководящими положениями по титрованию дозы. Доза может быть снижена титрованием в целях безопасности в любое время.
- b Субъекты в группе «плацебо с переходом на активный препарат», которые начинают принимать мавакамтен на Неделе 16, будут оцениваться на предмет возможности снижения дозы путем титрования на Неделе 20 и повышения дозы путем титрования на Неделях 24 и 28. Доза может быть снижена титрованием в целях безопасности в любое время.
- c В течение долгосрочного дополнительного (LTE) периода дозирования (от Недели 32 до Недели 128) доза мавакамтена может быть повышена путем титрования при любом запланированном визите после Недели 32, если градиент ВТЛЖ при пробе Вальсальвы, оцененный в исследовательском центре, составляет ≥ 30 мм рт. ст., а ФВЛЖ составляет $\geq 50\%$. Все увеличения дозы во время периода дозирования LTE должны быть одобрены медицинским монитором MyoKardia, прежде чем они будут реализованы. Субъекты, у которых доза мавакамтена была увеличена в течение периода LTE, осуществляют незапланированный визит в исследовании через 4 недели после увеличения дозы, а затем возобновят обычный график визитов в исследовании. Доза может быть снижена титрованием в целях безопасности в любое время.

d В любое время в ходе исследования субъекты могут отказаться от исследуемого препарата и приступить к проведению SRT в аккредитованном центре HCM после рекомендуемого периода вымывания исследуемого препарата ≥ 6 недель. Субъекты, прекратившие прием исследуемого препарата для проведения SRT, пройдут оценку EOT в течение 14 дней, и им будет назначен телефонный звонок последующего наблюдения в исследовательский центр для оценки нежелательных явлений через 8 недель после прекращения лечения (или до SRT, в зависимости от того, что наступит раньше). Субъекты будут наблюдаться каждые 24 недели с даты SRT до Недели 128.

Схема введения исследуемого препарата:

[465] В День 1 субъекты начнут заслепленное введение мавакамтена или соответствующего плацебо один раз в день в течение 16 недель (плацебо-контролируемый период). После оценки в исследовании на Неделе 16 субъекты в группе мавакамтена продолжают прием мавакамтена, а субъекты в группе плацебо начнут принимать мавакамтен один раз в день с Недели 16 по 32 (контролируемый по активному препарату период). В течение контролируемого по активному препарату периода доза мавакамтена будет заслепленной. Начиная с Недели 16 и на протяжении оставшейся части исследования группа плацебо будет называться группой «плацебо с переходом на активный препарат». После оценок на Неделе 32 все субъекты будут продолжать один раз в день мавакамтен до Недели 128 (период LTE). В течение периода LTE доза мавакамтена останется заслепленной, если только спонсор не решит снять заслепление после завершения первичного анализа.

Критерии оценки:

[466] **Эффективность:** Первичный критерий оценки будет представлять собой совокупность 1) числа субъектов, решивших приступить к проведению SRT до или на Неделе 16, и 2) числа субъектов, которые соответствуют критериям руководящих положений для проведения SRT на Неделе 16, но отказываются от SRT в группе мавакамтена по сравнению с группой плацебо.

[467] **Безопасность:** Оценки безопасности включают мониторинг АЕ и сопутствующего приема лекарственных средств, лабораторные оценки безопасности, физикальные осмотры, измерения основных показателей жизнедеятельности, TTE, мониторинг сердечной деятельности/активности и ЭКГ.

Оценка SRT:

[468] На скрининге исследователь подтвердит функциональный класс субъекта по NYHA и соответствие критериям руководящих положений для проведения SRT на основании рекомендаций ACCF/AHA и/или ESC. В любое время в ходе исследования субъекты могут отказаться от исследуемого препарата и приступить к проведению SRT в аккредитованном центре HCM после рекомендуемого периода вымывания исследуемого препарата ≥ 6 недель. Субъекты, прекратившие прием исследуемого препарата для проведения SRT, пройдут оценку по окончании лечения (EOT) в течение 14 дней, и им будет назначен телефонный звонок в исследовательский центр для оценки нежелательных явлений (АЕ) через 8 недель после прекращения лечения (или до SRT, в зависимости от того, что наступит раньше). Субъекты будут наблюдаться каждые 24 недели с даты SRT до Недели 128.

[469] На Неделях 16, 32, 80 и 128 субъекты будут повторно оцениваться на соответствие критериям SRT с учетом максимальной медикаментозной терапии, функционального класса по NYHA и TTE. Следует приложить все усилия, чтобы один и тот же исследователь, который оценивает NYHA на скрининге, также оценивал NYHA на Неделях 16, 32, 80 и 128. На Неделях 16 и 32 основная лаборатория эхокардиографии предоставит в исследовательский центр показатели ВТЛЖ < 50 мм рт. ст. или ≥ 50 мм рт. ст. после того, как исследователь сделает заключение относительно класса по NYHA. Исследователь даст рекомендацию на основе руководящего положения относительно наличия показаний к SRT (да или нет). В течение 48 часов

субъекты должны будут решить, соглашаются ли они на проведение SRT или будут продолжать исследуемое лечение. На Неделях 80 и 128, показатели ВТЛЖ < 50 мм рт. ст. или ≥ 50 мм рт. ст. будут определяться с помощью эхокардиографии, выполненной и оцененной в исследовательском центре.

[470] Промежуточный анализ будет проведен после того, как 50 субъектов завершат визит в исследовании на Неделе 16 для оценки результатов эффективности.

[471] **Критерии включения:**

- (A) Способность понимать и соблюдать процедуры исследования, понимать риски, связанные с исследованием, и предоставить письменное информированное согласие в соответствии с федеральными, местными и институциональными руководящими положениями до начала какой-либо процедуры, связанной с исследованием.
- (B) Возраст по меньшей мере 18 лет на скрининге.
- (C) Масса тела > 45 кг на скрининге.
- (D) Надлежащие акустические окна для обеспечения точной ТТЕ (см. руководство по эксплуатации от центральной лаборатории эхокардиографии).
- (E) Диагноз оНСМ (максимальная толщина перегородки ≥ 15 мм или ≥ 13 мм с семейным анамнезом НСМ) соответствует существующим руководящим положениям ACCF/AHA 2011 и/или ESC 2014 и соответствует их рекомендациям относительно инвазивных методов лечения следующим образом:
 - a. Клинические критерии: несмотря на максимально переносимую медикаментозную терапию, сильная одышка или боль в груди (класс III или IV по NYHA) или класс II с симптомами при физической нагрузке, такими как обмороки, вызванные физической нагрузкой, или предобморочные состояния,
 - b. Гемодинамические критерии: динамический градиент ВТЛЖ в покое или при провокации (например, проба Вальсальвы или физическая нагрузка) ≥ 50 мм рт. ст., ассоциированный с гипертрофией перегородки (по данным основной лаборатории эхокардиографии), и
 - c. Анатомические критерии: целевая толщина передней перегородки, достаточная для безопасного и эффективного выполнения процедуры, по мнению специалиста.
- (F) В течение последних 12 месяцев пациенты направлялись или активно рассматривались в качестве кандидатов для процедуры SRT и готовы пройти процедуру SRT.
- (G) Субъекты, направленные или рассматриваемые в качестве кандидатов для ASA, должны иметь надлежащую анатомическую структуру коронарной артерии, чтобы специалист смог выполнить процедуру.
- (H) Документально подтвержденное насыщение кислородом в покое $\geq 90\%$ на скрининге.
- (I) Документально подтвержденная ФВЛЖ $\geq 60\%$ на скрининге в соответствии с данными основной лаборатории эхокардиографии.
- (J) Субъекты женского пола, не беременные и не кормящие грудью.

[472] **Критерии невключения:**

1. Пациент ранее участвовал в клиническом исследовании мавакамтена (могут участвовать индивидуумы, не прошедшие скрининг в предыдущем исследовании мавакамтена).
2. Повышенная чувствительность к любому из компонентов состава мавакамтена.
3. Пациент участвовал в клиническом исследовании, в котором получал какой-либо исследуемый препарат (или в настоящее время применяет исследуемое устройство) в течение 30 дней до скрининга или в течение по меньшей мере 5-кратного периода полувыведения (в зависимости от того, что дольше).

4. Наличие известного инфилтративного нарушения или нарушения накопления, вызывающего гипертрофию сердца, которая имитирует оНСМ, например, болезнь Фабри, амилоидоз или синдром Нунан с гипертрофией LV.
5. Запланированная инвазивная процедура в течение первых 32 недель исследования.
6. Папиллярная мышца или митральный клапан нуждаются в восстановлении или любой другой запланированной внутрисердечной процедуре (однако, если необходимость восстановления митрального клапана обнаруживается во время процедуры SRT, субъект будет продолжать наблюдаться в исследовании).
7. Для индивидуумов, принимающих бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов или дигопирамид, любая коррекция дозы этих препаратов < 14 дней до скрининга или ожидаемое изменение схемы в течение первых 16 недель исследования.
8. Наличие какого-либо заболевания, препятствующего проведению стресс-теста с физической нагрузкой в вертикальном положении.
9. Наличие пароксизмальной, перемежающейся фибрилляции предсердий на скрининге с наличием фибрилляции предсердий согласно оценке исследователем электрокардиограммы (ЭКГ) субъекта.
10. Персистирующая или постоянная фибрилляция предсердий и отсутствие антикоагулянтной терапии в течение ≥ 4 недель до скрининга и/или отсутствие надлежащего контроля частоты сердечных сокращений ≤ 6 месяцев до скрининга.
11. Пациенту ранее проводилась инвазивная терапия по уменьшению перегородки (хирургическая микэтомия или чрескожная ASA).
12. Запланированное размещение имплантируемого ICD или замена генератора импульсов в течение первых 32 недель исследования.
13. Интервал QT с коррекцией по Fridericia (QTcF) > 500 мс, если интервал QRS < 120 мс, или QTcF > 520 мс, если QRS ≥ 120 мс, если у субъекта имеется блокада левой ножки пучка Гиса.
14. Пациент имеет какое-либо острое или серьезное сопутствующее заболевание (например, серьезную инфекцию или гематологическую, почечную, метаболическую, желудочно-кишечную или эндокринную дисфункцию), которое, по мнению исследователя, может привести к преждевременному прекращению участия в исследовании или помешать измерению или интерпретации параметров эффективности и безопасности в исследовании
 1. Пациент имеет легочное заболевание, которое ограничивает переносимость физической нагрузки или системное артериальное насыщение кислородом,
 2. Анамнез злокачественного заболевания в течение 10 лет до скрининга:
 1. В исследование могут быть включены субъекты, успешно пролеченные по поводу неметастатической плоскоклеточной или базально-клеточной карциномы кожи или надлежащим образом пролеченные по поводу карциномы шейки матки *in situ* или карциномы протоков молочной железы *in situ*
 2. В исследование могут быть включены субъекты с другими злокачественными новообразованиями, у которых не было признаков рака в течение более 10 лет до скрининга
15. Анамнез или признаки любого другого клинически значимого нарушения, патологического состояния или заболевания, которые, по мнению исследователя могут представлять риск для безопасности субъекта или препятствовать оценке, проведению процедур или завершению исследования.
16. Лабораторные параметры безопасности (биохимия, гематология, коагулограмма и анализ мочи) выходят

за пределы нормы (в соответствии с референсным диапазоном центральной лаборатории) при скрининге, по оценкам центральной лаборатории; однако субъект с лабораторными параметрами безопасности, выходящими за пределы нормы, может быть включен, если соблюдены все следующие условия:

- a. Лабораторные параметры безопасности, выходящие за пределы нормы, расценены исследователем как клинически незначимые
- b. Если есть результат определения аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы, то значение должно быть < 3 x верхних пределов референсного диапазона лаборатории
- c. Расчетная скорость клубочковой фильтрации с поправкой на размер тела составляет ≥ 30 мл/мин/1,73 м².

17. Положительный серологический тест на скрининге на инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека; вирусом гепатита С; или вирусом гепатита В, за исключением положительного ответа на s-антитела к вирусу гепатита В, что является маркером иммунитета.
18. Предшествующее лечение кардиотоксическими агентами, такими как доксорубин или аналогичными препаратами
19. Невозможность выполнить требования исследования, включая количество необходимых визитов в центр проведения исследования.

[473] **График проведения оценок в исследовании**

Таблица 6.1 График проведения оценок в исследовании (от Скрининга до Недели 32)

Оценка ^{a,b}	Дни скрининга от -14 до -1	Плацибо-контролируемое дозирование со Дня 1 по Неделю 16					Дозирование, контролируемое по активному препарату от Недели 16 по Неделю 32			
		День	Недел я 4	Недел я 8	Недел я 12	Недел я 16	Недел я 20	Недел я 24	Недел я 28	Недел я 32
		1	(+7 дн)	(+7 дн)	(+7 дн)	(+7 дн)	(+7 дн)	(+7 дн)	(+7 дн)	(+7 дн)
Информированное согласие	X									
Медицинский, хирургический и НСМ анамнез	X									
Рандомизация		X								
Основные показатели жизнедеятельности ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Масса тела	X					X				X
Функциональный класс	X					X				X

по NYHA ^d										
АЕ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные препараты	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Физикальное обследование ^e	X			X		X		X		X
КССQ, EQ-5D-5L ^f	X					X				X
ТТЕ, в покое и с пробой Вальсальвы	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Посленагрузочная стресс-ТТЕ ^g	X					X				X
Однократная ЭКГ в 12 отведениях ^h	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Холтеровское мониторирование ⁱ	X				X				X	
Обеспечение проведения акселерометрии ⁱ	X				X				X	
загрузка ICD	X ^k					X				X
Взятие образца РК			X	X	X	X	X	X	X	X
Панель гепатит/HIV	X									
Необязательное генотипирование HCM ^l	X									

Необязательная фармакогенетика ^m	X									
Биохимия крови и коагулограмма	X			X		X		X		X
Гематология	X					X				X
Кардиальные биомаркеры ⁿ	X			X		X		X		X
Диагностические биомаркеры	X			X		X				X
Сывороточный тест на беременность или FSH ^o	X									
Анализ мочи	X					X				X
Тест на беременность по моче (β -hCG) ^p		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Выдача исследуемого препарата ^q		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Исследуемый препарат, один раз в день		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Коррекция дозы на основе TTE			X	X	X		X	X	X	
Оценка SRT ^r	X					X				X
Соблюдение схемы приема			X	X	X	X	X	X	X	X

исследуемог о препарата										
----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

АЕ = нежелательное явление; β -hCG = бета-хорионический гонадотропин человека; ЭКГ = электрокардиограмма; EQ-5D-5L = 5-уровневый опросник EuroQol с 5 параметрами; FSH = фолликулостимулирующий гормон; FU = последующее наблюдение; HCM= гипертрофическая кардиомиопатия; HIV= вирус иммунодефицита человека; ICD = имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; KCCQ-23 = Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией (версия из 23 пунктов); NYHA = Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; PK = фармакокинетика; SRT = терапия по уменьшению перегородки; TTE = трансторакальная эхокардиограмма

- ^a Начиная с Недели 4, каждый визит в исследовании имеет окно продолжительностью +7 дней. Независимо от того, в какой день в рамках окна осуществляется визит в исследовании, следующий визит должен соответствовать графику визитов, основанному на дате визита День 1. Визиты в исследовании могут длиться несколько дней.
- ^b В дни визитов в исследовании прием исследуемого препарата следует отложить до тех пор, пока не будут завершены оценки исследования и персонал исследовательского центра не проинструктирует субъекта принимать его суточную дозу.
- ^c Основные показатели жизнедеятельности, включая температуру, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧД) и кровяное давление (КД), будут измеряться на скрининге и на визитах День 1, Неделя 16 и Неделя 32. При всех других визитах основные показатели жизнедеятельности будут включать только ЧСС, ЧД и КД.
- ^d Следует приложить все усилия, чтобы функциональный класс по NYHA на скрининге и на Неделях 16 и 32 оценивал один и тот же исследователь.
- ^e На скрининге будет проведен полный физикальный осмотр, включая неврологическое обследование (грубая моторика и глубокие сухожильные рефлексy), рост и вес, а также будут оцениваться следующие показатели: общий вид, кожа, голова и шея, рот, лимфатические узлы, щитовидная железа, живот, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая, нервная и дыхательная система. В ходе всех других визитов в исследовательском центре будет проводиться сокращенный кардиопульмональный физикальный осмотр.
- ^f В ходе визитов в исследовании, во время которых осуществляются оценки KCCQ-23 и EQ-5D-5L, они должны быть завершены до любой другой процедуры.
- ^g Субъекты должны воздерживаться от еды в течение ≥ 4 часов до посленагрузочной стресс-ТТЕ на скрининге, Неделе 16 и Неделе 32.
- ^h Перед введением дозы и после 10 минут отдыха на скрининге и в ходе всех визитов в рамках исследования с Недели 4 по Неделю 32 будет выполняться однократная ЭКГ в 12 отведениях. Каждый раз по завершению записи ЭКГ, будет получена 10-секундная ЭКГ на бумаге, которая будет сохраняться в исходной документации субъекта.
- ⁱ Устройство для холтеровского мониторинга будут устанавливать на скрининге, визитах Неделя 12 и Неделя 28 и извлекать на визитах День 1, Неделя 16 и Неделя 32 соответственно. Если у субъекта есть нежелательная реакция на адгезив, применяемый при холтеровском мониторинге, требование относительно мониторинга может быть отменено.
- ^j Наручный акселерометр будут устанавливать на скрининге, визитах Неделя 12 и Неделя 28 и извлекать на визитах День 1, Неделя 16 и Неделя 32 соответственно.

- ^k Загрузка ICD может быть выполнена во время скрининга или перед введением дозы в День 1.
- ^l Для генотипирования HCM требуется отдельная необязательная форма согласия. Если субъект уже был генотипирован относительно HCM, он может дать согласие предоставить свои результаты, которые будут отражены в электронной индивидуальной регистрационной карте.
- ^m Для взятия образца крови для возможного фармакогенетического анализа требуется отдельная необязательная форма согласия.
- ⁿ Образцы крови на NT-proBNP и кардиальный тропонин будут собирать до посленагрузочной стресс-ТТЕ на скрининге, Неделе 16-й и Неделе 32.
- ^o Тест на FSH на скрининге предусмотрено для женщин в постменопаузе для подтверждения постменопаузального статуса.
- ^p На предмет беременности будут оцениваться только женщины детородного возраста. При положительном результате в любое время следует провести сывороточный тест на беременность.
- ^q Выдача исследуемого препарата может происходить в течение 7 дней после оценки ТТЕ для титрования дозы.
- ^r Оценка на предмет наличия показаний к SRT может включать кардиопульмональный тест с физической нагрузкой (СПЕТ), но при этом если СПЕТ применяют в качестве стандартного метода оценки на предмет наличия показаний к SRT в исследовательском центре, то это не требуется.

Таблица 6.2 График проведения оценок в исследовании (от Недели 44 до Недели 136)

Оценка ^{a,b}	Дозирование LTE (от Недели 32 до Недели 128)								Неделя 136/EO S (+7 дн) ^e	UV ^e
	Недел я 44 (+7 дн)	Недел я 56 (+7 дн)	Недел я 68 (+7 дн)	Недел я 80 (+7 дн)	Недел я 92 (+7 дн)	Недел я 104 (+7 дн)	Недел я 116 (+7 дн)	Неделя 128/ЕОТ ^{c,d} (+7 дн)		
	Основные показатели жизнедеятельности ^f	X	X	X	X	X	X	X		
Масса тела		X		X		X		X	X	X
Функциональный класс по NYHA ^g		X		X		X		X	X	X
АЕ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные препараты	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Физикальное обследование ^h	X		X		X		X	X	X	X
КССQ, EQ-5D-5L ⁱ		X		X		X		X	X	
ТТЕ, в покое и с	X	X		X		X		X	X	X

пробой Вальсальвы										
Посленагрузочная я стресс-ТТЕ ^j				X				X		
Однократная ЭКГ в 12 отведениях ^k	X	X		X		X		X	X	X
загрузка ICD		X		X		X		X		X
Взятие образца РК	X	X		X		X		X	X	X
Биохимия крови и коагулограмма	X	X		X		X		X	X	X
Гематология		X		X		X		X	X	X
Кардиальные биомаркеры	X	X		X		X		X	X	X
Диагностические биомаркеры		X		X		X		X		
Анализ мочи		X		X		X		X		X
Тест на беременность по моче (β -hCG) ^l	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Выдача исследуемого препарата	X	X	X	X	X	X	X			X ^m
Исследуемый препарат, один раз в день		X	X	X	X	X	X	X		
Коррекция дозы на основе ТТЕ, проанализирован ной в исследовательско м центре ⁿ	X	X	X	X	X	X	X			
Оценка SRT ^o				X				X		
Соблюдение схемы приема исследуемого препарата	X	X	X	X	X	X	X	X		X

AE= нежелательное явление; β -hCG = бета-хорионический гонадотропин человека; дн = день; ЭКГ = электрокардиограмма; EOS = окончание исследования обучения; EOT = окончание лечения; ICD = имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; NYHA = Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; РК = фармакокинетика; ТТЕ = трансторакальная эхокардиограмма; UV = незапланированный

ВИЗИТ

- ^a Начиная с Недели 4, каждый визит в исследовании имеет окно продолжительностью +7 дней. Независимо от того, в какой день в рамках окна осуществляется визит в исследовании, следующий визит должен соответствовать графику визитов, основанному на дате визита День 1. Визиты в исследовании могут длиться несколько дней.
- ^b В дни визитов в исследовании прием исследуемого препарата следует отложить до тех пор, пока не будут завершены оценки исследования и персонал исследовательского центра не проинструктирует субъекта принимать его суточную дозу.
- ^c Субъекты, которые на постоянной основе прекращают прием исследуемого препарата до Недели 128 и не желают продолжать участие в исследовании для оценки сопутствующих препаратов и клинических параметров, будут подвергаться оценке ЕОТ в течение 14 дней после прекращения приема исследуемого препарата и оценке EOS через 8 недель.
- ^d Если субъект преждевременно прекращает участие в исследовании (например, отзыв согласия), следует связаться с медицинским монитором и провести оценку ЕОТ.
- ^e Внеплановые визиты могут проводиться для оценки АЕ, появления новых или ухудшения существующих симптомов, физикального осмотра, основных показателей жизнедеятельности, лабораторных анализов, ЭКГ и ТТЕ, а также после прекращения приема исследуемого препарата перед процедурой SRT. Вся информация, собранная во время незапланированных визитов, будет записана в eCRF и включена в клиническую базу данных.
- ^f Будут оцениваться кровяное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания.
- ^g Следует приложить все усилия, чтобы один и тот же исследователь, который оценивал функциональный класс по NYHA на скрининге, на Неделе 16 и на Неделе 32, также оценивал функциональный класс по NYHA на Неделе 80 и на Неделе 128.
- ^h Будет проведен сокращенный кардиопульмональный физикальный осмотр.
- ⁱ В ходе визитов в исследовании, во время которых осуществляются оценки KCCQ-23 и EQ-5D-5L, они должны быть завершены до любой другой процедуры.
- ^j Субъекты должны воздерживаться от еды в течение ≥ 4 часов до посленагрузочной стресс-ТТЕ.
- ^k Перед введением дозы и после 10 минут отдыха с Недели 44 по Неделю 56, на Неделях 80, 104, 128 и 136, а также на внеплановых визитах, если это применимо, будет выполняться однократная ЭКГ в 12 отведениях. Каждый раз по завершению записи ЭКГ, будет получена 10-секундная ЭКГ на бумаге, которая будет сохраняться в исходной документации субъекта.
- ^l На предмет беременности будут оцениваться только женщины детородного возраста. При положительном результате в любое время следует провести сывороточный тест на беременность.
- ^m Исследуемый препарат может быть выдан, если незапланированный визит связан с последующим наблюдением после временной отмены, и исследуемый препарат вводится повторно.
- ⁿ Доза мавакамтена может быть повышена путем титрования при любом запланированном визите после Недели 32, если оцененный в исследовательском центре градиент ВТЛЖ с пробой Вальсальвы составляет ≥ 30 мм рт. ст., а ФВЛЖ составляет $\geq 50\%$. Все увеличения дозы во время периода дозирования LTE должны быть одобрены медицинским монитором MyoKardia, прежде чем они будут реализованы. Субъекты, у которых доза мавакамтена была увеличена в течение периода LTE, осуществляют незапланированный визит в исследовании через 4 недели после увеличения дозы, а затем возобновят обычный график визитов в исследовании.

- ° Оценка на предмет наличия показаний к SRT может включать кардиопульмональный тест с физической нагрузкой (СПЕТ), но при этом если СПЕТ применяют в качестве стандартного метода оценки на предмет наличия показаний к SRT в исследовательском центре, то это не требуется.

Таблица 6.3 График проведения оценок после терапии по уменьшению перегородки

Оценки ^а	Недели после SRT			
	24 (± 7 дней)	48 (± 7 дней)	72 (± 7 дней)	96 (± 7 дней)
Послеоперационное наблюдение ^б	X			
Основные показатели жизнедеятельности ^с	X	X	X	X
АЕ	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные препараты	X	X	X	X
Физикальное обследование ^д	X	X	X	X
ТТЕ, в покое и с пробой Вальсальвы	X	X	X	X
Функциональный класс по NYHA	X	X	X	X
KCCQ-23 ^е	X	X	X	X
EQ-5D-5L ^е	X	X	X	X

АЕ = нежелательное явление; EQ-5D-5L = 5-уровневый опросник EuroQol с 5 параметрами; KCCQ-23 = Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией (версия из 23 пунктов); NYHA = Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; SRT = терапия по уменьшению перегородки; ТТЕ = трансторакальная эхокардиограмма

- ^а Субъекты, прекратившие прием исследуемого препарата для проведения SRT, пройдут оценку по окончании лечения в течение 14 дней, и им будет назначен телефонный звонок в исследовательский центр для оценки нежелательных явлений через 8 недель после прекращения лечения (или до SRT, в зависимости от того, что наступит раньше). Субъекты будут наблюдаться каждые 24 недели с даты SRT до Недели 128.
- ^б При первом визите последующего наблюдения после SRT необходимо собрать следующую информацию: дата SRT, тип процедуры (миэктомия или спиртовая септальная абляция), даты госпитализации, любые осложнения, потребность в кардиостимуляторе, перипроцедурные нежелательные явления
- ^с Будут оцениваться кровяное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания.
- ^д Будет проведен сокращенный кардиопульмональный физикальный осмотр.
- ^е Оценки KCCQ-23 и EQ-5D-5L должны быть завершены до любой другой процедуры.

Таблица 6.4 График проведения оценок после прекращения приема исследуемого препарата

Оценки ^а	Недели после прекращения приема исследуемого препарата			
	24 (± 7 дней)	48 (± 7 дней)	72 (± 7 дней)	96 (± 7 дней)
АЕ	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные препараты	X	X	X	X
Основные показатели жизнедеятельности ^б	X	X	X	X
Физикальное обследование ^с	X	X	X	X
Однократная ЭКГ в 12 отведениях	X	X	X	X
загрузка ICD				
ТТЕ, в покое и с пробой Вальсальвы	X	X	X	X
Функциональный класс по NYHA	X	X	X	X

KCCQ-23 ^d	X	X	X	X
EQ-5D-5L ^d	X	X	X	X
Оценка SRT ^e	X	X	X	X

AE = нежелательное явление; ЭКГ = электрокардиограмма; EQ-5D-5L = 5-уровневый опросник EuroQoI с 5 параметрами; ICD = имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор; KCCQ-23 = Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией (версия из 23 пунктов); NYHA = Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; SRT = терапия по уменьшению перегородки; TTE = трансторакальная эхокардиограмма

- ^a Субъекты, окончательно прекратившие лечение до Недели 128, будут подвергаться оценке в конце лечения в течение 14 дней после прекращения приема исследуемого препарата и будут наблюдаться каждые 24 недели после этого до Недели 128.
- ^b Будут оцениваться кровяное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания.
- ^c Будет проведен сокращенный кардиопульмональный физикальный осмотр.
- ^d Оценки KCCQ-23 и EQ-5D-5L должны быть завершены до любой другой процедуры.
- ^e Оценка SRT после прекращения приема исследуемого препарата должна основываться на функциональном классе по NYHA, максимальной медикаментозной терапии, и данных TTE в покое и после пробы Вальсальвы. Посленагрузочная TTE не требуется.

Пример 7. ИССЛЕДОВАНИЕ EXPLORER-HCM: Двойное заслепленное, рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое, международное исследование фазы 3, с параллельными группами для оценки безопасности, переносимости и эффективности мавакамтена по сравнению с плацебо (1:1) у участников с симптоматической оHCM.

[474] Было проведено двойное заслепленное, рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое, международное исследование фазы 3 с параллельными группами для оценки безопасности, переносимости и эффективности мавакамтена по сравнению с плацебо (1:1) у участников с симптоматической оHCM. В исследование был включен 251 участник (123 субъекта принимали мавакамтен, 128 субъектов принимали плацебо). Подгруппа участников согласилась участвовать в подисследовании CMR в выбранных исследовательских центрах. Рандомизация была стратифицирована в соответствии с функциональной классификацией NYHA (II или III), существующим лечением β-блокатором (да или нет), планируемым типом эргометра, используемым в ходе исследования (беговая дорожка или велотренажер), и согласием на подисследование CMR (да или нет).

Цели клинического исследования:

[475] Цели исследования были следующими

Первичная цель	<ul style="list-style-type: none"> Сравнить влияние 30-недельного курса мавакамтена с плацебо на клинический ответ, включающий переносимость физической нагрузки и клинические симптомы у участников с симптоматической обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (оHCM)
Вторичные цели	<ul style="list-style-type: none"> Сравнить влияние 30-недельного курса мавакамтена с плацебо на симптомы и обструкцию выводного тракта левого желудочка (ВТЛЖ), определяемую с помощью доплерэхокардиографии Сравнить влияние 30-недельного курса мавакамтена с плацебо на переносимость физических нагрузок, клинические симптомы и исходы,

	<p>о которых сообщает пациент</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оценить безопасность и переносимость мавакамтена • Оценить фармакокинетические (ПК) характеристики мавакамтена
Поисковые цели	<ul style="list-style-type: none"> • Оценить влияние 30-недельного курса мавакамтена на обструкцию ВТЛЖ; биомаркеры заболевания; симптомы, качество жизни, связанное со здоровьем, и трудовую активность, оцениваемые по результатам, о которых сообщают пациенты (PRO); профили сердечного ритма, оцениваемые с помощью непрерывного мониторинга сердечного ритма; функциональные возможности по данным акселерометрии; и риск внезапной сердечной смерти по оценке модели прогнозирования риска HCM
Цель подисследования с магнитно-резонансной томографией сердца	<ul style="list-style-type: none"> • Оценить влияние мавакамтена на массу и структуру сердца по данным магнитно-резонансной томографии сердца (CMR)

Дизайн клинического исследования:

[476] Исследование включало 3 периода, проводимых согласно следующему дизайну:

[477] **1) Период скрининга (со Дня -35 по День -1):** Для участников будут осуществлены различные общие, сердечно-легочные, лабораторные, симптоматические и PRO оценки в течение 1-2 дней, чтобы оценить их возможность участия в исследовании. Основные скрининговые тесты включают электрокардиограмму (ЭКГ); трансторакальную эхокардиографию (ТТЕ) в покое, с пробой Вальсальвы и после физической нагрузки; а также кардиопульмональный тест с физической нагрузкой (СПЕТ). Следующие скрининговые оценки могут быть повторены в течение 35-дневного скринингового окна: анализы крови, ЭКГ и/или ТТЕ. Разрешаются повторные оценки, если центральные основные лаборатории требуют повторной подачи данных из-за проблем с качеством и с целью лучшей оценки критериев включения/невключения. Участники, которые не прошли скрининг, могут быть включены в повторный скрининг на усмотрение исследователя, принимая во внимание причину (причины) неудачи на скрининге. Будет разрешена одна попытка повторного скрининга, при этом все процедуры необходимо повторить.

[478] **2) Двойной заслепленный период лечения (со Дня 1 [рандомизация] по Неделю 30/окончание лечения [ЕОТ]):** Период двойного заслепленного лечения будет включать двухэтапную схему титрования дозы, разработанную для достижения безопасной и эффективной дозировки для каждого участника на основе индивидуальных параметров ответа. Участники, отвечающие всем критериям приемлемости на скрининге, сначала будут рандомизированы с помощью интерактивной системы в соотношении 1:1 для получения лечения мавакамтеном в начальной дозе 5 мг или соответствующим плацебо один раз в день (1 р/д). Впоследствии оценки, включая ЭКГ, РК («сквозные» концентрации в плазме) и ТТЕ, будут выполняться при каждом из 7 визитов в рамках исследования, начиная с Недели 4, и будут интерпретироваться в основных лабораториях. На Неделе 8 и Неделе 14 доза может быть увеличена, уменьшена или оставаться неизменной в зависимости от результатов оценки на Неделе 6 и Неделе 12 соответственно и в первую очередь на основе измерений спровоцированного градиента выводного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) и ограничивается диапазоном целевых концентраций в плазме (ПК) и клинической переносимостью (ФВЛЖ). На Неделе 8 доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 10 мг (т. е. увеличение с 5 мг 1 р/д до 10 мг 1 р/д), а на Неделе 14 – до максимальной суточной дозы 15 мг (т. е. увеличение с 10 мг 1 р/д до 15 мг 1 р/д). Увеличение

дозы должно быть ступенчатым, и при этом не разрешается «перепрыгивать» через дозы (например, с 5 мг до 15 мг).

[479] На Неделе 30/ЕОТ участникам буде проведено СРЕТ и посленагрузочная ТТЕ. Для всех участников, на постоянной основе прекративших лечение до Неделе 30, следует как можно скорее осуществить визит раннего прекращения (ЕТ) с проведением СРЕТ и посленагрузочной ТТЕ. Участникам с ЕТ также будет предложено завершить все оставшиеся визиты и оценки в рамках исследования, включая визит на Неделе 30.

[480] **3) Период наблюдения после лечения (Неделя 30/с ЕОТ по Неделю 38/окончание исследования [EOS]):** Когда двойное заслепленное лечение закончится на Неделе 30, с участниками свяжутся по телефону на Неделе 34, и они возвратятся в исследовательский центр на Неделе 38 для визита EOS. На визите EOS указанные оценки будут повторены. Этот период последующего наблюдения после лечения применяется только к участникам, которые получают исследуемый препарат после Неделе 22. Дизайн исследования приведен на Фигуре 16.

Мониторинг безопасности:

[481] Мониторинг безопасности осуществляется следующим образом:

[482] Для обеспечения безопасности в течение всего периода двойного заслепленного лечения визиты в клинику будут осуществляться каждые 2–4 недели, начиная с Неделе 4, для первоначальной оценки клинической переносимости и безопасности. Визиты в клинику будут включать, помимо прочего, клиническую оценку (симптомы, оценку PRO, оценку нежелательных явлений [AE]/серьезных нежелательных явлений [SAE]), ЭКГ, взятие образцов РК, ТТЕ и лабораторные оценки. Результаты ТТЕ, получаемые специалистами-сонографами исследовательского центра при каждом запланированном визите после рандомизации, должны оставаться заслепленными для исследователя и другого персонала исследовательского центра. Исключения могут составлять случаи, если фракция выброса левого желудочка (м) $\leq 30\%$ измеряется в исследовательском центре, тогда исследователь будет немедленно уведомлен, а прием исследуемого препарата будет окончательно прекращен, как описано в протоколе.

[483] Оценки на Неделях 4, 6, 8, 12, 18, 22 и 26 будут учитываться при принятии решения о снижении дозы или временном прекращении лечения, если это показано, на основе предварительно определенных критериев, подробно описанных в протоколе. Если в любой момент в течение периода двойного заслепленного лечения доза мавакамтена будет уменьшена по сравнению с предыдущей дозой, участник продолжит прием уменьшенной дозы до ЕОТ (Неделя 30), если не возникнут дополнительные проблемы, связанные с безопасностью или непереносимостью.

[484] У отобранных исследовательских центрах у участников будет возможность принять участие в подисследовании СМР. Будет включено около 80 участников (~ 40 на группу лечения). В дополнение к основному графику процедур участники будут проходить СМР в День 1 и Неделю 30 (или до 5 дней перед каждым визитом).

Исследуемое лечение:

[485] Участники получали мавакамтен в капсулах с немедленным высвобождением по 5 мг или соответствующее плацебо 1 р/д в течение первых 8 недель периода дозирования с «сквозными» образцами РК, взятыми на Неделе 4, Неделе 6 и Неделе 8. Если Неделе 4 «сквозное» значение РК составляло от 700 нг/мл до 1000 нг/мл, дозу снижали до 2,5 мг на Неделе 6.

[486] В противном случае на Неделе 8 дозу корректировали (увеличивали, уменьшали или оставляли неизменной) на основе оценок на Неделе 6 и на Неделе 14 – на основе оценок на Неделе 12. Допустимые дозы после коррекции на Неделе 8 составляли 2,5 мг, 5 мг, 10 мг или плацебо. Допустимые дозы после коррекции

на Неделе 14 составляли 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг или плацебо.

[487] Для дополнительной безопасности, если $700 \text{ нг/мл} < \text{Неделя 8 РК} < 1000 \text{ нг/мл}$, через 2 недели (Неделя 10) осуществляли незапланированный визит для снижения дозы. После Недели 14 оценки продолжались каждые 4 недели до Недели 30/ЕОТ для мониторинга безопасности.

[488] В любое время, если РК концентрация в плазме $\geq 1000 \text{ нг/мл}$, прием исследуемого препарата временно прекращали.

[489] Каждый субъект участвовал в исследовании до 43 недель: для проведения Скрининга – до 5 недель; для проведения исследования – 38 недель (± 7 дней).

Критерии включения и невключения:

[490] Применяли следующие критерии включения и невключения.

Критерии включения	<p>Каждый участник должен соответствовать следующим критериям, чтобы быть включенным в это исследование:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Способность понимать и соблюдать процедуры исследования, понимать риски, связанные с исследованием, и предоставить письменное информированное согласие в соответствии с федеральными, местными и институциональными правилами до первой процедуры исследования2. Возраст по меньшей мере 18 лет на Скрининге3. Масса тела превышает 45 кг на Скрининге4. Пациент имеет надлежащие акустические окна для обеспечения точных данных ТТЕ (см. Инструкцию по эхокардиографии)5. Диагноз оНСМ соответствует действующим рекомендациям Американского фонда кардиологов/Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов, т. е. соответствует обоим критериям, указанным ниже (критерии должны быть задокументированы в основной лаборатории эхокардиографии):<ol style="list-style-type: none">А. Пациент имеет необъяснимую гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) с недилатированными желудочковыми камерами при отсутствии других кардиальных (например, гипертензии, аортального стеноза) или системных заболеваний и с максимальной толщиной стенки ЛЖ $\geq 15 \text{ мм}$ (или $\geq 13 \text{ мм}$ при отягощенном семейном анамнезе гипертрофической кардиомиопатии [НСМ]), что определено интерпретацией основной лаборатории, иВ. Пациент имеет пиковый градиент ВТЛЖ $\geq 50 \text{ мм рт. ст.}$ на скрининге по данным эхокардиографии в покое, после пробы Вальсальвы или после нагрузки (что подтверждено интерпретацией основной лаборатории эхокардиографии)6. Пациент имеет задокументированную ФВЛЖ $\geq 55\%$ по результатам основной лаборатории эхокардиографии на скрининге ТТЕ в покое7. Пациент имеет градиент ВТЛЖ с пробой Вальсальвы при скрининговой ТТЕ $\geq 30 \text{ мм рт. ст.}$, определенный в основной лаборатории
---------------------------	--

	<p>эхокардиографии</p> <p>8. Пациент имеет симптомы II или III функционального класса по классификации NYHA на скрининге</p> <p>9. Пациент имеет документально подтвержденное насыщение кислородом в покое $\geq 90\%$ на скрининге</p> <p>10. Пациент способен выполнить СРЕТ в вертикальном положении и имеет коэффициент дыхательного обмена (RER) $\geq 1,0$ на скрининге, оцененный центральной лабораторией; если RER определяется между 0,91 и 1,0, участник может быть включен только в том случае, если центральная лаборатория СРЕТ определит, что у субъекта достигнута пиковая нагрузка (разрешенными причинами для субпиковых показателей могут быть только следующие: [1] снижение систолического кровяного давления или [2] тяжелая стенокардия, как описано в руководстве лаборатории СРЕТ)</p> <p>11. Участники женского пола не должны быть беременными или кормящими грудью и, если они ведут активную половую жизнь, должны использовать один из следующих высокоэффективных методов контроля рождаемости с момента Скринингового визита в течение 3 месяца после последней дозы исследуемого лекарственного средства (ИМР).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Комбинированная (эстроген- и прогестагенсодержащая) гормональная контрацепция, ассоциированная с ингибированием овуляции, или только прогестагенная гормональная контрацепция, ассоциированная с ингибированием овуляции, посредством перорального, имплантируемого или инъекционного пути введения • внутриматочное устройство (IUD) • внутриматочная гормон-высвобождающая система (IUS) • двусторонняя окклюзия труб • Женщина является хирургически бесплодной в течение 6 месяцев или находится в постменопаузе в течение 1 года. Постоянная стерилизация включает гистерэктомию, двустороннюю овариэктомию, двустороннюю сальпингэктомию и/или документально подтвержденную двустороннюю окклюзию маточных труб по меньшей мере за 6 месяцев до скрининга. Женщины считаются постменопаузальными, если у них была аменорея в течение по меньшей мере 1 года или более после прекращения приема всех экзогенных гормональных препаратов, а уровень фолликулостимулирующего гормона (FSH) находится в постменопаузальном диапазоне. <p>Партнеры-мужчины также должны использовать контрацептивные средства (например, барьерные методы,</p>
--	--

	презерватив или вазэктомия)
Критерии не включения	<p>Участник, соответствующий любому из следующих критериев не включения, не может участвовать в этом исследовании:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Пациент ранее участвовал в клиническом исследовании мавакамтена 2. Повышенная чувствительность к любому из компонентов состава мавакамтена 3. Пациент участвовал в клиническом исследовании, в котором получал какой-либо исследуемый препарат (или в настоящее время применяет исследуемое устройство) в течение 30 дней до Скрининга или в течение по меньшей мере 5-кратного периода полувыведения (в зависимости от того, что дольше) 4. Наличие известного инфильтративного нарушения или нарушения накопления, вызывающего гипертрофию сердца, которая имитирует оНСМ, например, болезнь Фабри, амилоидоз или синдром Нунан с гипертрофией LV 5. Наличие какого-либо заболевания, препятствующего проведению стресс-теста с физической нагрузкой в вертикальном положении 6. Наличие в анамнезе обмороков в течение 6 месяцев до скрининга или устойчивой желудочковой тахикардии при физической нагрузке в течение 6 месяцев до Скрининга 7. Наличие в анамнезе внезапной остановки сердца с успешными реанимационными мероприятиями в любое время или известного разряда/шока имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ICD) по поводу угрожающей жизни желудочковой аритмии в течение 6 месяцев до Скрининга (Примечание: в анамнезе допускается антитахикардическая стимуляция (АТР) в течение 6 месяцев или когда-либо) 8. Наличие пароксизмальной, перемежающейся фибрилляции предсердий с наличием фибрилляции предсердий согласно оценке исследователем электрокардиограммы (ЭКГ) участника во время Скрининга 9. Наличие персистирующей или постоянной фибрилляции предсердий без приема антикоагулянтов в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга и/или с ненадлежащим контролем частоты сердечных сокращений в течение 6 месяцев до Скрининга (Примечание: допускаются пациенты с персистирующей или постоянной фибрилляцией предсердий, принимающие антикоагулянты и надлежащим образом контролируемые частоту сердечных сокращений) 10. Текущее лечение (в течение 14 дней до Скрининга) или запланированное во время исследования лечение дизопирамидом или ранолазином 11. Текущее лечение (в течение 14 дней до Скрининга) или

	<p>запланированное во время исследования лечение комбинацией β-адреноблокаторов и верапамила или комбинацией β-адреноблокаторов и дилтиазема</p> <p>12. Для индивидуумов, принимающих бета-блокаторы, верапамил или дилтиазем, любая коррекция дозы этого препарата менее чем за 14 дней до скрининга или любое ожидаемое изменение схемы лечения с применением этих препаратов во время исследования</p> <p>13. Пациент успешно получил инвазивную терапию по уменьшению перегородки (хирургическая миктотомия или чрескожная спиртовая абляция перегородки [ASA]) в течение 6 месяцев до Скрининга или планирует любой из этих методов лечения во время исследования (примечание: индивидуумы с миктотомией или чрескожной процедурой ASA, выполненной больше чем за 6 месяцев до Скрининга могут быть включены, если соблюдены критерии приемлемости в исследовании относительно градиента ВТЛЖ)</p> <p>14. Установка ICD или замена генератора импульсов в течение 2 месяцев до Скрининга или запланированная установка нового ICD во время исследования (разрешается замена генератора импульсов, если это необходимо во время исследования)</p> <p>15. Скорректированный по Fridericia интервал QT (QTcF) > 500 мс на Скрининге или любое другое патологическое изменение ЭКГ, которое расценено исследователем как представляющее риск для безопасности участника (например, атриовентрикулярная блокада второй степени типа II)</p> <p>16. Пациент имеет документально подтвержденную обструктивную болезнь коронарных артерий (>70% стеноз в одной или большем количестве эпикардальных коронарных артерий) или инфаркт миокарда в анамнезе</p> <p>17. Пациент имеет известный умеренный или тяжелый (согласно заключению исследователя) стеноз аортального клапана на Скрининге</p> <p>18. Пациент имеет какое-либо острое или серьезное сопутствующее заболевание (например, серьезную инфекцию или гематологическую, почечную, метаболическую, желудочно-кишечную или эндокринную дисфункцию), которое, по мнению исследователя, может привести к преждевременному прекращению участия в исследовании или помешать измерению или интерпретации параметров эффективности и безопасности в исследовании</p> <p>19. Пациент имеет легочное заболевание, которое ограничивает переносимость физической нагрузки или системное артериальное насыщение кислородом</p> <p>20. Анамнез злокачественного заболевания в течение 10 лет до Скрининга:</p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • В исследование могут быть включены участники, успешно пролеченные по поводу неметастатической плоскоклеточной или базально-клеточной карциномы кожи или надлежащим образом пролеченные по поводу карциномы шейки матки in situ или карциномы протоков молочной железы in situ (DCIS) • В исследование могут быть включены субъекты с другими злокачественными новообразованиями, у которых не было признаков рака в течение более 10 лет до Скрининга <p>21. Пациент имеет лабораторные параметры безопасности (биохимия, гематология, коагулограмма и анализ мочи), которые выходят за пределы нормы (в соответствии с референсным диапазоном центральной лаборатории) на Скрининге, по оценкам центральной лаборатории; однако участник с лабораторными параметрами безопасности, выходящими за пределы нормы, может быть включен, если он/она соответствуют всем следующим критериям:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лабораторный параметр безопасности, выходящий за пределы нормы, расценивается исследователем как клинически незначимый • Если есть результат определения аланинаминотрансферазы или аспаргатаминотрансферазы, значение должно быть $< 3 \times$ верхних пределов эталонного диапазона лаборатории • Расчетная скорость клубочковой фильтрации с поправкой на размер тела составляет ≥ 30 мл/мин/1,73 м² <p>22. Положительный серологический тест на Скрининге на инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита С или вирусом гепатита В</p> <p>23. Анамнез или признаки любого другого клинически значимого нарушения, патологического состояния или заболевания, которые, по мнению исследователя могут представлять риск для безопасности субъекта или препятствовать оценке, проведению процедур или завершению исследования</p> <p>24. Пациент принимает в настоящее время или принимал в пределах 14 дней до Скрининга запрещенные лекарственные средства, такие как ингибитор цитохрома P450 (CYP) 2C19 (например, омепразол, эзомепразол), сильный ингибитор CYP 3A4 или препарат зверобоя. Альтернативные препараты, такие как пантопризол, разрешены и могут быть обсуждены с медицинским монитором</p> <p>25. Предшествующее лечение кардиотоксическими агентами, такими как доксорубин или аналогичными препаратами</p> <p>26. Невозможность выполнить требования исследования, включая количество необходимых визитов в центр клинического исследования</p> <p>27. Пациент является родственником первой степени родства персонала,</p>
--	--

	непосредственно связанного с исследованием в центре проведения клинического исследования, любого поставщика исследования или спонсора исследования
Критерии включения/невключения в подисследование CMR	<p>Каждый участник должен соответствовать критериям включения/невключения и быть включенным в полное клиническое исследование EXPLORER-HCM. Кроме того, для включения в это подисследование участники не должны иметь:</p> <p>ICD или кардиостимулятор</p> <p>Фибрилляция предсердий во время Скрининга (участников, у которых на момент визуализации была фибрилляция предсердий, попросят вернуться позже в течение 1 месяца, и если участник все еще находится в состоянии фибрилляции предсердий, участник будет отстранен от участия в подисследовании CMR)</p>

[491] **Критерии оценки в исследовании:**

[492] В исследовании использовались следующие критерии оценки:

Первичный критерий оценки эффективности	Клинический ответ определяется как достижение: 1) улучшения пикового потребления кислорода (pVO_2) по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин по данным СРЕТ и снижения на один или более классов по функциональной классификации NYHA или 2) улучшения на 3,0 мл /кг/мин или более показателя pVO_2 без ухудшения функционального класса NYHA.
Вторичные критерии оценки эффективности	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 постнагрузочного пикового градиента ВТЛЖ • Доля участников с улучшением функционального класса NYHA по меньшей мере на 1 класс по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 в показателе (pVO_2) по данным СРЕТ • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 качества жизни, связанного со здоровьем, о котором сообщают сами участники, по шкале KCCQ • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 тяжести симптомов HCM, согласно оценке по шкале Опросника симптомов HCM (шкала HCM SQ)
Поисковые критерии оценки эффективности	<ul style="list-style-type: none"> • Доля участников, достигших постнагрузочного пикового градиента ВТЛЖ < 50 мм рт. ст. на Неделе 30 • Доля участников, достигших постнагрузочного пикового градиента ВТЛЖ < 30 мм рт. ст. на Неделе 30 • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 эхокардиографических показателей структуры сердца (толщина стенки LV) и функции сердца (систолические и диастолические параметры) • Изменение от исходного уровня до Неделе 30 в концентрации N-концевого натрийуретического пептида рго b-типа (NT-proBNP) и кардиального тропонина в динамике

	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 в следующих критериях оценки, о которых сообщают сами пациенты: <ul style="list-style-type: none"> ○ Воспринимаемое состояние здоровья/качество жизни, связанное со здоровьем, оцениваемое по опроснику EuroQoL по пяти показателям на 5 уровнях ○ Производительность труда и нарушение активности, оцениваемые по опроснику производительности труда и повседневной активности; ○ Воспринимаемая тяжесть симптомов, оцениваемая по шкалах «Общее впечатление пациента об изменениях состояния» и «Общее впечатление пациента о степени тяжести» • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 профилей сердечного ритма • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 ежедневного количества шагов и других параметров акселерометрии • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 в модели прогнозирования риска HCM • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 уровня hs-кардиального тропонина-I
Критерии оценки безопасности	<ul style="list-style-type: none"> • Частота серьезных нежелательных кардиологических явлений (смерть, инсульт, острый инфаркт миокарда) • Частота госпитализаций (как из-за сердечно-сосудистых явлений (CV), так и не CV-явлений) • Частота случаев сердечной недостаточности (HF) (включая HF госпитализации и обращения в отделение неотложной помощи (ER)/амбулаторные посещения (OP) по поводу HF) • Частота фибрилляции/трепетания предсердий (новые случаи от скрининга) • Частота ICD-терапии и реанимационных мероприятий по поводу остановки сердца • Частота желудочковых тахикардий (включая желудочковую тахикардию (VT), фибрилляцию желудочков (VF) и torsade de pointe) • Частота обмороков и судорог • Частота и тяжесть нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения (TEAE), SAE, возникающих в ходе лечения, и лабораторных отклонений (включая тенденции NT-proBNP)
Фармакокинетические критерии оценки	<ul style="list-style-type: none"> • Концентрация мавакамтена в плазме в динамике • PK-параметры с применением популяционного PK подхода
Критерии оценки в подисследовании CMR	<p>Первичный критерии оценки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 индекса массы LV <p>Поисковые критерии оценки</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 в показателях миокардиального фиброза, измеряемом с поздним усилением гадолиния • Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 30 в клеточной гипертрофии, объеме и функции левого предсердия и функции LV
--	---

Результаты

Эффективность

[493] 45 из 123 пациентов из совокупности всех рандомизированных пациентов, получавшей назначенное лечение (36,6%), соответствовали первичному критерию оценки эффективности клинического ответа, определяемого как достижение: 1) улучшения пикового потребления кислорода (pVO_2) по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин. по результатам СРЕТ и снижение на один или более классов по функциональной классификации NYHA или 2) улучшение pVO_2 на 3,0 мл/кг/мин или более без ухудшения функционального класса по NYHA (что называется «составным функциональным ответом»). Только 22 из 128 пациентов в группе плацебо (17,2%) соответствовали первичному критерию оценки эффективности. Мавакамтен обеспечил статистически значимое преимущество в отношении первичного критерия оценки эффективности. Данные в отношении первичного критерия оценки эффективности приведены в Таблице 7.1

Таблица 7.1 – Результаты достижения первичного критерия оценки эффективности

Первичный критерии оценки	Мавакамтен (n = 123)	Плацебо (n=128)	Мавакамтен по сравнению с плацебо
Соответствие составному функциональному ответу *, любой тип, n (%)	45 (36,6)	22 (17,2)	19,4
95% CI			(8,67, 30,13)
p-значение			0,0005
Тип 1 ответа, n (%)	41 (33,3)	18 (14,1)	19,3
95% CI			(8,99, 29,55)
Тип 2 ответа, n (%)	29 (23,6)	14 (10,9)	12,6
95% CI			(3,39, 21,89)
$pVO_2 \geq 3,0$ и NYHA ≥ 1	25 (20,3)	10 (7,8)	12,5
95% CI			(4,02, 21,01)

*Определения ответа:

Тип 1 - $pVO_2 \geq 1,5$ мл/кг/мин и улучшение по NYHA ≥ 1

Тип 2 - $pVO_2 \geq 3,0$ мл/кг/мин и без ухудшения по NYHA

[494] Данные в отношении вторичного критерия оценки эффективности приведены в Таблице 7.2. Мавакамтен обеспечил статистически значимое преимущество в отношении всех вторичных критериев оценки эффективности.

Таблица 7.2 – Результаты достижения вторичных критериев оценки эффективности

Вторичный критерий оценки (Изменение от исходного уровня)	Мавакамген (n=123)	Плацебо (n=128)	Мавакамген по сравнению с плацебо Отличие (95% CI) p-значение
Посленагрузочный пиковый градиент ВТЛЖ, мм рт.ст., среднее (SD)	-47,2 (40,3)	-10,7 (29,6)	-35,5 (-43,1, -27,9) <0,0001
pVO ₂ , мл/кг/мин, среднее (SD)	1,4 (3,1)	-0,05 (3,0)	1,35 (0,580, 2,116) 0,0006
Улучшение класса по NYHA на ≥ 1, n (%)	80 (65)	40 (31,3)	33,8 (22,1, 45,4) <0,0001
KCCQ-CSS, среднее (SD)	13,6 (14,4)	4,2 (13,7)	9,1 (5,46, 12,66) <0,0001
KCCQ-OSS, среднее (SD)	14,87 (15,8)	5,45 (13,7)	9,12 (5,46, 12,80) <0,0001
KCCQ-общая оценка симптомов, среднее (SD)	12,44 (15,0)	4,79 (15,9)	7,60 (3,68, 11,52) 0,0002
HCMSQ-SoB оценка, среднее (SD)	-2,82 (2,7)	-0,85 (2,4)	-1,8 (-2,402, -1,196) <0,0001

[495] Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией (версия из 23 пунктов) (KCCQ-23) представляет собой опросник, ответы на который сообщают сами пациенты, измеряющий влияние сердечно-сосудистых заболеваний пациентов или их лечения на 6 различных областей с 2-недельным периодом предоставления ответов: симптомы/признаки, физические ограничения, качество жизни, социальные ограничения, уверенность в собственных силах и стабильность симптомов (Green et al, 2000). В дополнение к отдельным областям, по KCCQ-23 можно рассчитать 2 сводных балла: общий суммарный балл (OSS) (включает в себя баллы общей симптоматики, физического ограничения, социальных ограничений и качества жизни) и клинический суммарный балл (CSS) (объединяет баллы общей симптоматики и физического ограничения). Баллы варьируются от 0 до 100, при этом более высокие баллы отражают лучшее состояние здоровья.

[496] Шкала HCMSQ представляет собой инструмент (опросник), ответы на который сообщают сами пациенты, применяющийся для оценки симптомов HCM в клинической практике для получения информации о диагнозе, чтобы конкретно зафиксировать симптомы HCM и оценить терапевтический ответ на большом промежутке времени. Шкала HCMSQ-SoB представляет собой подшкалу для вопросов 1–6 HCMSQ. Участники исследования получили портативное электронное устройство и прошли обучение на Скрининге. Во время Скрининга они заполняли HCMSQ ежедневно в течение как минимум 7 дней и каждый день в течение первых 6 недель после начала лечения. Участники заполняли HCMSQ на портативном электронном устройстве ежедневно в течение последовательного 7-дневного (1-недельного) периода до Недели 10, 14, 18, 22, 26, 30 (EOT) и 38 (EOS).

[497] Опросник HCMSQ:

Основной симптом	Пункт	Вопрос	Варианты ответа
------------------	-------	--------	-----------------

Одышка	1	Была ли у вас одышка в течение последних 24 часов?	0 = Совсем нет 1 = Легкая 2 = Умеренная 3 = Тяжелая 4 = Очень тяжелая
	2	Испытывали ли вы одышку во время легкой физической активности, такой как медленная ходьба или приготовление пищи, в течение последних 24 часов?	. = Я не пытался выполнить таких действий 0 = Совсем нет 1 = Легкая 2 = Умеренная 3 = Тяжелая 4 = Очень тяжелая 5 = Слишком тяжелая одышка для выполнения таких действий
	3	Испытывали ли вы одышку во время умеренной физической активности, такой как уборка дома или поднятие тяжестей?	. = Я не пытался выполнить таких действий 0 = Совсем нет 1 = Легкая 2 = Умеренная 3 = Тяжелая 4 = Очень тяжелая 5 = Слишком тяжелая одышка для выполнения таких действий
	4 (удалено)	Испытывали ли вы одышку во время тяжелых физических нагрузок, таких как бег трусцой или занятия спортом, в течение последних 24 часов?	. = Я не пытался выполнить таких действий 0 = Совсем нет 1 = Легкая 2 = Умеренная 3 = Тяжелая 4 = Очень тяжелая 5 = Слишком тяжелая одышка для выполнения таких действий
	5 (удалено)	Опишите самую сильную одышку в течение последних 24 часов.	0 = Нет одышки 1 = Одышка при тяжелой физической нагрузке 2 = Одышка при умеренной физической нагрузке 3 = Одышка при легкой физической нагрузке

			4 = Одышка в состоянии покоя
	6	Как часто у Вас была одышка в течение последних 24 часов?	0 = Никогда 1 = Редко 2 = Иногда 3 = Часто 4 = Почти всегда
Усталость/утомляемость	7	Чувствовали ли вы усталость в течение последних 24 часов?	0 = Совсем нет 1 = Легкая 2 = Умеренная 3 = Тяжелая 4 = Очень тяжелая
Учащенное сердцебиение	8	Ваше сердце билось быстро или трепетало (учащенное сердцебиение) в течение последних 24 часов?	0 = Совсем нет 1 = В легкой степени 2 = В умеренной степени 3 = В тяжелой степени 4 = В очень тяжелой степени
Боль в груди	9	Испытывали ли вы боль в груди в течение последних 24 часов?	0 = Совсем нет 1 = Легкая 2 = Умеренная 3 = Тяжелая 4 = Очень тяжелая
Головокружение	10	Было ли у вас головокружение или предобморочное состояние в течение последних 24 часов?	0 = Совсем нет 1 = В легкой степени 2 = В умеренной степени 3 = В тяжелой степени 4 = В очень тяжелой степени
Обморок	11	Были ли вы в обмороке или теряли сознание в течение последних 24 часов?	1 = Да 0 = Нет

[498] 65% пациентов, принимавших мавакамтен, достигли статуса класса I по NYHA по сравнению с 21% пациентов, принимавших плацебо. 57% пациентов, принимавших мавакамтен, достигли посленагрузочного пикового градиента ВТЛЖ ниже 30 мм рт. ст. по сравнению с 7% пациентов, принимавших плацебо. 27% пациентов, принимавших мавакамтен, достигли полного ответа (NYHA I и все градиенты ВТЛЖ ниже 30 мм рт. ст.) по сравнению с 1% пациентов, принимавших плацебо.

[499] Данные в отношении ключевых поисковых критериев оценки эффективности приведены в Таблице 7.3. Мавакамтен продемонстрировал статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо относительно каждого ключевого поискового критерия оценки эффективности.

Таблица 7.3 – Результаты достижения ключевых поисковых критериев оценки эффективности

Поисковые критерии оценки	Мавакамтен н/ поддается оценке (%)	Плацебо н/ поддается оценке (%)	Мавакамтен по сравнению с плацебо Отличие (95% CI) р-значение
Посленагрузочный пиковый градиент ВТЛЖ < 50 мм рт.ст	75/101 (74,3)	22/106 (20,8)	53,5 (42,0, 65,0) <0,0001
Посленагрузочный пиковый градиент ВТЛЖ < 30 мм рт.ст	64/113 (56,6)	8/113 (7,1)	49,6 (39,3, 59,8) <0,0001
Полный ответ*	32/117 (27,4)	1/126 (0,8)	26,6 (18,3, 34,8) <0,0001
Отсутствие SAM (систолическое переднее движение митрального клапана)	76/94 (80,9)	33/97 (34,0)	46,9 (34,5, 59,2) <0,0001
Отсутствие MR (митральная регургитация)	10/111 (9,0)	0/120 (0,0)	9,0 (3,7, 14,3) 0,0006

*Полный ответ определяется как класс I по NYHA и все градиенты ВТЛЖ <30 мм рт.ст

[500] Данные в отношении результатов определения ключевых биомаркеров приведены в Таблице 7.4. Мавакамтен продемонстрировал статистически значимое снижение уровней NT-proBNP и уровней hs-cTnI по сравнению с плацебо.

Таблица 7.4

Биомаркер	Мавакамтен Среднее геометрическое (CV%) Исходный уровень	Плацебо Среднее геометрическое (CV%) Исходный уровень	Мавакамтен Отношение Недели 30 к исх. ур. (CV%)	Плацебо Отношение Недели 30 к исх. ур. (CV%)	Мавакамтен по сравнению с плацебо Модель Est RR (95% CI) р-значение
NT-proBNP (нг/л)	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 (нг/л)	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

[501] Исходные характеристики исследуемой совокупности пациентов приведены в Таблице 7.5. Исходные характеристики измеряются до начала лечения. Улучшения определяются относительно исходного уровня.

Таблица 7.5 – Исходные характеристики

	Мавакамтен (n = 123)	Плацебо (n=128)
Возраст: среднее количество	58,5 (12,2)	58,5 (11,8)

лет (SD)		
Женский пол, n (%)	57 (46,3)	45 (35,2)
Белая раса, n (%)	115 (93,5)	114 (89,1)
US	53 (43,1)	55 (43,0)
ex-US	70 (56,9)	73 (57,0)
Класс NYHA, n (%)		
Класс II	88 (71,5)	95 (74,2)
Класс III	35 (28,5)	33 (25,8)
Пиковое значение VO ₂ , мл/кг/мин, среднее (SD)	18,93 (4,86)	19,90 (4,91)
NT-proBNP, пг/мл, медиана, (Q1, Q3)	783,5 (373, 1759)	648 (354, 1360)
Базовая терапия, n (%)		
Бета-блокатор	94 (76)	95 (74)
Блокатор кальциевых каналов	25 (20)	17 (13)
ФВЛЖ, % (SD)	74,1 (5,8)	74,2 (5,9)
Градиент ВТЛЖ в покое, мм рт.ст., среднее (SD)	51,7 (29,4)	51,1 (31,9)
Градиент ВТЛЖ с пробой Вальсальвы, мм рт.ст., среднее (SD)	72,3 (31,7)	73,9 (32,0)
Посленагрузочный градиент ВТЛЖ, мм рт.ст., среднее (SD)	85,7 (34,3)	84,7 (35,6)
Толщина межжелудочковой перегородки, мм, среднее (SD)	16,8 (2,5)	16,7 (2,8)
Толщина задней стенки, мм, среднее (SD)	11,7 (2,4)	11,4 (2,4)
Латеральная e', см/с, среднее (SD)	6,3 (2,0)	6,6 (2,4)
Септальная e', см/с, среднее (SD)	4,6 (1,2)	4,8 (1,5)
E/e' средняя, среднее (SD)	19,1 (6,5)	19,3 (8,3)
Индекс объема LA, мл/м ² , среднее (SD)	40,3 (12,1)	40,6 (13,8)

Безопасность

[502] Сообщалось о нескольких прекращениях приема препарата. Сообщалось о 8 случаях временного прекращения лечения у пациентов, принимавших мавакамтен (все пациенты принимали дозу 5 мг), и о 7 случаях временного прекращения лечения у пациентов, принимавших плацебо. При приеме плацебо произошла одна внезапная смерть, связанная с заболеванием. О других SAE, связанных с заболеванием, не сообщалось. Сообщалось о пяти случаях прекращения лечения на постоянной основе: 3 были связаны с нежелательными явлениями, из которых 2 были связаны с мавакамтеном (фибрилляция предсердий, обмороки) и 1 – с плацебо (внезапная смерть); и 2 были связаны с отказом субъекта от дальнейшего лечения (1 мавакамтен, 1 плацебо), из которых в одном случае пациент менял место жительства и уезжал с региона

проведения исследования, а в другом – пациент решил прекратить прием исследуемого препарата.

[503] Мавакамтен хорошо переносился и продемонстрировал профиль безопасности на уровне плацебо в дозах от 2,5 до 15 мг. У 10 (8,1%) субъектов, принимавших мавакамтен, наблюдались SAE до недели 30. Среди субъектов, принимавших плацебо, АЕ наблюдались у 11 (8,6%). Количество SAE составило 12 в группе мавакамтена по сравнению с 20 в группе плацебо. Тяжелые ТЕАЕ возникли у 7 (5,7%) пациентов, принимавших мавакамтен, по сравнению с 13 (10,2%) в группе плацебо. СНЯ со стороны сердца возникли у 4 пациентов, принимавших мавакамтен, и у 4 пациентов, принимавших плацебо.

[504] Подход к определению дозы, основанный на стандартных эхокардиографических измерениях, работал хорошо и стабильно. 5 из 251 участника временно прекращали лечение, что было связано со снижением фракции выброса (3 – мавакамтен, 2 – плацебо). После изменения дозы все пациенты, принимавшие мавакамтен, вернулись в исследование и завершили его.

Заключение:

[505] Мавакамтен продемонстрировал устойчивый терапевтический эффект относительно достижения первичного и всех вторичных критериев оценки в опорном исследовании EXPLORER фазы 3 со статистической значимостью ($p \leq 0,0006$ для всех критериев оценки). У подавляющего большинства пациентов, получавших лечение мавакамтеном, интенсивность симптомов уменьшалась, переносимость физической нагрузки повышалась, а обструкция левого желудочка — определяющая характеристика их состояния — уменьшалась или устранялась.

[506] Данные опорного исследования EXPLORER подтверждают возможность безопасного применения мавакамтена для достижения статистически значимых и клинически полезных результатов. Лечение мавакамтеном привело к статистически значимому преимуществу по сравнению с плацебо ($p = 0,0005$) относительно первичного критерия оценки в исследовании EXPLORER-НМ, комплексного функционального анализа, предназначенного для определения влияния мавакамтена как на симптомы, так и на сердечную функцию. Вторичные критерии оценки также продемонстрировали статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо.

[507] Мавакамтен хорошо переносился и продемонстрировал профиль безопасности, соответствующий предыдущим клиническим исследованиям мавакамтена и был сравнимым с плацебо. Больше количество серьезных нежелательных явлений (SAE) возникало среди пациентов в группе плацебо по сравнению с группой лечения (20 против 12). Общая частота АЕ со стороны сердца была одинаковой в группах пациентов, принимавших активный препарат, и пациентов, принимавших плацебо, и не была напрямую связана с применением мавакамтена.

Пример 8. Открытое исследование фармакокинетики однократной дозы мавакамтена у здоровых взрослых с нормальным или низким метаболизмом CYP 2C19 на основе генотипа

Введение:

[508] CYP2C19 является основным ферментом, участвующим в метаболизме мавакамтена. В частности, эксперименты *in vitro* демонстрируют, что CYP2C19 участвует в метаболизме мавакамтена на 74%. Другие ферменты CYP метаболизируют мавакамтен в меньшей степени; этими ферментами и их процентным вкладом в метаболизм являются CYP3A4/5 (18%), CYP2C9 (7,5%) и CYP2J2 (незначительно). Таким образом, CYP2C19 играет важную роль в метаболизме и фармакокинетики мавакамтена.

[509] В этом исследовании изучается влияние полиморфизма фермента CYP2C19 на метаболизм и фармакокинетику мавакамтена. Основные полиморфизмы, влияющие на функцию CYP2C19, включают *2

(rs4244285) и *3 (rs4986893), которые вызывают потерю функции, и *17 (rs12248560), который вызывает усиление функции. В настоящее время дополнительно изучались полиморфизмы в CYP3A4/5 и CYP2C9, но было обнаружено их незначительное влияние на фармакокинетику мавакамтена.

[510] Индивидуумов можно разделить по их генотипу/фенотипу на слабых метаболизаторов (PM), промежуточных метаболизаторов (IM), экстенсивных/нормальных метаболизаторов (EM/NM), быстрых метаболизаторов (RM) и сверхбыстрых метаболизаторов (UM). Индивидуумы с фенотипом слабых метаболизаторов (PM) имеют генотип *2/*2, *2/*3 или *3/*3. Промежуточные метаболизаторы (IM) имеют генотип *1/*2 или *2/*17. Нормальные метаболизаторы (NM) имеют генотип *1/*1. Сверхбыстрые метаболизаторы (UM) имеют генотип *17/*17, а быстрые метаболизаторы (RM) имеют генотип *1/*17.

[511] Для CYP2C19, FDA были одобрены две платформы генотипирования. Первой платформой является тест Amplichip® CYP450 (Roche Molecular Systems, Inc., Плезантон, штат Калифорния), которая исследует CYP2C19*2 и *3 (плюс варианты CYP2D6). Второй платформой является анализ Infiniti® CYP2C19 (Autogenomics, Inc., Виста, штат Калифорния), который исследует CYP2C19*2, *3 и *17. Эти и другие подходящие способы можно применять для определения генотипа CYP2C19 в способах по данному изобретению.

[512] В настоящее время исследовано влияние фенотипа и генотипа CYP2C19 на функцию метаболизма фермента CYP2C19. На сегодняшний день было продемонстрировано, что фенотип/генотип CYP2C19 ассоциируется с периодом полувыведения мавакамтена и скоростью клиренса. В частности, нормальные метаболизаторы обычно имеют период полувыведения от около 6 до около 9 дней, например, около 7 дней (1 неделя), тогда как медленные метаболизаторы имеют более длительный период полувыведения, например, от около 12 до около 30 дней, или часто от около 16 до около 28 дней на основе существующих данных у людей. Кроме того, нормальные метаболизаторы обычно имеют скорость клиренса от около 10 до около 100 мл/мин, тогда как слабые метаболизаторы имеют более низкий клиренс, например, менее чем около 15 мл/мин (например, менее чем около 10 мл/мин).

[513] Из-за наблюдаемого влияния фенотипа/генотипа CYP2C19 на фармакокинетику мавакамтена в настоящее время разработаны методы лечения, которые безопасны для пациентов, являющихся слабыми метаболизаторами, а также эффективны для пациентов, являющихся нормальными метаболизаторами.

[514] Коррекция дозы для лечения HCM может быть произведена в зависимости от индивидуальной способности метаболизировать мавакамтен. Слабые метаболизаторы мавакамтена могут включать индивидуумов с мутантными формами CYP 2C19. Слабым метаболизаторам мавакамтена можно вводить более низкую начальную дозу и/или дозу можно скорректировать до более низкой дозы, такой как 1 мг, 1,5 мг, 2 или 2,5 мг, и дозу можно скорректировать до более низкой или высокой в зависимости от показателей эхокардиографии. Например, в некоторых вариантах осуществления слабому метаболизатору мавакамтена вводят начальную дозу 2 или 2,5 мг, и дозу можно скорректировать до 1 мг в зависимости от показателей ВТЛЖ и ФВЛЖ, и если эти показатели составляют выше 1000 нг/мл, дозу можно скорректировать до более низкой. В некоторых вариантах осуществления слабому метаболизатору мавакамтена вводят начальную дозу 1 мг. Мавакамтен частично метаболизируется CYP 2C19, ферментом, подверженным генетическому полиморфизму. Частота фенотипа слабого метаболизатора (PM) для CYP 2C19 варьируется от около 2% у представителей европеоидной расы до более 10% в некоторых азиатских странах (см., например, публикацию Yusuf et al., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 531, pp. 37-46 (2003)). Анализ, проведенный авторами, на данный момент демонстрирует, что у индивидуумов с генотипом PM экспозиция мавакамтена может быть увеличена примерно в 4 раза по сравнению с генотипом нормального метаболизатора CYP 2C19

(NM). Приведенное ниже исследование разработано для более точного определения экспозиции мавакамтена у участников с генотипом PM по сравнению с генотипом NM.

Цели клинического исследования:

[515] (1) Оценить фармакокинетику однократной дозы мавакамтена у здоровых участников, которые являются либо нормальными, либо слабыми метаболиторами CYP 2C19 на основе генотипа.

[516] (2) Оценить безопасность однократной дозы Мавакамтена у вышеуказанных участников.

Дизайн и план исследования:

[517] Это одноцентровое, открытое, параллельное групповое исследование фазы 1, с введением однократной пероральной дозы 15 мг мавакамтена здоровым участникам с генотипом нормального метаболизма (NM; *1/*1) или слабого метаболизма (PM; *2/*2 или *3/*3 или *2/*3) CYP 2C19.

[518] После подписания формы информированного согласия и определения соответствия критериям участия, примерно 8 здоровых участников NM и 8 здоровых участников PM будут госпитализированы в отделение клинических исследований (CRU) за день до введения исследуемого препарата (День-1). В День 1 участники получают однократную дозу Мавакамтена 15 мг перорально. Они останутся в CRU до Дня 3 (48 часов после введения исследуемого препарата). Образцы крови будут получены в CRU для определения концентрации мавакамтена перед введением и через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 8, 12, 24 и 48 часов после введения исследуемого препарата. Амбулаторные визиты будут осуществляться в Дни 7, 10, 14, 21, 28, 35 и 45 для получения дополнительных образцов крови. Последний образец крови будет взят во время заключительного визита в День 60. Кроме того, во время пребывания в центре проведения исследования будут собирать мочу и кал. Для каждого идентифицированного участника PM будет определен участник NM, который принадлежит к той же расе и весит ± 5 кг от своего соответствующего партнера PM.

Оценка генотипа:

[519] Кровь для оценки генотипа будет взята дважды. Первый забор крови будет проведен во время предварительного скрининга для генотипирования CYP 2C19. Участники подпишут форму информированного согласия (ICF) во время предварительного скрининга, соглашаясь на взятие крови. Второй забор крови будет проведен в День -1 для генотипирования CYP 2C9.

Исследуемое лечение:

[520] Каждый участник получит одну капсулу 15 мг Мавакамтена с немедленным высвобождением, перорально с примерно 240 мл (8 fl oz) воды после 8-часового ночного голодания.

Продолжительность исследования:

[521] До 120 дней периода предварительного скрининга, 30 дней периода скрининга и до 61 дня после него (4 дня в стационаре и 57 дней амбулаторно).

Ключевые критерии включения:

[522] Ключевыми критериями включения являются:

1. Мужчина или женщина в возрасте от 18 до 60 лет,
2. Является CYP 2C19 NM с генотипом *1/*1 или PM с генотипом *2/*2, *3/*3 или *2/*3, что определено центральной лабораторией в период предварительного скрининга;
3. Участник имеет индекс массы тела (BMI) от 18 кг/м² до 30 кг/м²,
4. Участник здоров, что подтверждается данными медицинского анамнеза, физикального осмотра, основными показателями жизнедеятельности и плановыми лабораторными параметрами (биохимия, гематология и анализ мочи); а также данными электрокардиографии (ЭКГ) во время Скринингового визита и в День -1. Лабораторные значения вне нормального диапазона допустимы, если считаются клинически

незначимыми,

5. ЭКГ и лабораторные исследования можно повторить на Скрининге и в День-1;

Ключевые критерии не включения:

[523] Ключевыми критериями не включения являются:

20. Участник ранее подвергался воздействию Мавакамтена;

21. Участник в анамнезе имеет клинически значимую аритмию, систолическую дисфункцию ЛЖ или болезнь коронарных артерий;

22. Участник в анамнезе имеет злокачественные новообразования любого типа, кроме рака шейки матки *in situ* или немеланоматозного рака кожи, удаленных хирургическим путем, в течение 10 лет до Дня 1;

23. Участник имеет положительный серологический тест на Скрининге на инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита С или вирусом гепатита В;

24. Участник имеет положительный результат теста на употребление алкоголя или наркотиков на Скрининге или в День-1;

25. Участник принимал лекарственные средства, отпускаемые по рецепту, в течение 28 дней до Дня 1 или безрецептурные препараты (включая растительные препараты и добавки) в течение 14 дней до Дня 1 (разрешена доза ацетаминофена до 1,5 г в сутки);

26. Участник имеет анамнез или признаки любого другого клинически значимого нарушения, патологического состояния или заболевания (за исключением перечисленных выше), которые, по мнению исследователя или врача MyoKardia, могут представлять риск для безопасности участника или препятствовать оценке, проведению процедур или завершению исследования;

27. Участник имеет какое-либо заболевание или получает лечение по поводу состояния, что может препятствовать проведению исследования или, по мнению исследователя, подвергло бы участника риску в исследовании. Эти состояния включают, помимо прочего, алкоголизм, зависимость от наркотиков или злоупотребление ими, а также психические заболевания;

28. В настоящее время участник употребляет табачные или никотинсодержащие изделия, выкуривая более 10 сигарет в день или эквивалент;

29. Участник получал какой-либо исследуемый препарат (или в настоящее время применяет исследуемое устройство) в течение 30 дней до Скрининга или в течение по меньшей мере 5-кратного периода полувыведения (в зависимости от того, что дольше);

30. Участник не может соблюдать ограничения/требования исследования, включая количество необходимых визитов в центр клинического исследования;

31. Участник сдал 500 мл или более крови за последние 60 дней или плазмы за последние 2 недели до Скринингового визита.

Критерии оценки в исследовании:

[524] Критерии оценки фармакокинетики включают:

3. Площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до бесконечности ($AUC(0-\infty)$)

4. Максимальная наблюдаемая концентрация (C_{max})

5. Период полувыведения ($t^{1/2}$)

[525] Критерии оценки безопасности включают:

3. АЕ

4. Данные физикального обследования

5. Параметры ЭКГ
6. Основные показатели жизнедеятельности
7. Клинические лабораторные данные, включая обычные биохимические и гематологические параметры

Пример 9. Анализ периода полувыведения и клиренса на основе ранних клинических исследований с мавакамтеном

[526] В первом клиническом исследовании 34 пациента получали различные дозы Мавакамтена от 1 мг 1 р/д до 48 мг 1 р/д. Период полувыведения и скорость клиренса анализировали после однократного перорального приема. Скорость клиренса рассчитывали как $CL = \text{доза} \cdot F / AUC_{inf}$. Во втором клиническом исследовании 21 пациента получали различные дозы Мавакамтена от 1 мг 2 р/д до 18,5 мг 1 р/д. Период полувыведения и скорость клиренса анализировали после приема последней дозы при достижении равновесного состояния. Скорость клиренса рассчитывали как $CL_{ss} = \text{Доза} \cdot F / AUC_{(0-T)}$. Оба исследования были объединены и проанализированы с помощью однофакторного анализа ANOVA с последующим тестом множественных сравнений Тьюки.

[527] Фиг. 17 демонстрирует период полувыведения мавакамтена у пациентов, сгруппированных по фенотипу метаболизатора. UM (быстрый/сверхбыстрый метаболизатор) – *1/*17 или *17/*17; EM (экстенсивный метаболизатор) – *1/*1; IM (промежуточный метаболизатор) – *1/*2 или *17/*2; и PM (слабый метаболизатор) – *2/*2 или *2/*3.

[528] Фиг. 18 демонстрирует скорость клиренса мавакамтена (CL/F) у пациентов, сгруппированных по фенотипу метаболизатора. Слабые метаболизаторы CYP2C19 имеют более низкий клиренс и более длительный конечный период полувыведения, чем другие пациенты (UM, EM и IM).

[529] Аналогичные исследования были выполнены для анализа полиморфизмов CYP3A5 и CYP2C9. Генотипы CYP3A5 и CYP2C9 не оказывали существенного влияния на период полувыведения или скорость клиренса мавакамтена.

Пример 10.

10А. Предварительное популяционное PK-моделирование

[530] Модель была построена с использованием данных клинических исследований мавакамтена у здоровых субъектов и пациентов с HCM. Модель фиксирует воздействие и изменчивость по всей совокупности индивидуумов.

[531] В модели использовались данные исследований Мавакамтена в растворе и в таблетированной форме в различных дозах от 1 до 48 мг в сутки у здоровых субъектов и пациентов с oHCM.

[532] Двухкомпарментная линейная PK модель с линейным выведением и абсорбцией первого порядка надлежащим образом характеризовала индивидуальные и средние концентрации для каждой дозы и исследования. Были обнаружены две основные коварианты: генотип CYP2C19 и масса тела. Было спрогнозировано, что единичная копия аллеля 2* снижает скорость клиренса до 59% от скорости клиренса CYP2C19 дикого типа. Было спрогнозировано, что двойная копия аллеля 2* снижает уровень клиренса до 24% от клиренса CYP2C19 дикого типа. Таблица 10.1 демонстрирует прогнозируемый уровень клиренса и результирующую экспозицию (AUC) для различных генотипов. Фиг. 19А-С демонстрирует средние наблюдаемые концентрации в плазме в виде графика рассеяния (с 90% CI), где смоделированные концентрации в плазме показаны сплошными линиями. Фиг. 19А демонстрирует однократную дозу. Фиг. 19В

демонстрирует множество доз. Фиг. 19С демонстрирует множество доз в течение длительного периода времени.

Таблица 10.1: Прогнозируемый уровень клиренса и результирующая экспозиция на основе генотипа

CYP2C19	CL по сравнению с CL дикого типа	95% CI	Результирующая экспозиция (AUC) по сравнению с диким типом:
*2/*1	59%	[45, 78]	168% [128, 221]
*2/*2	24%	[16, 36]	422% [280, 635]
*17/*17	167%	[95, 292]	60% [34, 105]

[533] Данная модель предполагает, что низкая начальная доза обеспечит безопасность для пациентов, включая слабых метаболизаторов. Например, согласно модели, у всех пациентов, включая слабых метаболизаторов, концентрации будут ниже 800 нг/мл в течение 8 недель ежедневного приема низкой начальной дозы (5 мг/сут). На Фиг. 20 продемонстрировано моделирование данных 1500 пациентов с различными генотипами CYP2C19 с указанием ожидаемых диапазонов концентрации мавакамтена в плазме крови у 1500 пациентов.

[534] Моделирование в совокупности японских пациентов предполагает применение начальной дозы 2,5 мг/сут из-за более высокого процента пациентов с фенотипом слабых метаболизаторов.

10В. Популяционное PK-моделирование

[535] Масса тела оказала значительное влияние на общую экспозицию, при этом более тяжелые по массе пациенты имели более высокий клиренс (CL) и более высокий объем распределения. Это привело к прогнозируемым концентрациям в 1,25 раза выше у типового субъекта с оНСМ весом 70 кг по сравнению с субъектом весом 90 кг; и прогнозируемым концентрациям в 1,67 раза выше у типового субъекта с оНСМ весом 50 кг по сравнению с субъектом весом 90 кг. Тип пациента (оНСМ по сравнению со здоровым субъектом) оказал значительное влияние на общую экспозицию. Это привело к прогнозируемым концентрациям в 1,73 раза выше для типового субъекта с оНСМ по сравнению с типовым здоровым субъектом с одинаковой массой тела. Также было обнаружено, что генотип CYP2C19 значительно влияет на CL и, следовательно, на экспозицию, как продемонстрировано в Таблице 10.2. Показатели экспозиции определялись примерно в 4 раза выше у слабых метаболизаторов, чем у дикого типа.

Таблица 10.2: Влияние CYP2C19 на CL и экспозицию по сравнению с диким типом

CYP2C19 Фенотип	CYP2C19	Скорость CL по сравнению с CL дикого типа	95% CI	AUC по сравнению с диким типом [95% CI]
IM	*2/*1 или *2/*17	0,62	[0,48, 0,81]	1,61 [1,23, 2,09]
PM	*2/*2	0,25	[0,16, 0,37]	4,08 [2,73, 6,09]
UM	*17/*17	1,67	[0,95, 2,92]	0,60 [0,34, 1,05]

Примечания: CI = доверительный интервал; PM = слабый метаболизатор; IM = промежуточный метаболизатор; EM = экстенсивный метаболизатор; UM = сверхбыстрый метаболизатор. Показатель AUC рассчитывается как доза/CL; Дикий тип определяется как *1/*1 или *1/*17.

Моделирование

[536] Моделирование PK выполняли для оценки связанных с концентрацией аспектов алгоритма мониторинга безопасности и коррекции дозы, предложенного в протоколе исследования EXPLORER у пациентов с оНСМ. Дополнительные критерии для коррекции дозы в протоколе, основанные на фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и градиенте выводного тракта левого желудочка (ВТЛЖ), не применялись при моделировании, но, как ожидается, они повысят общий профиль безопасности исследования.

В этих моделях было создано 1500 смоделированных субъектов. Субъекты имели среднюю (SD) массу тела 93,2 кг (14,1), как это наблюдалось в исследовании пациентов с оНСМ (Исследование 004, части А и В), и диапазон от 44,6 до 142,6 кг. Эти смоделированные субъекты также имели распределение генотипа/фенотипа CYP2C19, как следует из объединенных данных исследования:

EM	IM	PM	UM
64,8%	26,7%	3,8%	4,8%

[537] Распределение PK параметров для смоделированных субъектов было таким, как определено в PK модели. Не существует известной или ожидаемой корреляции между генотипом/фенотипом CYP2C19 и массой тела.

[538] В первом моделировании всем смоделированным субъектам вводили дозу 5 мг один раз в день (1 р/д) в течение 30 недель. Сравнение со спрогнозированной PK для дозы 5 мг 1 р/д для реальных субъектов-слабых метаболизаторов CYP2C19 (*2/*2) (PM) в комбинированных исследованиях продемонстрировало, что они были надлежащим образом охарактеризованы при моделировании. Было спрогнозировано, что только 2,9% субъектов превысят порог безопасности 700 нг/мл к Неделе 30, подавляющее большинство из которых были PM. Но 85% смоделированных субъектов не смогли превысить установленный минимальный порог эффективности в 350 нг/мл к Неделе 30, что подтверждает необходимость титрования дозы.

[539] Во втором моделировании все смоделированные субъекты получали 5 мг 1 р/д. В соответствии с алгоритмом введения в протоколе исследования EXPLORER оценка безопасности проводилась на Неделях 4, 6, 12, 18, 22 и 26 со снижением дозы через две недели для субъектов, имеющих концентрации выше 700 нг/мл, или прекращением введения для субъектов, имеющих концентрации выше 1000 нг/мл. При принятии решения об увеличении дозы до 10 или 15 мг 1 р/д учитывалась оценка на Неделях 6 и 12 для субъектов, имеющих концентрации ниже 350 нг/мл.

[540] На Фиг. 20 продемонстрирована динамика зависимости концентрации от времени для всех 1500 смоделированных субъектов (во втором моделировании), выделенная цветом по конечной дозе. Вертикальные точечные линии обозначают недели, когда проводились оценки безопасности или коррекции дозы (с коррекцией дозы вовлеченных субъектов через две недели). Горизонтальные пунктирные линии обозначают предписанные пороги безопасности (700 и 1000 нг/мл) и порог низкой концентрации (350 нг/мл).

[541] Прогнозируется, что на Неделе 30, 85% субъектов будут находиться в диапазоне 350–700 нг/мл, 15% – ниже этого диапазона и ни один – выше. Прогнозируется, что после окончательной коррекции дозы на Неделе 28, 13%, 38% и 46% субъектов будут получать дозы 5, 10 и 15 мг соответственно; 2,7% субъектов будут получать дозу 2,5 мг и для 0,73% возникнет необходимость прекращения приема с переходом на плацебо. Слабые метаболизаторы (PM, *2/*2) составляли всех субъектов, нуждающихся в прекращении приема с переходом на плацебо, и 60% пациентов, принимавших дозу 2,5 мг к Неделе 28.

[542] Из субъектов PM, для 17% потребовалось прекращение приема с переходом на плацебо; предполагалось, что 38%, 42% и 3% будут принимать 2,5, 5 и 10 мг после окончательной коррекции дозы на Неделе 28. Ни один из субъектов PM не получал дозу 15 мг.

[543] Данное моделирование демонстрирует, что в рамках алгоритма мониторинга безопасности и

коррекции дозы ожидается, что большинство субъектов останутся в пределах предполагаемого терапевтического окна 350–700 нг/мл.

Анализ:

[544] Двухкомпарментная линейная PK модель с абсорбцией первого порядка и задержкой абсорбции надлежащим образом характеризовала индивидуальные и средние концентрации для каждой дозы и исследования. Показатель массы тела оказал значительное влияние на общую экспозицию, находясь в модели в качестве влияющего фактора как на CL, так и на Q, а также влияющего фактора как на V₂, так и на V₃ (центральный и периферический объемы распределения). Это привело к прогнозируемым концентрациям в 1,25 раза выше у типового субъекта с оНСМ весом 70 кг по сравнению с субъектом весом 90 кг; и прогнозируемым концентрациям в 1,67 раза выше у типового субъекта с оНСМ весом 50 кг по сравнению с субъектом весом 90 кг.

[545] Было обнаружено, что ковариаты генотипа CYP2C19 относительно одной или двух копий аллеля *2 значительно снижают CL. Было обнаружено, что две копии аллеля *17 незначительно увеличивают CL, в то время как одна копия аллеля *17 не оказывает существенного влияния на CL. Это тестирование подтвердило группы фенотипов в качестве ковариат: слабый метаболизатор (PM; *2/*2); промежуточный метаболизатор (IM; *1/*2, *2/*17); экстенсивный метаболизатор (EM; *1/*1, *1/*17); и сверхбыстрый метаболизатор (UM; *17/*17). Группа EM считалась основным вариантом. В окончательной модели применялись другие ковариаты фенотипа.

[546] Взятые вместе, сочетание низкой массы тела и более высокой распространенности генотипов CYP2C19 PM в странах Азии позволяет предположить, что с точки зрения безопасности одна из схем введения препарата для лечения оНСМ включает начальную дозу в пределах 1-2,5 мг в день (например, 1 р/д), с последующей периодической коррекцией дозы в зависимости от ответа пациента (градиент ВТЛЖ и ФВЛЖ) и/или концентрации мавакаммтена в плазме.

Пример 11 Рандомизированное двойное заслепленное плацебо-контролируемое клиническое исследование и долгосрочное расширенное исследование безопасности для оценки мавакаммтена у взрослых японцев с симптоматической оНСМ

[547] Это двойное заслепленное рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование фазы 3 с параллельными группами для оценки безопасности, переносимости и эффективности мавакаммтена у субъектов-японцев с симптоматической оНСМ. В исследование будут включены приблизительно 45 субъектов. Субъекты будут рандомизированы в соотношении 2:1 (30 мавакаммтен, 15 плацебо). Исследование будет состоять из 4 периодов: период скрининга (5 недель), период лечения (30 недель), период долгосрочного расширенного лечения (102 недели) и период последующего наблюдения после лечения (8 недель).

[548] В течение периода лечения будет применяться схема титрования дозы для достижения безопасной и эффективной дозы для каждого субъекта на основе их собственных параметров ответа. Начальная доза будет составлять 2,5 мг (или соответствующее плацебо) один раз в день. Доза может быть скорректирована до 1, 2,5, 5, 10 и 15 мг. Оценки, включая ЭКГ, РК (концентрации в плазме перед введением дозы), СРЕТ и ТТЕ, будут выполняться в ходе визитов в рамках исследования. Доза будет скорректирована или временно прекращена в зависимости от этих оценок. Все субъекты, завершившие период плацебо-контролируемого лечения, могут перейти в период долгосрочного дополнительного (LTE) дозирования. В ходе LTE разрешена коррекция дозы. Субъекты, которые принимали плацебо, начнут с дозы 2,5 мг в ходе LTE.

Лечение и введение в исследовании

[549] В течение периода плацебо-контролируемого лечения рандомизированные субъекты, получавшие мавакамтен в капсулах с немедленным высвобождением по 2,5 мг или соответствующее плацебо 1 р/д в течение первых 8 недель периода дозирования с образцами фармакокинетики перед введением дозы, взятыми на Неделе 4, 6 и 8. Если на Неделе 4, РК перед введением дозы составляет 700-1000 нг/мл, доза будет снижена до 1 мг 1 р/н на Неделе 6. Во всех других моментах времени доза будет корректироваться на основе преддозовой фармакокинетики и оценки ТТЕ, проведенной в центральной лаборатории, на Неделе 8 на основе оценок на Неделе 6, на Неделе 14 – на основе Недели 12 и на Неделе 20 – на основе Недели 18. Допустимыми дозами на Неделе 8 будут 1, 2,5, 5 мг или плацебо. Доза 10 мг будет доступна с Недели 14, а 15 мг – с Недели 20. Критерии титрования для коррекции дозы приведены в Таблицах 11.1 и 11.2.

Таблица 11.1 РК критерии для снижения дозы путем титрования (требуется ФВЛЖ $\geq 50\%$)

Время оценки	РК перед введением дозы (нг/мл)	Время и снижение дозы
Неделя 4	700 < РК < 1000	Неделя 6: уменьшение до 1 мг
Неделя 6	700 < РК < 1000	Неделя 8: Уменьшение до следующей меньшей дозы (от 2,5 до 1 мг, от 1 мг до плацебо)
Неделя 8	700 < РК < 1000	Через 2 недели: Уменьшение до следующей меньшей дозы (от 5 до 2,5 мг, от 2,5 до 1 мг, от 1 мг до плацебо)
Неделя 12	700 < РК < 1000	Неделя 14: Уменьшение до следующей меньшей дозы (от 5 мг до 2,5 мг, от 2,5 мг до 1 мг, от 1 мг до плацебо)
Неделя 18	700 < РК < 1000	Неделя 20: Уменьшение до следующей меньшей дозы (от 10 мг до 5 мг, от 5 мг до 2,5 мг, от 2,5 мг до 1 мг, от 1 мг до плацебо)

Таблица 11.2 Критерии повышения дозы путем титрования (требуется ФВЛЖ $\geq 55\%$)

Время оценки: Неделя 6, 12 и 18	Титрование дозы	Неделя 8 Время и доза	Неделя 14 Время и доза	Неделя 20 Время и доза
РК < 350 нг/мл И градиент Вальсальвы ≥ 30 мм рт.ст	Увеличение	1 \rightarrow 2,5 мг 2,5 \rightarrow 5 мг	1 \rightarrow 2,5 мг 2,5 \rightarrow 5 мг 5 \rightarrow 10 мг	1 \rightarrow 2,5 мг 2,5 \rightarrow 5 мг 5 \rightarrow 10 мг 10 \rightarrow 15 мг
РК < 350 нг/мл И градиент Вальсальвы < 30 мм рт.ст	Без изменений	Продолжение предыдущей дозы	Продолжение предыдущей дозы	Продолжение предыдущей дозы
350 \leq РК \leq 700 нг/мл (независимо от градиента Вальсальвы)	Без изменений	Продолжение предыдущей дозы	Продолжение предыдущей дозы	Продолжение предыдущей дозы

[550] После третьего титрования дозы на Неделе 20 дальнейшее повышение дозы путем титрования не проводится; цель состоит в том, чтобы доза оставалась неизменной, за исключением случаев преждевременного прекращения приема по соображениям безопасности или по другим причинам.

Пример 12 Поисковое, открытое, исследование мавакамтена фазы 2а для подтверждения концепции (МУК-461) у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) и хроническим повышением кардиального тропонина-I и/или NT-proBNP

[551] Это исследование для подтверждения концепции фазы 2а с целью оценки безопасности, переносимости и предварительной эффективности лечения мавакамтеном в отношении уровней кардиального тропонина I (сTnI) и уровней N-концевого натрийуретического пептида pro b-типа (NT-proBNP) у участников с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) и хроническим повышением уровней сTnI и/или NT-proBNP.

[552] Цели и критерии оценки. Первичные, поисковые и фармакокинетические (PK) цели и критерии оценки в исследовании являются следующими:

Цели	Критерии оценки
Первичные	
<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на уровни сTnI (в покое) 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 в уровнях сTnI (в покое), оцененных с помощью высокочувствительного анализа
<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на уровни NT-proBNP (в покое) 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 в уровнях NT-proBNP (в покое)
<ul style="list-style-type: none"> Оценить безопасность и переносимость 26-недельного курса мавакамтена 	<ul style="list-style-type: none"> Частота и тяжесть нежелательных явлений (АЕ), возникающих в ходе лечения, нежелательных явлений, представляющих особый интерес (симптоматическая передозировка, исходы беременности, фракция выброса левого желудочка [ФВЛЖ] $\leq 30\%$), и серьезных нежелательных явлений; лабораторные отклонения; основные показатели жизнедеятельности; и нарушения сердечного ритма
Поисковые	
<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на уровни кардиального тропонина Т (сTnТ) (в покое) 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 в уровнях сTnТ (в покое), оцененных с помощью высокочувствительного анализа
<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на диастолическую функцию (как с физической нагрузкой, так и без нее) по данным трансторакальной эхокардиограммы (ТТЕ) 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 ТТЕ-показателей диастолической функции в покое Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 ТТЕ-показателей диастолической функции при физической нагрузке по данным стресс-эхокардиограммы
<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на систолическую функцию (как с физической нагрузкой, так и без нее) по данным ТТЕ 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 ТТЕ-показателей систолической функции (например, ФВЛЖ) Изменение по сравнению с исходным уровнем к

	Неделе 26 ТТЕ-показателей систолической функции при физической нагрузке по данным стресс-эхокардиограммы
<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы (6MWT) 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 в показателе дистанции в тесте 6MWT
<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на активность, измеряемую с помощью акселерометрии 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 в единицах среднесуточной активности, измеряемой с помощью акселерометрии
<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 класса по NYHA
<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на балл по Канзасскому опроснику для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ) 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 балла по KCCQ
<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на баллы краткого опроса из 12 пунктов (SF-12) 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 балла по SF-12
<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на уровни сTnI после физической нагрузки 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 в уровнях сTnI после физической нагрузки, оцененных с помощью высокочувствительного анализа
<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на уровни сTnT после физической нагрузки 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 в уровнях сTnT после физической нагрузки, оцененных с помощью высокочувствительного анализа
<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на уровни NT-proBNP после физической нагрузки 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем к Неделе 26 уровней NT-proBNP после физической нагрузки
Фармакокинетические	
<ul style="list-style-type: none"> Охарактеризовать профиль PK мавакамтена у индивидуумов с HFrEF с хроническим повышением сTnI и/или NT-proBNP 	<ul style="list-style-type: none"> Концентрация мавакамтена в плазме в динамике PK-параметры с применением популяционного PK подхода

[553] Это многоцентровое поисковое открытое исследование для изучения эффективности и/или фармакодинамического эффекта, РК, безопасности и переносимости мавакамтена примерно у 35 амбулаторных участников с симптоматической HFrEF и повышенным уровнем сTnI и/или повышенным уровнем NT-proBNP, как определено в критериях включения/невключения. Исследование будет включать период скрининга продолжительностью до 7 недель (с первоначальным предварительным скринингом биомаркеров, который может быть выполнен удаленно медсестрой на дому), 26-недельный период лечения и 8-недельный период наблюдения после лечения. Количество участников, участвующих в исследовании без повышенного (> 99-го перцентиля) высокочувствительного сTnI (hs-cTnI) будет ограничено до 20. Участники получают 26-недельный курс мавакамтена, за которым последует 8-недельный период вымывания. Все участники первоначально будут получать 2,5 мг перорально каждый день. На Неделе 14 доза для некоторых участников может быть увеличена до 5 мг перорально каждый день. Промежуточный анализ будет проведен после того, как первые 10 участников достигнут окончания лечения (Неделя 26). Данные будут использованы для оценки предварительных эффектов мавакамтена на уровни NT-proBNP и hs-cTnI в целевом сегменте HFrEF и определения целесообразности каких-либо изменений в стратегии дозирования и/или количестве участников.

Критерии включения

[554] Критерии включения:

1. Способность понимать и соблюдать процедуры исследования, понимать риски, связанные с исследованием, и предоставить письменное информированное согласие в соответствии с федеральными, местными и институциональными правилами до первой процедуры исследования.
2. Возраст по меньшей мере 50 лет на Скрининге.
3. Масса тела превышает 45 кг на Скрининге.
4. Задокументированные предшествующие объективные признаки сердечной недостаточности по одному или большему количеству из следующих критериев:
 - Предшествующая госпитализация по поводу сердечной недостаточности с задокументированными рентгенологическими признаками застоя в легких.
 - Повышенное конечно-диастолическое давление в левом желудочке (LV) или давление при заклинивании легочных капилляров в покое (≥ 15 мм рт.ст.) или при физической нагрузке (≥ 25 мм рт.ст.).
 - Повышенный уровень NT-proBNP (> 400 пг/мл) или мозгового натрийуретического пептида (BNP) (> 200 пг/мл). При отсутствии квалификационных исторических уровней NT-proBNP или BNP, соответствующих этому пороговому значению, скрининг NT-proBNP, соответствующий пороговому значению критерия включения 5, будет соответствовать критерию включения 4.
 - Эхокардиографические признаки медиального соотношения E/e' ≥ 15 или увеличения левого предсердия (индекс объема левого предсердия > 34 мл/м²) в сочетании с длительной терапией спиронолактоном, эплереноном или петлевым диуретиком.
5. Соответствие любому одному или большему количеству из следующих критериев:
 - Скрининговый уровень hs-cTnI > 99 -го перцентиля (при начальном скрининговом измерении со вторым измерением во время скрининга в пределах $\pm 25\%$ от начального измерения). или
 - Уровень NT-proBNP* > 300 пг/мл при начальном скрининговом измерении (если нет фибрилляции или трепетания предсердий) или > 750 пг/мл (если есть фибрилляция или трепетание предсердий). или
 - Если скринингованный участник имеет африканское происхождение или имеет индекс массы тела $230,0$ кг/м², скрининговый уровень NT-proBNP* > 240 пг/мл (если нет фибрилляции или трепетания

предсердий) или > 600 пг/мл (если есть фибрилляция или трепетание предсердий).

*Не более 20 участников могут участвовать в исследовании без скринингового уровня hs-cTnI > 99 го процентиля.

6. Документально подтвержденная ФВЛЖ $\geq 60\%$ на скрининговом визите, что определено центральной лабораторией эхокардиографии, и отсутствие в анамнезе предшествующей ФВЛЖ $\leq 45\%$.

7. Документально подтвержденный повышенный индекс массы левого желудочка (LVMI) при двумерной визуализации (>95 г/м² для женщин и >115 г/м² для мужчин) ИЛИ максимальная толщина стенки левого желудочка 212 мм. По согласованию с сопредседателями исследования и MyoKardia после промежуточного обзора данных (и с документированием такого пересмотра и решения в примечании к файлу) пороговое значение LVMI для включения может быть увеличено, если это будет сочтено целесообразным.

8. Надлежащие акустические окна на скрининговой ТТЕ в покое, что определено центральной эхокардиографической лабораторией, для обеспечения высокой вероятности получения высококачественных ТТЕ в ходе всего исследования.

9. Наличие на Скрининге симптомов II или III класса по NYHA.

10. Лабораторные параметры безопасности (биохимия, гематология, коагулограмма и анализ мочи) в пределах нормы (в соответствии с референсным диапазоном центральной лаборатории) на Скрининге; однако субъект с лабораторными параметрами безопасности, выходящими за пределы нормы, может быть включен, если он соответствует всем следующим критериям:

- Лабораторный параметр безопасности, выходящий за пределы нормы, расценивается исследователем как клинически незначимый. В этом случае исследователь должен обсудить рассматриваемый результат с медицинским монитором исследования до включения пациента в исследование.

- Если есть результат определения аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы, значение должно быть < 3 x верхних пределов эталонного диапазона лаборатории.

- Расчетная скорость клубочковой фильтрации с поправкой на размер тела составляет ≥ 45 мл/мин/1,73 м².

11. Участники женского пола не должны быть беременными или кормящими грудью и, если они ведут активную половую жизнь (и не находятся в постменопаузе или не являются хирургически стерильными в соответствии с определением, приведенным ниже), должны использовать один из следующих высокоэффективных методов контроля рождаемости с момента Скринингового визита в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого препарата. Партнеры-мужчины участниц женского пола также должны использовать контрацептивные средства (например, барьерные методы, презерватив или вазэктомию).

- Комбинированная (эстроген- и прогестагенсодержащая) гормональная контрацепция, ассоциированная с ингибированием овуляции, или только прогестагенная гормональная контрацепция, ассоциированная с ингибированием овуляции, посредством перорального, имплантируемого или инъекционного пути введения

- Внутриматочное устройство.

- Внутриматочная гормон-высвобождающая система.

- Женщина является хирургически стерильной в течение 6 месяцев или находится в постменопаузе в течение 1 года. Постоянная стерилизация включает гистерэктомию, двустороннюю овариэктомию, двустороннюю сальпингэктомию и/или документально подтвержденную двустороннюю окклюзию маточных труб по меньшей мере за 6 месяцев до скрининга. Женщины считаются постменопаузальными, если у них

была аменорея в течение по меньшей мере 1 года или более после прекращения приема всех экзогенных гормональных препаратов, а уровень фолликулостимулирующего гормона находится в постменопаузальном диапазоне.

Критерии невключения

[555] Критерии невключения:

1. Пациент ранее участвовал в клиническом исследовании, в котором получал мавакамтен.
2. Повышенная чувствительность к любому из компонентов состава мавакамтена.
3. Пациент участвовал в клиническом исследовании, в котором получал какой-либо исследуемый препарат (или в настоящее время применяет исследуемое устройство) в течение 30 дней до Скрининга или в течение 5-кратного периода полувыведения (в зависимости от того, что дольше).
4. Пациент имеет предшествующий диагноз гипертрофической кардиомиопатии ИЛИ известное инфильтративное нарушение или нарушение накопления, которое может вызвать HFrEF и/или гипертрофию сердца, например, амилоидоз, болезнь Фабри или синдром Нунан с гипертрофией ЛЖ ИЛИ положительный результат иммунофиксации в сыворотке.
5. Пациент имеет какие-либо заболевания, препятствующие проведению стресс-тестов с физической нагрузкой (для стресс-эхокардиограммы).
6. Пациент имеет в анамнезе обмороки в течение последних 6 месяцев или устойчивую желудочковую тахикардию при физической нагрузке в течение последних 6 месяцев.
7. Пациент имеет в анамнезе внезапную остановку сердца с успешными реанимационными мероприятиями в любое время или известный разряд имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора в течение 6 месяцев до Скрининга.
8. Пациент имеет персистирующую или постоянную фибрилляцию предсердий без получения антикоагулянтов в течение по меньшей мере 4 недель до Скрининга, и/или не имеет надлежащего контроля частоты сердечных сокращений в течение 6 месяцев до Скрининга (Примечание: допускаются пациенты с персистирующей или постоянной фибрилляцией предсердий, принимающие антикоагулянты и надлежащим образом контролируемые частоту сердечных сокращений).
9. Для участников, принимающих бета-блокаторы, верапамил или дилтиазем, любая коррекция дозы менее чем за 14 дней до Скрининга.
10. Пациенты в настоящее время принимают или планируют принимать во время исследования: (а) комбинацию бета-блокатора и верапамила или комбинацию бета-блокатора и дилтиазема, (b) дизопирамид или (c) биотин или биотинсодержащие добавки/поливитамины.
11. Пациент имеет какие-либо отклонения на электрокардиограмме (ЭКГ), которые, по мнению исследователя, расцениваются как представляющее риск для безопасности участника (например, атриовентрикулярная блокада второй степени типа II)
12. Пациент имеет либо: (а) известную невазкуляризованную болезнь коронарных артерий ЛИБО (b) острый коронарный синдром за последние 3 месяца.
13. Пациент имеет известный стеноз аортального клапана средней или тяжелой степени, гемодинамически значимый митральный стеноз или тяжелую митральную или трикуспидальную регургитацию на Скрининге (все на усмотрение исследователя).
14. Пациент имеет какое-либо острое или серьезное сопутствующее заболевание (например, серьезную инфекцию или гематологическую, почечную, метаболическую, желудочно-кишечную или эндокринную дисфункцию), которое, по мнению исследователя, может привести к преждевременному прекращению

участия в исследовании или помешать измерению или интерпретации параметров эффективности и безопасности в исследовании.

15. Пациент имеет тяжелую хроническую обструктивную болезнь легких или другое тяжелое заболевание легких, требующее домашнего кислорода, постоянной небулайзерной терапии, постоянной пероральной терапии стероидами или госпитализации по поводу легочной декомпенсации в пределах 12 месяцев.

16. Гемоглобин < 10,0 г/дл.

17. Индекс массы тела $\geq 45,0$ кг/м².

18. Положительный серологический тест на Скрининге на инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита С или вирусом гепатита В. Допускаются участники с положительным результатом на BsAb к гепатиту, поскольку этот положительный серологический тест указывает на наличие нейтрализующих защитных антител и не свидетельствует о хронической инфекции.

19. Активная коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) и/или другая острая респираторная инфекция на момент Скрининга или рандомизации.

20. Анамнез клинически значимого злокачественного заболевания в течение 5 лет до Скрининга:

· В исследование могут быть включены участники, успешно пролеченные по поводу неметастатической плоскоклеточной или базально-клеточной карциномы кожи или надлежащим образом пролеченные по поводу карциномы шейки матки *in situ*

21. Анамнез или признаки любого другого клинически значимого нарушения, патологического состояния или заболевания (за исключением перечисленных выше), которые, по мнению исследователя или медицинского монитора, могут представлять риск для безопасности участника или препятствовать оценке, проведению процедур или завершению исследования.

22. В настоящее время пациент принимает или принимал в пределах 14 дней до Скрининга запрещенные лекарственные средства (включая безрецептурные препараты), такие как ингибитор цитохрома P450 (CYP) 2C19 (например, омепразол, эзомепразол), сильный ингибитор CYP3A4 или препарат зверобоя.

23. Предшествующее или сопутствующее лечение кардиотоксическими агентами, такими как доксорубин или аналогичные препараты.

24. Невозможность выполнить требования исследования, включая количество необходимых визитов в центр проведения клинического исследования.

25. Пациент является сотрудником или родственником лица, работающего в компании MyoKardia, исследователя, представителем персонала центра проведения клинического исследования или членом семьи такого персонала.

26. Глобальная продольная деформация левого желудочка по данным ТТЕ находится в диапазоне от 0 до -12,0 (оценивается в центральной лаборатории ТТЕ).

27. Невозможно участвовать в 6MWT (например, неамбулаторный пациент и т. д.).

28. Уровень NT-proBNP на Скрининге >2000 пг/мл.

Процедуры и лечение в исследовании:

[556] Дозы мавакамтена, применяемые в этом исследовании, будут составлять 2,5 и 5 мг. Коррекция дозы на Неделе 14 будет основываться на биомаркерах (hs-cTnI и NT-proBNP) и ФВЛЖ, измеренных на визите Неделя 12.

[557] Визиты в исследовании будут осуществляться во время Скрининга, в День 1, на Неделе 6, Неделе 12, Неделе 14, Неделе 20, Неделе 26, на визите окончания исследования (EOS) на Неделе 34. Оценки в ходе

периода лечения будут включать основные показатели жизнедеятельности, АЕ, прием сопутствующих лекарственных средств, сокращенный физикальный осмотр, масса тела, ЭКГ в 12 отведениях, ТТЕ в покое, взятие образцов для РК, лабораторные оценки безопасности (биохимия, гематология, панель коагуляции и анализ мочи), hs-cTnI, высокочувствительный cTnT, NT-proBNP, тест мочи на беременность (только для женщин детородного возраста), образец крови на диагностические биомаркеры, класс по NYHA, балл KCCQ и балл SF-12. 6MWT будет проводиться дважды во время Скрининга, на Неделе 26 и на Неделе 34/EOS. Постнагрузочная стресс-ТТЕ будет проводиться не более чем за 5 дней до первой дозы, на Неделе 26 и на Неделе 34/EOS. Акселерометрия будет проводиться со второго Скринингового визита до Недели 34. Образцы для генотипирования и фармакогенетики будут собраны в День 1 до введения дозы. Кроме того, с участниками свяжутся по телефону на Неделях 2, 4, 8, 10, 16, 18, 22 и 24 для сбора информации о АЕ и приеме сопутствующих лекарственных средств. Участники, которые досрочно прекратят прием исследуемого препарата в любое время, должны будут осуществить визит досрочного прекращения приема препарата в пределах 14 дней после прекращения приема исследуемого препарата и визит EOS на Неделе 34.

[558] Все участники первоначально будут получать 2,5 мг мавакамтена перорально один раз в день (1 р/д). На Неделе 14 доза для некоторых участников может быть увеличена до 5 мг 1 р/д в зависимости от уровня биомаркеров (hs-cTnI и NT-proBNP) и ФВЛЖ, измеренной на визите на Неделе 12.

[559] Для участников, начинающих участие в исследовании с уровнем hs-cTnI > 99-го перцентилия, доза будет увеличена до 5 мг на Неделе 14 при соблюдении всех следующих условий:

- Уровень hs-cTnI (на Неделе 12) составляет >99-го перцентилия и не снизился по меньшей мере на 30% по сравнению со средним значением всех доступных измерений до лечения (предварительный скрининг, скрининг и День 1 до введения дозы); И
- ФВЛЖ в покое (на Неделе 12) не снизилась на $\geq 15\%$ (относительное снижение по сравнению со средним значением всех доступных измерений ФВЛЖ на скрининге и до введения дозы в День 1); И
- Уровень NT-proBNP не увеличился на $> 50\%$ по сравнению со средним значением всех доступных измерений LVEF на скрининге и до введения дозы в День 1.

[560] Для участников, начинающих участие в исследовании с повышением NT-proBNP и hs-cTnI ≤ 99 -го перцентилия, доза будет увеличена до 5 мг на Неделе 14 при соблюдении всех следующих условий:

- Уровень NT-proBNP (на Неделе 12) превышает верхнюю границу нормы и не снижается по меньшей мере на 50% и не увеличивается по меньшей мере на 50% по сравнению со средним значением всех доступных измерений до лечения (предварительный скрининг, скрининг и День 1 до введения дозы); И
- ФВЛЖ в покое (на Неделе 12) не снизилась на $\geq 15\%$ (относительное снижение по сравнению со средним значением всех доступных измерений ФВЛЖ на скрининге и до введения дозы в День 1).

[561] Также будет предусмотрено временное или постоянное прекращение лечения на основе показателей ФВЛЖ после всех визитов, в ходе которых эти показатели измерялись:

- (1) если локальный специалист по сонографии определяет, что ФВЛЖ составляет $\leq 45\%$: В этих обстоятельствах специалист по сонографии должен пересмотреть и повторно оценить результаты, по меньшей мере, с одним другим специалистом, имеющим квалификацию в оценке эхокардиографии (может быть исследователем), в дополнение к информированию исследователя. Если результат подтверждается локально (ФВЛЖ $\leq 45\%$), то прием исследуемого препарата будет временно прекращен с последующим прекращением лечения на постоянной основе, если это будет подтверждено основной лабораторией эхокардиографии. В случае, если в центральной лаборатории

не подтвердится результат $\leq 45\%$, исследователь и медицинский монитор (при необходимости с участием координирующих исследователей) обсудят результаты участника исследования, чтобы определить, можно ли возобновить лечение и в какой дозе (с письменной документацией до возобновления лечения).

- (2) Если центральная лаборатория эхокардиографии определит, что ФВЛЖ снизилась (относительное снижение) на 20% или более по сравнению с исходным уровнем (среднее значение всех измерений скрининга/до введения дозы), ИЛИ что ФВЛЖ составляет $< 50\%$, но $> 45\%$, прием исследуемого препарата будет быть временно прекращен на 2 недели. В случае, если центральная основная лаборатория сочтет качество ТТЕ ненадлежащим для точной оценки ФВЛЖ, следует предпринять попытку провести повторную внеплановую ТТЕ для этой цели; однако, если это невозможно или если ФВЛЖ по-прежнему не может быть количественно оценена, основная лаборатория ТТЕ должна качественно определить, является ли ФВЛЖ $< 50\%$, и эта информация будет использоваться для принятия решения о временном прекращении приема препарата.
- (3) Если локальный исследователь проинформирован о том, что ФВЛЖ составляет $< 50\%$ при ТТЕ, выполненной вне исследования, прием исследуемого препарата следует временно прекратить, а ТТЕ-изображения, полученные вне исследования, направить для описания специалистам основной лаборатории ТТЕ. Если основная лаборатория ТТЕ определяет, что ФВЛЖ составляет $\leq 45\%$ по ТТЕ, прием исследуемого препарата должен быть окончательно прекращен. Если основная лаборатория ТТЕ определяет, что ФВЛЖ составляет $< 50\%$, но $> 45\%$: процедуры по п. (2) выше должны быть соблюдены. В случае, если изображения ТТЕ, полученные вне исследования, обуславливающие необходимость временного прекращения приема препарата, недоступны для основной лаборатории, необходимо своевременно выполнить внеплановую ТТЕ в рамках исследования, чтобы получить изображения и отправить их в основную лабораторию для этих целей.

[562] Если прием исследуемого препарата временно прекращается согласно (2), его можно возобновить через 2 недели, если повторная ТТЕ демонстрирует, что участник больше не соответствует критериям, обуславливающим временное прекращение приема при последующей ТТЕ. Доза при возобновлении будет составлять 2,5 мг независимо от дозы на момент временного прекращения приема. Если участник соответствует критериям временного прекращения приема во второй раз после возобновления приема исследуемого препарата, прием исследуемого препарата будет окончательно прекращен.

[563] Если прием исследуемого препарата прекращен по какой-либо причине, прямо или косвенно связанной с пандемией COVID-19 (включая, помимо прочего, невозможность выполнения ТТЕ и/или анализа биомаркера, проблемы с поставками препарата и т. д.), исследователь и медицинский монитор (с консультацией сопредседателей исследования, если это необходимо) обсудят и взаимно одобряют (с письменной документацией) любой план возобновления приема исследуемого препарата для отдельного участника исследования.

[564] Доза может быть снижена титрованием в целях безопасности в любое время. Безопасность будет контролироваться на протяжении всего исследования.

Пример 13. Кристаллическая форма А мавакамтена.

Сокращения

API = активный фармацевтический ингредиент = мавакамтен

DCM = дихлорметан

DSC = дифференциальная сканирующая калориметрия

ч = час(часы)

HFIPA = гексафторизопропанол

HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография

HSM = высокотемпературная микроскопия

IPC = интегрированное управление процессом

MIBK = метилизобутилкетон

MTBE = метил-трет-бутиловый эфир

ND = не обнаружено

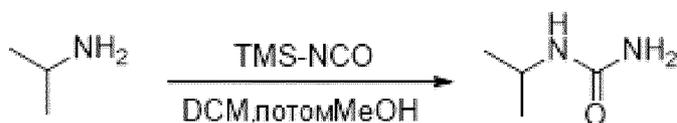
RT или t_r = комнатная температура

TGA = термогравиметрический анализ

TMS-NCO = изоцианатотриметилсилан (*m.e.*, (триметилсилил)изоцианат)

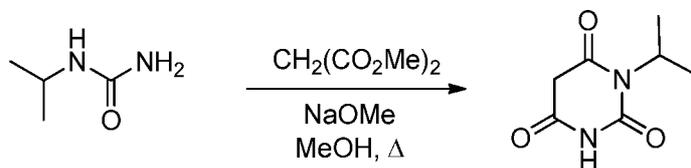
XRPD = порошковая рентгеновская дифракция

Пример 13.1: Приготовление API



1.1

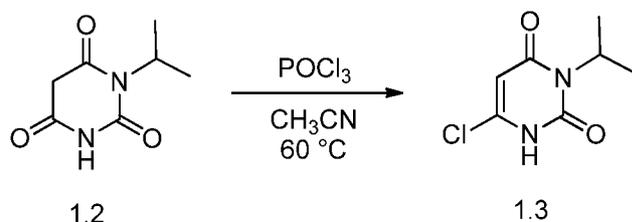
[565] **Соединение 1.1. Синтез пропан-2-ил мочевины.** В круглодонную колбу объемом 1 л, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой аргона, помещали раствор пропан-2-амина (35,91 г, 607,51 ммоль, 1,00 экв) в дихлорметане (1000 мл). К раствору добавляли изоцианато-триметилсилан (68,56 г, 595,11 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого добавляли по каплям метанол (300 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор оставляли для реакции при перемешивании еще на 2 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси этанол/эфир (1:40). Твердое вещество собирали фильтрованием. В результате получали 53 г (85%) пропан-2-ил мочевины (соединение 1.1) в виде белого твердого вещества.



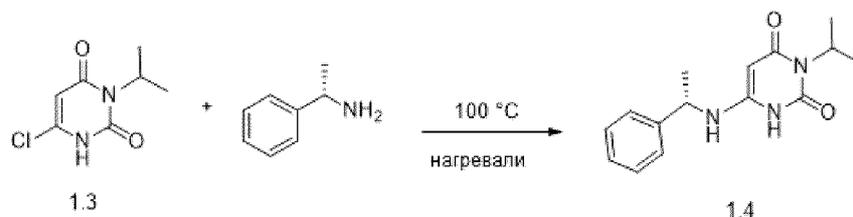
1.1

1.2

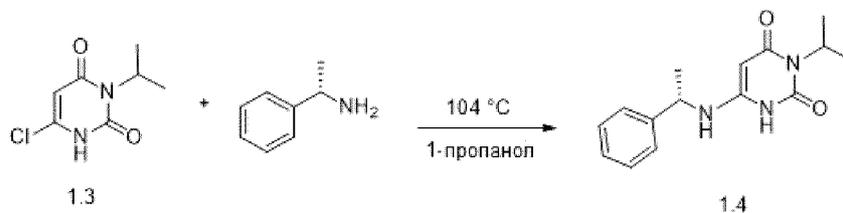
[566] **Соединение 1.2. Синтез 1-изопропилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-триона (метанол).** В круглодонную колбу объемом 2 л, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой аргона, помещали метанол (1000 мл). После этого добавляли металлический натрий (39,1 г, 1,70 моль, 2,50 экв.) порциями при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C. К этому раствору добавляли пропан-2-ил мочевины (69 г, 675,58 ммоль, 1,00 экв; соединение 1.1) и 1,3-диметилпропандиоат (98,2 г, 743,29 ммоль, 1,10 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи на масляной бане при 70°C. Значение pH раствора довели до 3 с помощью концентрированного хлористого водорода. Полученную смесь концентрировали в



[569] **Соединение 1.3. Синтез 6-хлор-3-изопропилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (ацетонитрил).** 1-Изопропилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион (6,200 кг, 36,43 моль; соединение 1.2), безводный ацетонитрил (24,4 кг) и оксихлорид фосфора (6,184 кг, 40,33 моль, 1,1 экв.) добавляли в 100-литровый реактор. Смесь нагревали до 55 °С и выдерживали при 55–60 °С в течение 21,7 ч. Анализ HPLC в процессе изготовления показал, что осталось 0,6% исходного материала триона. Затем смесь охлаждали до 24 °С и загружали питьевую воду (62,0 кг) в течение 31 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже 35 °С. Полученную суспензию перемешивали при 23–26 °С в течение 3,1 ч, затем фильтровали. Твердые вещества промывали питьевой водой (37,2 кг) и затем сушили в вакууме при температуре *прибл.* 60 °С в течение 18,5 ч с получением 4,726 кг (69%) 6-хлор-3-изопропилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (соединение 1.3) в виде светло-коричневого твердого вещества с чистотой 99,48% (а/а).

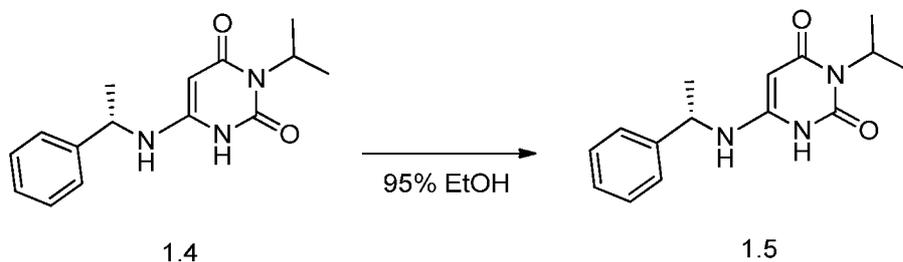


[570] **Соединение 1.4. Синтез API (Чистый 1-фенилэтан-1-амин).** В круглодонную колбу вместимостью 1000 мл, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере аргона, помещали 6-хлор-3-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион (40 г, 212,08 ммоль, 1,00 экв.) в (1*S*)-1-фенилэтан-1-амине (64,4 г, 531,44 ммоль, 2,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 100 °С на масляной бане. Остаток наносили на силикагелевую колонку с дихлорметаном/метанолом (10/1). Неочищенный продукт перекристаллизовывали из эфира. В результате получали 30,7127 г (53%) 6-[[1*S*)-1-фенилэтил]амино]-3-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-диона (соединение 1.4) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (ES, *m/z*) [*M*+*H*]⁺ 274,10, [*2M*+*H*]⁺ 547,25, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, ppm): δ 9,78 (s, 1H), 7,31–7,39 (m, 4H), 7,23–7,29 (m, 1H), 6,50–6,52 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 4,85–4,95 (m, 1H), 4,44–4,54 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 1,38–1,40 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,25–1,28 (m, 6H).



[571] **Соединение 1.4. Синтез неочищенного API (крупномасштабный).** В реактор на 100 л загружали 6-хлор-3-изопропилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3,715 кг, 19,70 моль; соединение 1.3), 1-пропанол (9,0 кг) и (S)-(-)-1-фенилэтиламин (5,980 кг, 49,35 моль, 2,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 104 °С при перемешивании (250 об/мин) в течение 20 часов. Анализ HPLC выявил 0,9% остаточного соединения 1.3.

Затем раствор охлаждали до 87 °С и добавляли питьевую воду (22,3 кг). Смесь охлаждали до 25 °С и полученную взвесь перемешивали в течение 21,5 ч при 15–25 °С. Полученную суспензию фильтровали. Твердые вещества промывали питьевой водой (19,7 кг) и МТВЕ (14,5 кг), а затем сушили в вакууме при 60 °С в течение 18 ч, получая 4,949 кг (92%) неочищенного АРІ (соединение 1.4). HPLC-анализ материала выявил 100% чистоту (a/a).



[572] **Соединение 1.5. Приготовление очищенного АРІ (крупномасштабное).** В 100-литровый реактор загружали неочищенный АРІ (4,942 кг, 18,08 моль; соединение 1.4) и 95% этанол (39,0 кг). Суспензию нагревали до 75 °С при перемешивании (250 об/мин). Полученный раствор очищали во втором 100-литровом реакторе фильтрованием через фильтрующий патрон 1,2 мкм. Картридж фильтра промывали 95% EtOH (1,954 кг) и промывную жидкость переносили в приемный реактор объемом 100 л. Содержимое приемного сосуда нагревали с обратным холодильником (76–78 °С) в течение 10 мин, затем раствор охлаждали до 10 °С в течение 3,5 ч. Полученную взвесь перемешивали при *прибл.* 5–10 °С в течение 25 ч, затем суспензию фильтровали. Твердые вещества промывали МТВЕ (14,5 кг) и затем сушили в вакууме при 60 °С в течение 15,5 ч, получая 4,311 кг (87%) очищенного АРІ. Аналитические данные для очищенного АРІ обсуждаются ниже в Таблице 13.1.

Таблица 13.1. Аналитические данные для очищенного АРІ

СПОСОБ	ОГРАНИЧЕНИЯ	РЕЗУЛЬТАТЫ
XRPD	NA	Соответствует эталону.
HPLC	> 99,5% (a/a) Все примеси < 0,1%.	100,0% (a/a) Примесей не обнаружено.
HPLC	NA	99,97% (a/a) 0,026% МУК-460 (энантиомер)
Остаточные растворители GC (TM1094)	Виды f	Обнаруженное количество
	CH ₃ CN	ND
	EtOH	523 ppm
	MTBE	20 ppm
	1-пропанол	ND*
	(S)-1-фенилэтиламин	115 ppm

*ND = не обнаружено

Пример 13.2: Идентификация и характеристика формы А

[573] Три образца АРІ (партии 2-4, 2-5 и 2-6) были проанализированы и идентифицированы как

кристаллическая твердая форма, которая была обозначена как форма А.

Процедуры

[574] Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD): *PANalytical EXPERT Pro MPD Дифрактометр – Пропускание*. Профили XRPD получали с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего пучка Cu-излучения, полученного с остро сфокусированного источника Optix. Многослойное зеркало с эллиптической градуировкой применяли для фокусировки рентгеновских лучей Cu Ka через образец на детектор. Перед анализом был проанализирован образец кремния (NIST SRM 640d), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует NIST-сертифицированному положению. Образец образца помещали между пленками толщиной 3 мкм и анализировали в геометрии пропускания. Для минимизации фона, создаваемого воздухом, применяли поглотитель пучка, короткий антирассеивающий удлинитель, антирассеивающий ножевой коллиматор. Щели Соллера для падающего и дифрагированного пучков применяли для минимизации уширения из-за осевого расхождения. Дифрактограммы собирали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector v. 2.2b.

[575] *PANalytical EXPERT Pro MPD Дифрактометр – Отражение*. Дифрактограммы XRPD получали с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего пучка Cu Ka-излучения, полученного с остро сфокусированного источника с применением никелевого фильтра. Дифрактометр был настроен с применением симметричной геометрии Брэгга-Брентано. Перед анализом проанализировали образец кремния (NIST SRM 640d), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует NIST-сертифицированному положению. Образец был приготовлен в виде тонкого круглого слоя, центрированного на кремниевой подложке с нулевым фоном. В некоторых случаях образцы готовили в атмосфере азота. Противорассеивающие щели (SS) применяли для минимизации фона, создаваемого воздухом. Щели Соллера для падающего и дифрагированного пучков применяли для минимизации уширения из-за осевого расхождения. Дифрактограммы собирали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector v. 2.2b.

[576] Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC): DSC осуществляли с помощью дифференциального сканирующего калориметра TA Instruments 2920. Калибровку температуры выполняли с применением металла индия, соответствующего требованиям NIST. Образец помещали в алюминиевый поддон для DSC, накрытый крышкой, и точно регистрировали вес. Взвешенный алюминиевый поддон, имеющий форму поддона для образца, помещали на референтную сторону ячейки. Код метода на термограмме представляет собой аббревиатуру начальной и конечной температуры, а также скорости нагревания; например, -30-250-10 означает «от -30 °C до 250 °C, при 10 °C/мин.». В следующей таблице обобщены сокращения, применяемые для конфигураций поддонов:

Аббревиатура комментариях	в	Значение
TOC		Тзего завальцованный поддон
HS		Крышка герметично закупорена
HSLP		Крышка герметично закупорена и перфорирована лазерным отверстием
C		Крышка завальцована
NC		Крышка не завальцована

[577] Термогравиметрический анализ (TGA): TG анализы выполняли с помощью термогравиметрического анализатора TA Instruments 2950. Калибровку температуры проводили с применением никелевого и никель-алюминиевого сплава (Alumel™). Каждый образец помещали в платиновый поддон и помещали в TG печь. Печь нагревали при продувке азотом. Код метода на термограмме представляет собой аббревиатуру начальной и конечной температуры, а также скорости нагревания; например, 25-350-10 означает «от 25 °C до 350 °C, при 10 °C/мин.».

[578] Высокотемпературная микроскопия (HSM): высокотемпературную микроскопию выполняли с применением нагревательного столика Linkam (модель FTIR 600), установленного на микроскопе Leica DM LP, оснащенный цветной цифровой камерой SPOT Insight™. Калибровку температуры проводили с применением стандартов точки плавления USP. Образцы помещали на покровное стекло, а второе покровное стекло помещали поверх образца. По мере нагревания столика каждый образец визуально наблюдали с помощью 20x объектива с применением скрещенных поляризаторов и компенсатора красного цвета первого порядка. Изображения получали с помощью расширенного программного обеспечения SPOT (версия 4.5.9). Образец нагревали со скоростью 20 °C/мин от температуры окружающей среды до 228 °C, а затем со скоростью 3 °C/мин до 243 °C. Затем образцу давали остыть до температуры окружающей среды, выключая источник тепла. При достижении 27 °C образец повторно нагревали со скоростью 20 °C/мин до 190 °C, затем снижали скорость до 10 °C/мин и нагревали до 249 °C.

Результаты

[579] Три образца API (партии 2-4, 2-5 и 2-6) проанализировали с помощью XRPD, и было обнаружено, что они имеют одну и ту же кристаллическую твердую форму, которая была обозначена как форма А (Фиг. 23А и 23В). Форма А представляет собой несольватированную безводную кристаллическую форму.

[580] Партию 2-4 дополнительно охарактеризовали с помощью термического анализа (см. Фиг. 24 и 25). На кривой TGA наблюдалась незначительная потеря массы в размере 0,2 мас. % от 25 до 200 °C (Фиг. 24). DSC материала продемонстрировала широкую эндотерму, за которой следовали три резкие эндотермы с максимумами при 214, 238, 242 °C и 252 °C соответственно (Фиг. 25).

[581] Наблюдения, сделанные с помощью высокотемпературной микроскопии (HSM) (Таблица 13.2), согласуются с тепловыми явлениями, наблюдаемыми на кривых DSC и TG. Никаких изменений при микроскопии не наблюдалось при нагревании образца формы А со скоростью 20 °C/мин от температуры окружающей среды до 222 °C, когда отмечались изменения двулучепреломления. Скорость нагрева снижали до 3 °C/мин при 228 °C, когда наблюдали плавление, с последующей перекристаллизацией при той же температуре с получением столбчатых и игольчатых частиц. Никаких дальнейших изменений не наблюдалось до 238 °C, когда отмечалось плавление с последующей кристаллизацией при 239 °C. Третье плавление происходило при 243 °C. Образец охлаждали и наблюдали кристаллизацию волокнистых частиц, инкапсулированных в капли, при 27 °C. Образец повторно нагревали со скоростью 20 °C/мин до тех пор, пока не наблюдалась кристаллизация пластин при 125 °C. При 190 °C скорость нагрева снижали до 10 °C/мин. Параллельное плавление и кристаллизацию регистрировали при 207 °C с последующей кристаллизацией столбчатых частиц при 216 °C. Второе параллельное плавление/кристаллизация происходили при температуре от 226 до 230 °C, в результате чего образовывались пластины. Пластинчатые частицы плавилась, начиная с 245 °C. Термические данные свидетельствуют о том, что в протестированном диапазоне температур возможны полиморфы API.

Таблица 13.2. Характеризация образцов API по мере их получения

Партия №	Аналитическая методика	Результаты ^a	
2-4	XRPD	Форма А	
	ДСК	Эндо 1: br, 200,3 °С (начало) 214,1 °С (пик макс.) Эндо 2: sh, 237,6 °С (пик макс.) Эндо 3: sh, 242,0 °С (пик макс.) Эндо 4: sh, 251,6 °С (пик макс.)	
	TGA	потеря 0,15 % масс. от 24,8 до 200,0 °С	
	HSM ^b		25,4 °С, начало нагрева 20 °С/мин
			112,2 °С, изменений не наблюдается
			221,5 °С, некоторые изменения двулучепреломления
			227,6 °С, плавление, нагрев 3 °С/мин
			228,4 °С, кристаллизация
			234,1 °С, изменений не наблюдается
			238,1 °С, плавление.
			239,8 °С, кристаллизация
			242,6 °С, плавление и остается небольшое количество кристаллов
			27,4 °С, частичная кристаллизация, нагрев 20 °С/мин
			124,9 °С, больше образца начало кристаллизоваться
			190,0 °С, изменений не наблюдается, нагрев 10 °С/мин
			207,3 °С, признаки плавления/перекристаллизации
			216,4 °С, образование новых кристаллов
			226,4 °С, плавление/перекристаллизация
			228,3 °С, плавление/перекристаллизация
			230,4 °С, плавление/перекристаллизация
	234,7 °С, изменений не наблюдается		
	244,6 °С, плавление		
	249,4 °С, расплавился последний кристалл		
	PLM	Агрегаты с плоскими, столбчатыми и игольчатыми частицами, В/Е	
2-5 ^a	XRPD	Форма А	
2-6	XRPD	Форма А	

^aПартия 2-5 ранее характеризовалась как аморфная.

Пример 13.3: Результаты полиморфа I

[582] Для API был проведен целенаправленный анализ твердой формы и XRPD-характеризация. Форма А получали в результате большинства экспериментов в широком диапазоне условий.

Процедуры

[583] Применяли те же процедуры для XRPD, DSC и TGA, что и в Примере 13.2.

[584] Оценки растворимости: аликвоты различных растворителей добавляли к измеренным количествам мавакаптена при температуре окружающей среды до достижения полного растворения, исходя по

визуальному наблюдению. Растворимость рассчитывали на основе общего количества растворителя, использованного для получения раствора; фактическая растворимость может быть выше из-за объема используемых порций растворителя или низкой скорости растворения. Если растворение не происходило, что определялось визуальной оценкой, значения указаны как «<». Если растворение происходило в первой аликвоте, значения указаны как «>».

[585] Суспензирование. Суспензии API готовили путем добавления достаточного количества твердых веществ к данному растворителю или системе растворителей в условиях окружающей среды или при повышенной температуре так, чтобы присутствовали нерастворенные твердые вещества. Затем смеси перемешивали в закрытом флаконе при комнатной или повышенной температуре в течение продолжительного периода времени. Твердые вещества собирали посредством вакуумной фильтрации и анализировали.

[586] Интерконверсионный эксперимент: Выбранные системы растворителей предварительно насыщали путем суспендирования с API при повышенной температуре в течение одного дня. Насыщенные маточные растворы собирали путем фильтрации суспензий через шприцевой нейлоновый фильтр 0,2 мм. Выбранные материалы добавляли к каждому образцу маточного раствора и суспендировали в течение шести-семи дней при повышенной температуре. Твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и сушили на воздухе.

Протонная ядерно-магнитная спектроскопия раствора (¹H ЯМР): Спектр ЯМР растворов снимали на спектрометре Agilent DD2-400. Образец получали посредством растворения приблизительно 5 мг образца в DMSO-d₆, содержащем TMS.

Результаты

[587] Эксперименты проводили в основном с применением партии 2-5, полученной в качестве источника API. Образцы готовили путем быстрого выпаривания из HFIPA и путем стрессовой обработки Формы А, партии 2-5 при приблизительно 75% относительной влажности и 40 °С в течение 17 дней. Обнаружено, что дифрактограммы двух образцов формы А содержат небольшой пик при 21,5 ° 2θ, не характерный для формы А. Этот пик также присутствовал в исходном материале, партия 2-5, и считается, что он связан с технологической примесью.

Оценки растворимости

[588] Оценки растворимости при температуре окружающей среды выполняли в 25 растворителях и системах растворителей с применением формы А (партия 2-4) (Таблица 13.3). Обнаружено, что форма А имеет промежуточную (*m.e.*, между 20 и 100 мг/мл) или более высокую растворимость в HFIPA и различных смесях с DMSO, NMP и DMF. Форма А продемонстрировала ограниченную растворимость в метаноле, THF, THF/воде (90/10, об./об.) и DMSO/воде (90/10, об./об.). Обнаружено, что анизол, изопропанол, МИБК, нитрометан и толуол являются антирастворителями с оценками 1 мг/мл или менее, а смеси DMSO/вода (50/50, об./об.) и MeOH/вода (50/50 и 90/10, об./об.) продемонстрировали аналогичную низкую растворимость.

Таблица 13.3. Результаты растворимости

Результаты термодинамической растворимости API

Растворитель	Растворимость (мг/мл)
Вода	0,01
Ацетон	3,3
Ацетонитрил	0,9

DCM	1,1
Диэтиловый эфир	0,05
DMF	~130
DMSO	>150
p-Диоксан	1,2
EtOAc	1,0
EtOH	(7,4)
n-Гептаны	<0,01
n-Гексан	<0,01
Гексаны	<0,01
NMP	>150

Дополнительные данные о растворимости, полученные в поддержку анализа полиморфов

Растворитель (объем:объем)	Растворимость (мг/мл)^a
Анизол	<1
DMF:анизол (90:10)	~28
DMF:CHCl ₃ (90:10)	~27
DMF:EtOAc (80:20)	~27
DMSO:вода (50:50)	<1
DMSO:вода (90:10)	~5
DMSO:p-диоксан (80:20)	>42
DMF:EtOH (75:25)	~28
DMF:iPrOH (80:20)	~43
DMF:толуол (90:10)	~42
HFIPA	>60
HFIPA:вода (90:10)	~28
iPrOH	<1
MIBK	<1
MeOH	~2
MeOH:вода (50:50)	<1
MeOH:вода (90:10)	<1
нитрометан	<1
NMP:MeOH (75:25)	~38
NMP:EtOAc (80:20)	~45
NMP:толуол (80:20)	~27
NMP:вода (90:10)	~23
THF	~2
THF:вода (90:10)	~13
Толуол	<1,0

^a Растворимость рассчитывали на основе общего количества растворителя, использованного для получения

раствора; фактическая растворимость может быть выше из-за объема используемых порций растворителя или низкой скорости растворения (см. данные термодинамической растворимости в предыдущей таблице). Растворимость округлена до ближайшего мг/мл, если не указано иное.

Анализ стабильной формы

[589] Был проведен анализ стабильной формы API (партия 2-4) для определения предпочтительной твердой формы в типовых условиях процесса (*например*, от температуры окружающей среды до 85 °С, атмосферное давление, с различными растворителями, включая воду).

[590] В общей сложности 17 суспензий перемешивали при температуре окружающей среды или при циклическом изменении температуры от 20 до 30 или 40 °С (с несколькими кратковременными воздействиями примерно до 46 °С) в течение продолжительных периодов времени (Таблица 13.4). Твердые вещества из экспериментов с суспензией отфильтровывали, сушили на воздухе, а затем анализировали с помощью XRPD. В результате всех экспериментов с суспензией получали форму А, за исключением одного с хлороформом, в результате которого получали смесь формы А с небольшим количеством второй формы.

Таблица 13.4. Эксперименты по скринингу стабильной формы

Растворитель (объем:объем)	Условия ^a	Наблюдения	Результат XRPD
Анизол	Суспензия, ~50 °С, 4 дн	Агрегаты, очень мелкие частицы, В/Е	Форма А
CHCl ₃	ТС, от 20 до 30 °С ^b , 10 дн	Агрегаты, мелкие игольчатые частицы, В/Е	Форма А + Вторая форма
DCM	Суспензия, RT, 17 дн	Агрегаты, очень мелкие частицы, В/Е	Форма А
DMF:CHCl ₃ (20:80)	Суспензия, RT, 17 дн	Агрегаты, мелкие частицы, В/Е	Форма А
DMF:EtOH (20:80)	Суспензия, RT, 17 дн	Агрегаты, мелкие частицы, В/Е	Форма А
DMSO:вода (90:10)	Суспензия, RT, 3 дн ТС, от 20 до 30 °С ^b , 10 дн	Агрегаты, мелкие столбчатые частицы, В/Е	Форма А
EtOAc	ТС, от 20 до 40 °С ^c , 10 дн	Агрегаты, мелкие частицы, В/Е	Форма А
EtOH	ТС, от 20 до 40 °С ^c , 10 дн	Агрегаты, мелкие частицы, В/Е	Форма А
HFIPA:ацетон (10:90)	Суспензия, RT, 17 дн	Агрегаты, мелкие игольчатые частицы, В/Е	Форма А
iPrOH	ТС, от 20 до 40 °С ^c , 10 дн	Агрегаты, игольчатые частицы, В/Е	Форма А
MeOH	Суспензия, RT, 3 дн	Агрегаты, мелкие	Форма А

	ТС, от 20 до 30 °С ^b , 10 дн	игольчатые частицы, В/Е	
МИБК	Суспензия, ~80 °С, 1 дн	Агрегаты, мелкие частицы, В/Е	Форма А
NMP:MeOH (10:90)	Суспензия, RT, 17 дн	Агрегаты, очень мелкие игольчатые частицы, В/Е	Форма А
NMP:толуол (80:20)	Суспензия, RT, 17 дн	Агрегаты, мелкие частицы, В/Е	Форма А
NMP:вода (50:50)	Суспензия, RT, 17 дн	Агрегаты, очень мелкие игольчатые частицы, В/Е	Форма А
THF	Суспензия, RT, 3 дн ТС, от 20 до 40 °С ^c , 10 дн	Агрегаты, мелкие игольчатые частицы, В/Е	Форма А
THF:вода (75:25)	ТС, от 20 до 30 °С ^b , 10 дн	Агрегаты, несколько игольчатых и столбчатых частиц, В/Е	Форма А

^a Значения времени приблизительны.

^b Образцы в Crystal16™. Эксперимент подвергался воздействию температуры 44–46 °С в течение коротких периодов времени в начале эксперимента из-за поломки устройства контроля температуры.

^c Образцы в Crystal16™. Эксперимент подвергался воздействию температуры 44–46 °С в течение коротких периодов времени в начале эксперимента из-за поломки устройства контроля температуры.

Пример 13.4: Рентгеновская кристаллическая структура формы А

[591] Кристаллическую структуру кристаллической формы А API определяли с помощью рентгеновской дифракции.

[592] Монокристалл отбирали путем наблюдения под бинокулярным микроскопом и устанавливали на гониометрической головке дифрактометра Bruker Instrument Service v2013.12.0.0. Интенсивность измеряли при комнатной температуре (T=296 K) с применением графитового монохроматизированного Mo K α излучения ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

[593] Структура расшифрована прямыми методами с помощью программного обеспечения SIR. Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Cavalli, A. *J. Appl. Crystallogr.* 1994, 27, pp. 435-436. Структуру уточняли по F² методом полных наименьших квадратов с помощью SHELXTL. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. A* 2008, A64, pp. 112-122. Все неводородные атомы уточнялись с параметрами анизотропного смещения; для атомов водорода использовали модель «наездника». Окончательные значения совпадения составляют R1 = 0,0340 (наблюдаемые отражения) и wR2 = 0,0820 (все данные) для 2570 отражений и 184 параметров с точностью 1,047.

[594] Систематическое исследование дифракционных узлов указывает на принадлежность кристалла к орторомбической системе с примитивной решеткой Браве. Параметры элементарной ячейки:

a (Å) = 9,47	b (Å) = 12,09	c (Å) = 12,70	α (°) = 90,00	β (°) = 90,00	γ (°) = 90,00
--------------	---------------	---------------	----------------------	---------------------	----------------------

[595] Исследование молекулярной структуры подтверждает, что все валентные углы и длины находятся в

пределах значений стандартного диапазона. Кристаллическая структура полностью упорядоченная и орторомбическая; и при этом она не содержит других молекул (*m.e.*, воды или растворителя). Соединение кристаллизуется в пространственной группе $P2_12_12_1$, но асимметричная единица кристалла состоит из одной молекулы API. Таким образом, в элементарной ячейке присутствуют четыре формулы.

[596] С учетом количества атомов в молекуле API и объема элементарной ячейки можно сделать вывод, что эта элементарная ячейка должна содержать четыре молекулы, имеющие формулу $C_{15}H_{19}N_3O_2$ что эквивалентно расчетной плотности 1,249. Количество собранных отражений составило 18611, из них 2570 было уникальных.

[597] Определение пространственной группы было достигнуто однозначно благодаря наличию трех систематических погасаний вдоль основных направлений кристалла.

[598] Данные о кристалле, параметры рентгеновского эксперимента и уточнения структуры приведены в Таблице 13.5. Фигура создана с помощью программы PLATON. Spek, A.L. *J. Appl. Cryst.* 2003, 36, pp. 7-13.

Таблица 13.5: Данные о кристалле и уточнение структуры

Идентификационный код	API
Химическая формула	$C_{15}H_{19}N_3O_2$
Молекулярная масса	273,33
Температура	296(2)
Длина волны	0,71073
Система кристалла; пространственная группа	Орторомбический; $P 21 21 21$
Размеры элементарной ячейки	$a = 9,4677(7) \text{ \AA}; \alpha = 90,00^\circ$ $b = 12,0911(8) \text{ \AA}; \beta = 90,00^\circ$ $c = 12,6957(10) \text{ \AA}; \gamma = 90,00^\circ$
Объем	$1453,34(18) \text{ \AA}^3$
Z, Расчетная плотность	4, 1,249 мг/м ³
Коэффициент поглощения	0,085 1/мм
F(000)	584
Тета-диапазон для сбора данных	от $2,33^\circ$ до $25,00^\circ$
Предельные индексы	$-11 \leq h \leq 11; -14 \leq k \leq 14; -15 \leq l \leq 15$
Отражение собранное / уникальное	18611 / 2570 [R(int) = 0,0345]
Полнота до тета макс	96,1 %
Метод уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов на F ²
Данные / ограничения / параметры	2570 / 0 / 184
Критерий соответствия на F ²	1,047
Окончательные R индексы [I > 2sigma(I)]	R1 = 0,0340; wR2 = 0,0741
Окончательные R индексы [все данные]	R1 = 0,0518; wR2 = 0,0820

Абсолютный структурный параметр -0,4(13)

Наибольший пик дифференциала и 0,143 и -0,207 $\text{e}/\text{Å}^3$
отверстие

Пример 14. Дозы и введение Мавакамтена

[599] Мавакамтен применяли в клинических исследованиях для лечения симптоматической обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (оНСМ) у взрослых для улучшения функциональных возможностей, класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и уменьшения интенсивности симптомов. Перед началом лечения мавакамтеном с помощью эхокардиографии оценивали фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). У пациентов с ФВЛЖ < 55% начинать лечение мавакамтеном не рекомендуется.

[600] Рекомендуемая начальная доза мавакамтена составляет 5 мг перорально один раз в день независимо от приема пищи. После начала лечения с 5 мг один раз в день пациент оценивается через 4-6 недель на предмет раннего клинического ответа на основании градиента ВТЛЖ с пробой Вальсальвы. Если градиент ВТЛЖ при пробе Вальсальвы составляет < 20 мм рт. ст., дозу следует увеличить до 2,5 мг один раз в день. В противном случае продолжают прием дозы 5 мг один раз в день.

[601] Пациентов оценивают на предмет клинического эффекта, включая эхокардиографию, через 12 недель после начала лечения, а дозу мавакамтена корректируют в зависимости от терапевтического ответа. Если симптомы оНСМ сохраняются, а градиент ВТЛЖ при пробе Вальсальвы составляет > 30 мм рт. ст., дозу увеличивают у пациентов с ФВЛЖ > 55%. В дальнейшем увеличение дозы происходит не чаще, чем каждые 12 недель. ФВЛЖ оценивают через 4-6 недель после любого увеличения дозы, затем возвращаются к наблюдению каждые 12 недель. Дозу не увеличивают, если у пациента имеется интеркуррентное заболевание или аритмия (например, фибрилляция предсердий или другая неконтролируемая тахиаритмия), которые могут нарушать систолическую функцию.

[602] Если на любом визите ФВЛЖ снижается < 50 %, прием мавакамтена прекращают на 4–6 недель или до тех пор, пока ФВЛЖ не вернется к > 50 %. После этого прием мавакамтена можно возобновить в той же или меньшей дозе.

[603] Диапазон доз мавакамтена составляет от 2,5 до 15 мг. В исследовании EXPLORER-HCM 81 % (100/123) пациентов получали либо дозу 5 мг, либо 10 мг в конце периода лечения, при этом 49% (60/123) получали дозу 5 мг. Максимальная доза составляет 15 мг один раз в день.

[604] В течение первого года терапии мониторинг за пациентами с помощью эхокардиографии проводят каждые 12 недель, чтобы убедиться, что ФВЛЖ остается \geq 50%. После первого года терапии мониторинг проводят каждые 6 мес. Если на любом визите ФВЛЖ снижается < 50 %, прием мавакамтена прекращают на 4–6 недель или до тех пор, пока ФВЛЖ не вернется к > 50 %. После этого прием мавакамтена можно возобновить в той же или меньшей дозе.

[605] ФВЛЖ оценивают при изменении клинического течения или у пациентов с серьезным интеркуррентным заболеванием или аритмией (например, фибрилляцией предсердий или другой неконтролируемой тахиаритмией).

[606] Мавакамтен вводят в капсулах с дозировкой 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 15 мг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора миозина, при этом указанный субъект имеет (а) повышенный уровень кардиального тропонина и/или (б) повышенный уровень NT-proBNP (англ.: N-terminal pro b-type natriuretic peptide – рус.: N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептид) или BNP (англ.: brain natriuretic peptide – рус.: мозговой натрийуретический пептид).
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин I (cTnI – англ.: cardiac troponin I) или кардиальный тропонин T (cTnT – англ.: cardiac troponin T).
3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что субъект дополнительно имеет нормальную систолическую сократимость или систолическую гиперсократимость, при этом фракция выброса левого желудочка у субъекта составляет >50%.
4. Способ по любому из пп. 1–3, отличающийся тем, что субъект имеет симптом сердечно-сосудистого заболевания.
5. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный симптом выбран из группы, состоящей из одышки, головокружения, боли в груди, обморока или ограничения повседневной активности.
6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что ограничение повседневной активности выбрано из группы, состоящей из ограничения ухода за собой, двигательной активности или приема пищи.
7. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается любое одно из следующих состояний или их комбинация: диастолическая дисфункция миокарда, повышенное давление наполнения левого желудочка, гипертрофия левого желудочка и увеличение левого предсердия (LAE).
8. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект дополнительно имеет повышенное соотношение E/e' .
9. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект имеет нормальную или гиперсократительную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ).
10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что нормальная ФВЛЖ составляет 52–74%.
11. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект страдает диастолической дисфункцией, гипертрофией левого желудочка, злокачественной гипертрофией левого желудочка, стенокардией, ишемией, гипертрофической кардиомиопатией (HCM – англ.: hypertrophic cardiomyopathy), рестриктивной кардиомиопатией (RCM – англ.: restrictive cardiomyopathy) или сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (HFpEF – англ.: heart failure with preserved ejection).

fraction).

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект страдает стенозом аортального клапана, смешанной систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, идиопатической гипертрофией ПЖ, хроническим заболеванием почек, аортальной недостаточностью, тетрадой Фалло, митральным стенозом, синдромом Нунан или острым коронарным синдромом.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта диагностирована HCM.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что HCM представляет собой обструктивную HCM.

15. Способ по п. 13, отличающийся тем, что HCM представляет собой необструктивную HCM.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого явления, при этом серьезное сердечно-сосудистое явление выбрано из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.

18. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается статистически значимое снижение уровня (уровней) кардиального тропонина и/или NT-proBNP или BNP.

19. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора миозина, при этом субъект страдает заболеванием, включающим оHCM (англ.: obstructive hypertrophic cardiomyopathy – рус.: обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия), nHCM (англ.: non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy – рус.: необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия), HFpEF, диастолическую дисфункцию, гипертрофию левого желудочка (LVH – англ.: left ventricular hypertrophy), злокачественную LVH, ишемию или стенокардию, или субъект страдает заболеванием, включающим клапанный аортальный стеноз, смешанную систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ, идиопатическую гипертрофию правого желудочка, хроническую болезнь почек, аортальную недостаточность, тетраду Фалло, митральный стеноз, синдром Нунан или острый коронарный синдром, при этом указанный способ включает следующие этапы:

предоставление рекомендаций субъекту относительно тестирования на предмет повышенных уровней кардиального тропонина и/или повышенных уровней NT-proBNP или BNP; и

введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора миозина, если субъект имеет (а) повышенные уровни кардиального тропонина и/или (b) повышенные уровни NT-proBNP или BNP.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что измеряемый кардиальный тропонин представляет собой cTnI или cTnT.

21. Способ по п. 19, дополнительно включающий этап предоставления рекомендаций субъекту тестирования на предмет повышенных уровней NT-proBNP или BNP, а затем введение ингибитора миозина, если наблюдаются повышенные уровни кардиального тропонина и повышенные уровни NT-proBNP или BNP.
22. Способ по любому из пп. 19–21, дополнительно включающий этап предоставления рекомендаций субъекту относительно тестирования на предмет повышенного E/e', а затем введение ингибитора миозина, если наблюдается повышенное E/e'.
23. Способ по любому из пп. 19–22, отличающийся тем, что заболевание у субъекта диагностируют в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA – англ.: New York Heart Association).
24. Способ по п. 23, дополнительно включающий этап: оценки балла по классификации NYHA у субъекта до и после введения терапевтически эффективного количества ингибитора миозина, при этом снижение балла по шкале NYHA после введения ингибитора миозина указывает на снижение степени заболевания у субъекта.
25. Способ по п. 23, дополнительно включающий этап введения ингибитора миозина до тех пор, пока субъект не перейдет из класса III в класс II или из класса II в класс I по классификации NYHA.
26. Способ по любому из пп. 19–25, отличающийся тем, что оценка по классификации NYHA субъекта после введения терапевтически эффективного количества ингибитора миозина снижается с класса III до класса II или с класса II до класса I.
27. Способ по любому из пп. 19–22, отличающийся тем, что заболевание у субъекта диагностируют в соответствии с Канзасским опросником для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ – англ.: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).
28. Способ по п. 27, дополнительно включающий этап: определения балла KCCQ у субъекта до и после введения терапевтически эффективного количества ингибитора миозина, при этом повышение балла KCCQ после введения ингибитора миозина указывает на снижение степени заболевания у субъекта.
29. Способ по любому из пп. 19–28, дополнительно включающий оценку пикового потребления кислорода (VO_2) и/или VE/CO_2 , или наклона VE/VCO_2 у субъекта во время физической нагрузки до и после введения терапевтически эффективного количества ингибитора миозина, при этом увеличение пикового потребления кислорода у субъекта после введения ингибитора миозина указывает на уменьшение степени HCM или по меньшей мере одного симптоматического компонента или его состояния у субъекта.
30. Способ по любому из пп. 19–29, отличающийся тем, что субъект определен как имеющий показания для хирургического вмешательства или чрескожной абляции для лечения указанного заболевания.
31. Способ по любому из пп. 19–29, отличающийся тем, что субъект имеет ФВЛЖ > 50%.

32. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой необструктивную HCM.
33. Способ по любому из пп. 19–32, отличающийся тем, что модулятор миозина представляет собой ингибитор миозина.
34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.
35. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого явления, при этом серьезное сердечно-сосудистое явление выбрано из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.
36. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается статистически значимое снижение уровня (уровней) (a) кардиального тропонина и/или (b) NT-proBNP или BNP.
37. Способ снижения смертности у субъекта, имеющего симптом, вызванный сердечно-сосудистым заболеванием, включающий введение субъекту терапевтически эффективного начального количества модулятора миозина для достижения желаемого стабильного клинического состояния, с последующим введением сниженной дозы ингибитора миозина для поддержания или улучшения желаемого клинического состояния.
38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что симптом, обусловленный сердечно-сосудистым заболеванием, представляет собой одышку, головокружение, боль в груди, обморок, утомляемость или ограничение повседневной активности.
39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что ограничение повседневной активности выбрано из группы, состоящей из ограничения ухода за собой, двигательной активности или приема пищи.
40. Способ по п. 37, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из оHCM, пHCM, HFpEF, LVH, злокачественной LVH, ишемии или стенокардии.
41. Способ по любому из пп. 37–40, отличающийся тем, что модулятор миозина представляет собой ингибитор миозина.
42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.
43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что схема со сниженной суточной дозой включает количество мавакамтена примерно 3, 4 или 5 раз меньше по сравнению с необходимым количеством для поддержания

уровня мавакамтена в плазме крови у субъекта.

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что уровень мавакамтена в плазме крови составляет от 200 до 750 нг/мл.

45. Способ по любому из пп. 37–44, отличающийся тем, что схема со сниженной дозой включает менее 5 мг в сутки, 4 мг или менее в сутки, 3 мг или менее в сутки, 2 мг или менее в сутки или 1 мг или менее в сутки.

46. Способ по п. 42, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество мавакамтена составляет от около 5 мг до около 15 мг, а схема со сниженной дозой включает менее 5 мг мавакамтена в сутки.

47. Способ по любому из пп. 37–46, отличающийся тем, что субъект постоянно получает лечение по схеме со сниженной дозой.

48. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент страдает заболеванием, выбранным из группы, состоящей из оНСМ, нНСМ, HFpEF, LVH или ишемии.

49. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого явления.

50. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что основное сердечно-сосудистое явление выбрано из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.

51. Способ лечения субъекта после терапии по уменьшению перегородки (SRT – англ.: septal reduction therapy), включающий применение для субъекта схемы со сниженной дозой модулятора миозина для поддержания стабильного желаемого клинического состояния после терапии по уменьшению перегородки.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что модулятор миозина представляет собой ингибитор миозина.

53. Способ по п. 51, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что схема со сниженной дозой включает суточное количество мавакамтена для достижения концентрации в плазме крови 50–350 нг/мл или менее 5 мг в сутки, 4 мг или менее в сутки, 3 мг или менее в сутки, 2,5 мг или менее в сутки или 1 мг или менее в сутки.

55. Способ предотвращения НСМ или LVH у субъекта с риском развития НСМ или LVH, включающий этап введения субъекту из группы риска, нуждающемуся в этом, модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект имеет (а) повышенный уровень кардиального тропонина и/или (b) повышенный уровень NT-

proBNP или BNP.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что субъект, подверженный риску, дополнительно имеет повышенный уровень NT-proBNP или BNP.

57. Способ по п. 55 или п. 56, отличающийся тем, что модулятор миозина представляет собой ингибитор миозина.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

59. Способ по любому из пп. 55–58, отличающийся тем, что HCM представляет собой оHCM или пHCM.

60. Способ по любому из пп. 55–58, отличающийся тем, что субъект имеет синдром Нунан.

61. Способ по любому из пп. 55–60, отличающийся тем, что субъектом является ребенок, подросток или взрослый.

62. Способ предотвращения HCM или LVH у субъекта с риском развития HCM или LVH, включающий этап введения нуждающемуся в этом субъекту низкой дозы модулятора миозина для полного или частичного предотвращения развития HCM или LVH.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что модулятор миозина представляет собой ингибитор миозина.

64. Способ по п. 63, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль, который вводят постоянно.

65. Способ по пп. 62–64, отличающийся тем, что субъект, подлежащий лечению, представляет собой ребенка, подростка или взрослого.

66. Способ по любому из пп. 55–65, отличающийся тем, что субъект имеет симптом HCM или LVH, включающий одышку, головокружение, боль в груди, обморок, утомляемость и ограничение повседневной активности.

67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что ограничение повседневной активности выбрано из группы, состоящей из ограничения ухода за собой, двигательной активности или приема пищи.

68. Способ по любому из пп. 62–67, отличающийся тем, что низкая доза ингибитора миозина представляет собой количество, которое в 3–5 раз меньше, чем количество ингибитора миозина, необходимое для снижения градиента ВТЛЖ у пациента с оHCM.

69. Способ по любому из пп. 62–68, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что низкая доза мавакамтена составляет менее 5 мг в сутки или является количеством, достаточным для поддержания концентрации мавакамтена в плазме крови на уровне от 50 до 350 нг/мл.
71. Способ по п. 69, отличающийся тем, что низкая доза мавакамтена составляет 1 мг, 2 мг, 2,5 мг или 3 мг в сутки.
72. Способ по любому из пп. 62–71, отличающийся тем, что схему введения ингибитора миозина применяют для субъекта на ранней стадии развития HCM или LVH.
73. Способ по п. 72, отличающийся тем, что HCM представляет собой oHCM или pHCM.
74. Способ уменьшения нежелательного явления у субъекта, связанного со снижением сердечного выброса, после лечения, включающего ингибитор миозина, включающий этап введения субъекту терапевтической дозы бета-адренергического агониста.
75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что бета-адренергический агонист представляет собой добутамин.
76. Способ по п. 74, отличающийся тем, что бета-адренергический агонист представляет собой левосимендан.
77. Способ по п. 75, отличающийся тем, что терапевтическая доза бета-адренергического агониста составляет от около 5 мкг/кг/мин до около 10 мкг/кг/мин инфузии добутамина.
78. Способ по п. 76, отличающийся тем, что терапевтическая доза бета-адренергического агониста представляет собой инфузию от около 0,2 до около 0,4 мкмоль/кг левосимендана в течение около 30 минут.
79. Способ по любому из пп. 74–78, дополнительно включающий дополнительный этап введения субъекту внутривенной добавки объема и/или артериального сосудосуживающего агента.
80. Способ по п. 79, отличающийся тем, что артериальный сосудосуживающий агент представляет собой адренергический агонист.
81. Способ по любому из пп. 74–80, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен.
82. Способ по п. 74, дополнительно включающий мониторинг концентрации мавакамтена в плазме крови у субъекта и определение того, что субъект получил сверхтерапевтическую дозу мавакамтена, на основании измеренной концентрации в плазме крови.

83. Способ по п. 82, отличающийся тем, что сверхтерапевтическая доза мавакамтена представляет собой дозу мавакамтена, которая обуславливает концентрацию мавакамтена в плазме крови субъекта выше около 1000 нг/мл.
84. Способ по любому из пп. 1–83, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен.
85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что мавакамтен представляет собой кристаллическую форму А мавакамтена.
86. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора миозина, при этом указанный субъект имеет повышенный уровень кардиального тропонина и/или повышенное соотношение E/e' .
87. Способ по п. 86, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин I (сTnI) или кардиальный тропонин T (сTnT).
88. Способ по п. 87, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой сTnI или высокочувствительный сTnI (hs-cTnI – англ.: high sensitivity cardiac troponin I).
89. Способ по любому из пп. 86–88, отличающийся тем, что субъект имеет симптом сердечно-сосудистого заболевания.
90. Способ по п. 89, отличающийся тем, что симптом выбран из группы, состоящей из одышки, головокружения, боли в груди, обморока или ограничения повседневной активности.
91. Способ по п. 90, отличающийся тем, что ограничение повседневной активности выбрано из группы, состоящей из ограничения ухода за собой, двигательной активности или приема пищи.
92. Способ по любому из пп. 86–91, отличающийся тем, что субъект также имеет повышенный уровень NT-proBNP или BNP.
93. Способ по любому из пп. 86–92, отличающийся тем, что субъект имеет повышенное соотношение E/e' .
94. Способ по любому из пп. 86–93, отличающийся тем, что субъект имеет нормальную или гиперсократительную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ).
95. Способ по п. 94, отличающийся тем, что нормальная ФВЛЖ составляет 52–74%.
96. Способ по любому из пп. 86–95, отличающийся тем, что субъект страдает диастолической дисфункцией, гипертрофией левого желудочка (LVH), злокачественной LVH, стенокардией, ишемией,

гипертрофической кардиомиопатией (HCM), рестриктивной кардиомиопатией (RCM) или сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

97. Способ по п. 96, отличающийся тем, что у субъекта диагностирована HFpEF.

98. Способ по п. 97, отличающийся тем, что у субъекта диагностирована HCM.

99. Способ по п. 98, отличающийся тем, что HCM представляет собой обструктивную HCM.

100. Способ по п. 98, отличающийся тем, что HCM представляет собой необструктивную HCM.

101. Способ по пп. 86–100, отличающийся тем, что модулятор миозина представляет собой ингибитор миозина.

102. Способ по п. 101, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

103. Способ по пп. 86–102, отличающийся тем, что у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого явления, при этом серьезное сердечно-сосудистое явление выбрано из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.

104. Способ по любому из пп. 86–103, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается статистически значимое снижение уровня (уровней) кардиального тропонина и/или NT-proBNP или BNP.

105. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект страдает заболеванием, включающим оHCM, пHCM, HFpEF, диастолическую дисфункцию, гипертрофию левого желудочка (LVH), злокачественную LVH, ишемию или стенокардию, при этом указанный способ включает следующие этапы:

предоставление рекомендаций субъекту относительно тестирования на предмет повышенных уровней кардиального тропонина и/или повышенного соотношения E/e'; и

введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора миозина, если субъект имеет повышенные уровни кардиального тропонина и/или повышенное соотношение E/e'.

106. Способ по п. 105, отличающийся тем, что измеряемый кардиальный тропонин представляет собой cTnI или cTnT.

107. Способ по п. 105, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает этап предоставления рекомендаций субъекту относительно тестирования на предмет повышенного соотношения E/e', а затем введение ингибитора миозина, если наблюдаются повышенные уровни кардиального тропонина и повышенное соотношение E/e'.

108. Способ по любому из пп. 105–107, дополнительно включающий этап предоставления рекомендаций субъекту тестирования на предмет повышенных уровней NT-proBNP или BNP, а затем введение ингибитора миозина, если наблюдаются повышенные уровни кардиального тропонина, повышенные уровни NT-proBNP или BNP, а также повышенное соотношение E/e'.
109. Способ по любому из пп. 105–108, отличающийся тем, что заболевание у субъекта диагностируют в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).
110. Способ по п. 109, дополнительно включающий этап: оценки класса по классификации NYHA у субъекта до и после введения терапевтически эффективного количества ингибитора миозина, при этом снижение класса по шкале NYHA после введения ингибитора миозина указывает на снижение степени заболевания у субъекта.
111. Способ по п. 109, дополнительно включающий этап введения ингибитора миозина до тех пор, пока субъект не перейдет из класса III в класс II или из класса II в класс I по классификации NYHA.
112. Способ по любому из пп. 105–111, отличающийся тем, что оценка по классификации NYHA субъекта после введения терапевтически эффективного количества ингибитора миозина снижается с класса III до класса II или с класса II до класса I.
113. Способ по любому из пп. 105–108, отличающийся тем, что заболевание у субъекта диагностируют в соответствии с Канзасским опросником для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ).
114. Способ по п. 113, дополнительно включающий этап: определения балла KCCQ у субъекта до и после введения терапевтически эффективного количества ингибитора миозина, при этом повышение балла KCCQ после введения ингибитора миозина указывает на снижение степени заболевания у субъекта.
115. Способ по любому из пп. 105–114, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает оценку пикового потребления кислорода (VO_2) и/или наклона VE/VCO_2 у субъекта во время физической нагрузки до и после введения терапевтически эффективного количества ингибитора миозина, при этом пиковое потребление кислорода (VO_2) у субъекта увеличивается.
116. Способ по любому из пп. 105–115, отличающийся тем, что заболевание представляет собой HFpEF.
117. Способ по любому из пп. 105–115, отличающийся тем, что заболевание представляет собой обструктивную HCM.
118. Способ по любому из пп. 105–115, отличающийся тем, что заболевание представляет собой необструктивную HCM.
119. Способ по любому из пп. 105–118, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен, или его фармацевтически приемлемую соль.

120. Способ по любому из пп. 105–119, отличающийся тем, что у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого явления, например, при этом серьезное сердечно-сосудистое явление выбрано из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.

121. Способ по любому из пп. 105–120, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается статистически значимое снижение уровня (уровней) (а) кардиального тропонина и/или (b) NT-proBNP или BNP.

121. Способ по любому из пп. 105–121, отличающийся тем, что после введения терапевтически эффективного количества ингибитора миозина у субъекта наблюдается улучшение pVO_2 и, необязательно, улучшение класса по NYHA, например:

(i) улучшение pVO_2 по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижение на 1 или более классов по NYHA, или

(ii) улучшение pVO_2 по меньшей мере на 3,0 мл/кг/мин или более без ухудшения класса по NYHA.

122. Способ введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему HFrEF, включающий:

введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, имеющему повышенный уровень NT-proBNP, и/или повышенный уровень cTnT, и/или повышенный уровень cTnI;

измерение второго уровня NT-proBNP или BNP у субъекта;

если второй уровень NT-proBNP или BNP не менее чем на 15–75% меньше первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 15–75% меньше, чем первый уровень NT-proBNP или BNP, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

123. Способ по п. 122, включающий:

если второй уровень NT-proBNP или BNP не менее чем на 40–60% меньше первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 40–60% меньше, чем первый уровень NT-proBNP или BNP, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

124. Способ по п. 123, включающий:

если второй уровень NT-proBNP или BNP не менее чем на 50% меньше первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень NT-proBNP или BNP по меньшей мере на 50% меньше, чем первый уровень NT-proBNP или BNP, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

125. Способ по любому из пп. 122–124, отличающийся тем, что субъект имеет повышенный уровень NT-proBNP или BNP.

126. Способ по п. 125, отличающийся тем, что первый уровень NT-proBNP или BNP является повышенным уровнем.

127. Способ по любому из пп. 122–126, дополнительно включающий измерение первой ФВЛЖ субъекта и измерение второй ФВЛЖ субъекта после первой ФВЛЖ и после начала первого периода лечения.

128. Способ по п. 127, дополнительно включающий измерение второй ФВЛЖ в конце, после или в течение четырех недель до окончания первого периода лечения.

129. Способ по п. 127 или п. 128, отличающийся тем, что:

если второй уровень NT-proBNP или BNP не менее чем на 15–75% меньше первого уровня NT-proBNP или BNP и вторая ФВЛЖ не менее чем на 10–20% меньше первой ФВЛЖ, то введение второй дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень NT-proBNP или BNP не менее чем на 15–75% меньше первого уровня NT-proBNP или BNP, или вторая ФВЛЖ не менее чем на 10–20% меньше второй ФВЛЖ, то введение первой дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

130. Способ по п. 129, отличающийся тем, что:

если второй уровень NT-proBNP или BNP не менее чем на 40–60% меньше первого уровня NT-proBNP или BNP и вторая ФВЛЖ не менее чем на 10–20% меньше первой ФВЛЖ, то введение второй дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень NT-proBNP или BNP не менее чем на 40–60% меньше первого уровня NT-proBNP или BNP, или вторая ФВЛЖ не менее чем на 10–20% меньше второй ФВЛЖ, то введение первой дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

131. Способ по п. 130, отличающийся тем, что:

если второй уровень NT-proBNP или BNP не менее чем на 50% меньше первого уровня NT-proBNP или BNP и вторая ФВЛЖ не менее чем на 15% меньше первой ФВЛЖ, то введение второй дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень NT-proBNP или BNP не менее чем на 50% меньше первого уровня NT-proBNP или BNP, или вторая ФВЛЖ не менее чем на 15% меньше второй ФВЛЖ, то введение первой дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

132. Способ по любому из пп. 122–130, отличающийся тем, что первый уровень NT-proBNP или BNP измеряют перед первым периодом лечения.

133. Способ по п. 132, отличающийся тем, что первый уровень NT-proBNP или BNP измеряют непосредственно перед или в течение двух недель до первого периода лечения.

134. Способ по любому из пп. 122–133, отличающийся тем, что второй уровень NT-proBNP или BNP измеряют в течение первого периода лечения.

135. Способ по п. 133, отличающийся тем, что второй уровень NT-proBNP или BNP измеряют в конце или в течение четырех недель после окончания первого периода лечения.

136. Способ введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему HFrEF, включающий:

измерение первого уровня кардиального тропонина у субъекта;

введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в течение первого периода лечения;

измерение второго уровня кардиального тропонина у субъекта;

если второй уровень кардиального тропонина не менее чем на 10–50% ниже первого уровня кардиального тропонина, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 10–50% ниже, первого уровня кардиального тропонина, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

137. Способ по п. 136, включающий:

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 20–40% ниже первого уровня кардиального тропонина, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 20–40% ниже первого уровня кардиального тропонина, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

138. Способ по п. 137, включающий:

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 30% ниже первого уровня кардиального тропонина, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 30% ниже первого уровня кардиального тропонина, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

139. Способ по любому из пп. 136–138, отличающийся тем, что субъект имеет повышенный уровень NT-proBNP или BNP.

140. Способ по любому из пп. 136–139, отличающийся тем, что субъект имеет повышенный уровень кардиального тропонина.

141. Способ по любому из пп. 136–140, отличающийся тем, что измеряемый кардиальный тропонин представляет собой cTnI или cTnT.

142. Способ по п. 141, отличающийся тем, что измеряемый уровень кардиального тропонина представляет собой hs-cTnI.

143. Способ по любому из пп. 136–142, дополнительно включающий измерение первой ФВЛЖ субъекта и измерение второй ФВЛЖ субъекта после первой ФВЛЖ и после начала первого периода лечения.

144. Способ по п. 143, дополнительно включающий измерение второй ФВЛЖ в конце, после или в течение двух недель до окончания первого периода лечения.

145. Способ по п. 143 или п. 144, отличающийся тем, что:

если второй уровень кардиального тропонина не менее чем на 10–50% меньше первого уровня кардиального тропонина и вторая ФВЛЖ не менее чем на 10–20% ниже первой ФВЛЖ, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень кардиального тропонина не менее чем на 10–50% меньше первого уровня кардиального тропонина, или вторая ФВЛЖ не менее чем на 10–20% меньше второй ФВЛЖ, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

146. Способ по п. 145, отличающийся тем, что:

если второй уровень кардиального тропонина не менее чем на 20–40% меньше первого уровня кардиального тропонина и вторая ФВЛЖ не менее чем на 10–20% ниже первой ФВЛЖ, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень кардиального тропонина не менее чем на 20–40% меньше первого уровня кардиального тропонина, или вторая ФВЛЖ не менее чем на 10–20% меньше второй ФВЛЖ, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

147. Способ по п. 146, отличающийся тем, что:

если второй уровень кардиального тропонина не менее чем на 30% меньше первого уровня кардиального тропонина и вторая ФВЛЖ не менее чем на 15% ниже первой ФВЛЖ, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и

если второй уровень кардиального тропонина не менее чем на 30% меньше первого уровня кардиального тропонина, или вторая ФВЛЖ не менее чем на 15% меньше второй ФВЛЖ, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

148. Способ по любому из 136–147, дополнительно включающий измерение первого уровня NT-proBNP или BNP у субъекта и измерение второго уровня NT-proBNP или BNP у субъекта после первого уровня NT-proBNP или BNP и после начала первого периода лечения.

149. Способ по п. 148, дополнительно включающий измерение второго уровня NT-proBNP или BNP в конце, после или в течение четырех недель до окончания первого периода лечения.

150. Способ по п. 148 или 149, отличающийся тем, что:

если второй уровень кардиального тропонина не менее чем на 10–50% меньше первого уровня кардиального тропонина и второй уровень NT-proBNP или BNP не более чем на 20–60% выше первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение второй дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу во время второго периода лечения; и

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 10–50% меньше первого уровня кардиального тропонина или второй уровень NT-proBNP или BNP более чем на 20–60% выше первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение первой дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли во время второго периода лечения.

151. Способ по п. 150, отличающийся тем, что:

если второй уровень кардиального тропонина не менее чем на 20–40% меньше первого уровня кардиального тропонина и второй уровень NT-proBNP или BNP не более чем на 40–55% выше первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение второй дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу во время второго периода лечения; и

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 20–40% меньше первого уровня кардиального тропонина или второй уровень NT-proBNP или BNP более чем на 40–55% выше первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение первой дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли во время второго периода лечения.

152. Способ по п. 156, отличающийся тем, что:

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 30% меньше первого уровня кардиального тропонина и второй уровень NT-proBNP или BNP не более чем на 50% выше первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение второй дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу во время второго периода лечения; и

если второй уровень кардиального тропонина по меньшей мере на 30% меньше первого уровня кардиального тропонина или второй уровень NT-proBNP или BNP более чем на 50% выше первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение первой дозы мавакаптена или его фармацевтически приемлемой соли во время второго периода лечения.

153. Способ по любому из пп. 136–152, отличающийся тем, что первый уровень кардиального тропонина измеряют перед первым периодом лечения.

154. Способ по п. 153, отличающийся тем, что первый уровень кардиального тропонина измеряют непосредственно перед или в течение двух недель до первого периода лечения.

155. Способ по любому из пп. 136–154, отличающийся тем, что второй уровень кардиального тропонина измеряют в течение первого периода лечения.
156. Способ по п. 155, отличающийся тем, что второй уровень кардиального тропонина измеряют в конце или в течение четырех недель после окончания первого периода лечения.
157. Способ по любому из пп. 122–156, отличающийся тем, что первая доза составляет от около 1 мг до около 5 мг.
158. Способ по п. 157, отличающийся тем, что первая доза составляет около 2,5 мг.
159. Способ по любому из пп. 122–158, отличающийся тем, что вторая доза составляет от около 2,5 мг до около 10 мг.
160. Способ по п. 159, отличающийся тем, что вторая доза составляет около 5 мг.
161. Способ по любому из пп. 122–160, отличающийся тем, что вторая доза примерно в 1,5–3 раза превышает первую дозу.
162. Способ по п. 161, отличающийся тем, что вторая доза примерно вдвое больше первой дозы.
163. Способ по любому из пп. 122–162, отличающийся тем, что первую дозу вводят ежедневно в течение первого периода лечения.
164. Способ по любому из пп. 122–163, отличающийся тем, что первый период лечения составляет по меньшей мере две недели, по меньшей мере четыре недели, по меньшей мере шесть недель, по меньшей мере восемь недель, по меньшей мере десять недель, по меньшей мере двенадцать недель, 4–20 недель, 10–16 недель или около 14 недель.
165. Способ по любому из пп. 122–164, отличающийся тем, что вторую дозу вводят ежедневно в течение второго периода лечения.
166. Способ по любому из пп. 122–165, отличающийся тем, что второй период лечения составляет по меньшей мере две недели, по меньшей мере четыре недели, по меньшей мере шесть недель, по меньшей мере восемь недель, по меньшей мере десять недель или по меньшей мере двенадцать недель.
167. Способ по любому из пп. 122–166, отличающийся тем, что у субъекта ранее были объективные признаки сердечной недостаточности, о чем свидетельствует одна или большее количество из следующих характеристик:
- предшествующая госпитализация по поводу сердечной недостаточности с рентгенологическими признаками застоя в легких;

повышенное конечно-диастолическое давление в левом желудочке или давление при заклинивании легочных капилляров в покое или при физической нагрузке;

повышенный уровень NT-proBNP или BNP; и

эхокардиографические признаки соотношения «медиаляная E/e'» ≥ 15 или увеличения левого предсердия на фоне длительного лечения петлевыми диуретиками.

168. Способ по любому из пп. 122–167, отличающийся тем, что субъект имеет повышенное соотношение E/e'.

169. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора миозина, при этом указанный субъект имеет повышенный уровень кардиального тропонина и/или повышенный уровень NT-proBNP или BNP, и/или повышенное соотношение E/e'.

170. Способ по п. 169, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин I (cTnI) или кардиальный тропонин T (cTnT).

171. Способ по п. 170, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой cTnI или высокочувствительный cTnI (hs-cTnI).

172. Способ по п. 169, отличающийся тем, что повышенный уровень тропонина превышает верхнюю границу нормы (ВГН).

173. Способ по п. 172, отличающийся тем, что ВГН составляет около 0,014 нг/мл для cTnT.

174. Способ по п. 172, отличающийся тем, что ВГН составляет около 47 пг/мл для cTnI.

175. Способ по п. 169, отличающийся тем, что соотношение E/e' больше 10.

176. Способ по п. 169, отличающийся тем, что соотношение E/e' представляет собой среднее E/e'.

177. Способ по п. 169, отличающийся тем, что соотношение E/e' больше 13.

178. Способ по п. 169, отличающийся тем, что уровень BNP больше 35 пг/мл.

179. Способ по п. 169, отличающийся тем, что уровень NT-proBNP больше 125 пг/мл.

180. Способ по п. 169, отличающийся тем, что уровень NT-proBNP больше 250 пг/мл.

181. Способ по п. 169, отличающийся тем, что уровень NT-proBNP больше 300 пг/мл.

182. Способ по п. 169, отличающийся тем, что уровень NT-proBNP больше 450 пг/мл.

183. Способ по п. 179, отличающийся тем, что субъекту 74 года или меньше.
184. Способ по п. 182, отличающийся тем, что субъекту 75 лет или больше.
185. Способ по любому из пп. 169–184, отличающийся тем, что субъект имеет симптом сердечно-сосудистого заболевания.
186. Способ по п. 185, отличающийся тем, что симптом выбран из группы, состоящей из одышки, головокружения, боли в груди, обморока или ограничения повседневной активности.
187. Способ по п. 185, отличающийся тем, что ограничение повседневной активности выбрано из группы, состоящей из ограничения ухода за собой, двигательной активности или приема пищи.
188. Способ по любому из пп. 169–187, отличающийся тем, что субъект страдает диастолической дисфункцией, повышенным давлением наполнения, повышенным давлением наполнения левого желудочка, увеличением левого предсердия, сохраненной систолической функцией или систолической гиперсократимостью.
189. Способ по любому из пп. 169–187, отличающийся тем, что субъект страдает гипертрофической кардиомиопатией (HCM).
190. Способ по любому из пп. 169–187, отличающийся тем, что субъект страдает гипертрофией левого желудочка (LVH), злокачественной LVH, стенокардией, ишемией, гипертрофической кардиомиопатией (HCM) или рестриктивной кардиомиопатией (RCM).
191. Способ по любому из пп. 169–187, отличающийся тем, что субъект страдает сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).
192. Способ по п. 191, отличающийся тем, что субъект страдает от одышки, утомляемости, учащенного сердцебиения (фибрилляции предсердий), дискомфорта в груди или отека.
193. Способ по п. 191, отличающийся тем, что субъект страдает от диастолической дисфункции миокарда, повышенного давления при наполнении ЛЖ, гипертрофии стенки левого желудочка, увеличения левого предсердия, нормальной или гиперсократимости, повреждения и фиброза миокарда или аномальной активности миокарда.
194. Способ по п. 191, отличающийся тем, что субъект страдает от сниженной толерантности к физической нагрузке, обессиленности, утомляемости, увеличения времени восстановления после физической нагрузки, отека лодыжек.
195. Способ по любому из пп. 169–187, отличающийся тем, что субъект имеет нормальную или

гиперсократительную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

196. Способ по п. 195, отличающийся тем, что нормальная ФВЛЖ составляет 52–74%.
197. Способ по любому из пп. 169–187, отличающийся тем, что у субъекта диагностирована HCM.
198. Способ по п. 197, отличающийся тем, что HCM представляет собой обструктивную HCM.
199. Способ по п. 197, отличающийся тем, что HCM представляет собой необструктивную HCM.
200. Способ по любому из пп. 169–199, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.
201. Способ по пп. 169–197, отличающийся тем, что у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого явления, например, при этом серьезное сердечно-сосудистое явление выбрано из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.
202. Способ по любому из пп. 169–201, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается статистически значимое снижение уровня (уровней) (a) кардиального тропонина и/или (b) NT-proBNP или BNP и/или (c) E/e'.
203. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора миозина, при этом субъект имеет ФВЛЖ более 52% и один или большее количество из следующих признаков: повышенный уровень (a) кардиального тропонина, (b) NT-proBNP или BNP и (c) повышенное соотношение E/e'.
204. Способ по п. 203, отличающийся тем, что у субъекта сохранена систолическая функция или нормальная или систолическая гиперсократимость.
205. Способ по п. 203, отличающийся тем, что лечение заболевания ингибитором миозина приводит к тому, что у субъекта наблюдается снижение глобальной продольной деформации.
206. Способ по п. 203, отличающийся тем, что субъект имеет диастолическую дисфункцию.
207. Способ по п. 203, отличающийся тем, что лечение заболевания ингибитором миозина приводит к тому, что у субъекта снижается давление наполнения левого желудочка.
208. Способ по п. 207, отличающийся тем, что указанное снижение характеризуется улучшением показателя среднего E/e'.
209. Способ по п. 203, отличающийся тем, что субъект имеет гипертрофию левого желудочка или увеличение размеров левого предсердия.

210. Способ по п. 209, отличающийся тем, что субъект имеет умеренную гипертрофию левого желудочка.
211. Способ по пп. 209 или 210, отличающийся тем, что лечение заболевания ингибитором миозина способствует тому, что у субъекта наблюдается уменьшение массы левого желудочка, толщины стенки левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки или толщины перегородки левого желудочка.
212. Способ по любому из пп. 203–211, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.
213. Способ по п. 212, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 2,5 мг до около 15 мг.
214. Способ по п. 213, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 2,5 мг до около 5 мг в сутки.
215. Способ по п. 213, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 7,5 мг в сутки.
216. Способ по п. 213, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 7,5 мг до около 15 мг в сутки.
217. Способ по любому из пп. 203–216, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин Т (сTnT).
218. Способ по п. 217, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой кардиальный сTnI или высокочувствительный сTnI (hs-сTnI).
219. Способ по любому из пп. 203–216, отличающийся тем, что повышенное соотношение E/e' составляет больше 10 или 13.
220. Способ по любому из пп. 203–216, отличающийся тем, что соотношение E/e' представляет собой среднее E/e' .
221. Способ по любому из пп. 203–216, отличающийся тем, что уровень BNP больше 35 пг/мл.
222. Способ по любому из пп. 203–216, отличающийся тем, что уровень NT-proBNP больше 125 пг/мл.
223. Способ по п. 222, отличающийся тем, что уровень NT-proBNP больше 300 пг/мл.
224. Способ по любому из пп. 203–223, отличающийся тем, что субъект имеет симптом сердечно-сосудистого заболевания.

225. Способ по п. 224, отличающийся тем, что указанный симптом включает одышку, головокружение, боль в груди, обморок или ограничение повседневной активности.

226. Способ по п. 225, отличающийся тем, что ограничение повседневной активности выбрано из группы, состоящей из ограничения ухода за собой, двигательной активности или приема пищи.

227. Способ по пп. 203–226, отличающийся тем, что у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого явления, выбранного из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.

228. Способ по любому из пп. 203–224, отличающийся тем, что лечение дополнительно включает измерение уровня у субъекта (а) кардиального тропонина и/или (b) NT-proBNP или BNP, и/или (c) E/e'.

229. Способ по п. 228, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин T (cTnT), высокочувствительный cTnT (hs-cTnT), кардиальный тропонин I (cTnI) или высокочувствительный cTnI (hs-cTnI).

230. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что измерения проводят с помощью эхокардиограммы (ЕЧО – англ.: echocardiogram), магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) или кардиального катетера.

231. Способ по любому из пп. 203–230, отличающийся тем, что лечение дополнительно включает оценку класса по классификации NYHA у субъекта до и после введения терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, при этом снижение класса по классификации NYHA после введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли указывает на снижение степени заболевания у субъекта.

232. Способ по п. 231, дополнительно включающий этап введения терапевтически эффективного количества мавакамтена или фармацевтически приемлемой соли до тех пор, пока субъект не перейдет из класса III в класс II или из класса II в класс I по классификации NYHA.

233. Способ по любому из пп. 203–232, отличающийся тем, что лечение дополнительно включает определение балла KCCQ у субъекта до и после введения терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, при этом повышение балла KCCQ после введения ингибитора миозина указывает на снижение степени заболевания у субъекта.

234. Способ по любому из пп. 203–233, отличающийся тем, что лечение дополнительно включает оценку пикового потребления кислорода (VO_2) и/или наклон VE/VCO_2 у субъекта во время физической нагрузки до и после введения терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, при этом пиковое потребление кислорода (VO_2) у субъекта увеличивается.

235. Способ по пп. 203–234, отличающийся тем, что у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого явления, при этом серьезное сердечно-сосудистое явление выбрано из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.
236. Способ по п. 235, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается статистически значимое снижение уровня (уровней) (а) кардиального тропонина и/или (b) NT-proBNP или BNP.
237. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора миозина, при этом субъект имеет ФВЛЖ более 50% и один или большее количество из следующих признаков: (а) повышенный уровень кардиального тропонина или (b) повышенный уровень NT-proBNP или BNP.
238. Способ по п. 237, отличающийся тем, что у субъекта сохранена систолическая функция или нормальная или систолическая гиперсократимость.
239. Способ по п. 238, отличающийся тем, что у субъекта ФВЛЖ больше или равна 55%.
240. Способ по п. 238, отличающийся тем, что субъект имеет глобальную продольную деформацию (GLS – англ.: global longitudinal strain) меньше или равную -15.
241. Способ по п. 238, отличающийся тем, что у субъекта показатель s' составляет от около 8,1 до около 9,5.
242. Способ по п. 238, отличающийся тем, что у субъекта фракционное укорочение левого желудочка (ФУЛЖ) больше или равно 25.
243. Способ по п. 237, отличающийся тем, что у субъекта ВТЛЖ больше 40 мм рт.ст.
244. Способ по п. 237, отличающийся тем, что субъект имеет диастолическую дисфункцию.
245. Способ по п. 244, отличающийся тем, что у субъекта E/A ниже нижнего предела нормы и/или септальная e' , латеральная e' или средняя e' ниже нижнего предела нормы
246. Способ по п. 237, отличающийся тем, что субъект имеет повышенное давление наполнения ЛЖ.
247. Способ по п. 246, отличающийся тем, что у субъекта NT-proBNP более 125 пг/мл или BNP более 100 пг/мл.
248. Способ по п. 246, отличающийся тем, что у субъекта E/e' больше 10.
249. Способ по п. 246, отличающийся тем, что лечение заболевания ингибитором миозина приводит к тому, что у субъекта снижается давление наполнения левого желудочка.

250. Способ по п. 249, отличающийся тем, что указанное снижение характеризуется улучшением показателя среднего E/e' .
251. Способ по п. 237, отличающийся тем, что субъект имеет гипертрофию левого желудочка.
252. Способ по п. 251, отличающийся тем, что субъект имеет гипертрофия стенки левого желудочка.
253. Способ по п. 251 или п. 252, отличающийся тем, что у субъекта конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) ниже нижнего предела нормы или ниже около 40–45.
254. Способ по п. 251 или 252, отличающийся тем, что субъект имеет толщину IVS (англ.: interventricular septal – рус.: межжелудочковая перегородка) и/или задней стенки ЛЖ более 10 мм, максимальную толщину стенки более 1,2 мм или LVMI (англ.: left ventricular mass index – рус.: индекс массы левого желудочка), LVM (англ.: left ventricular mass – рус.: масса левого желудочка) или толщину перегородки за пределами нормального диапазона.
255. Способ по любому из пп. 251–254, отличающийся тем, что лечение заболевания ингибитором миозина способствует тому, что у субъекта наблюдается уменьшение массы левого желудочка, толщины стенки левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки или толщины перегородки левого желудочка.
256. Способ по п. 237, отличающийся тем, что у субъекта увеличено левое предсердие.
257. Способ по п. 256, отличающийся тем, что у субъекта объем левого предсердия превышает верхний предел нормы.
258. Способ по п. 237, отличающийся тем, что субъект имеет повреждение миокарда и/или фиброз.
259. Способ по п. 258, отличающийся тем, что субъект имеет повышенный уровень кардиального тропонина.
260. Способ по п. 258, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается позднее усиление гадолинием, согласующееся с повреждением миокарда и/или фиброзом.
261. Способ по п. 258, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается T1-картирование, согласующееся с повреждением миокарда и/или фиброзом.
262. Способ по любому из пп. 237–261, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.
263. Способ по п. 262, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 2,5 мг до около 15 мг.
264. Способ по п. 262, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около

2,5 мг до около 5 мг в сутки.

265. Способ по п. 262, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 7,5 мг в сутки.

266. Способ по п. 262, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 7,5 мг до около 15 мг в сутки.

267. Способ по любому из пп. 237–266, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин Т (сTnT) или высокочувствительный сTnT (hs-сTnT).

268. Способ по п. 267, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин I (сTnI) или высокочувствительный сTnI (hs-сTnI).

269. Способ по любому из пп. 237–268, отличающийся тем, что уровень BNP больше 100 пг/мл.

270. Способ по любому из пп. 237–268, отличающийся тем, что уровень NT-proBNP больше 125 пг/мл.

271. Способ по п. 270, отличающийся тем, что уровень NT-proBNP больше 300 пг/мл.

272. Способ по любому из пп. 237–271, отличающийся тем, что субъект имеет симптомом сердечно-сосудистого заболевания.

273. Способ по п. 272, отличающийся тем, что указанный симптом включает одышку, головокружение, боль в груди, обморок или ограничение повседневной активности.

274. Способ по п. 273, отличающийся тем, что ограничение повседневной активности выбрано из группы, состоящей из ограничения ухода за собой, двигательной активности или приема пищи.

275. Способ по пп. 237–274, отличающийся тем, что у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого явления, выбранного из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.

276. Способ по любому из пп. 237–275, отличающийся тем, что лечение дополнительно включает измерение уровня у субъекта (а) кардиального тропонина и/или (b) NT-proBNP или BNP.

277. Способ по любому из пп. 237–276, отличающийся тем, что лечение дополнительно включает оценку класса по классификации NYHA у субъекта до и после введения терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, при этом снижение класса по классификации NYHA после введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли указывает на снижение степени заболевания у субъекта.

278. Способ по п. 277, дополнительно включающий этап введения терапевтически эффективного количества мавакамтена или фармацевтически приемлемой соли до тех пор, пока субъект не перейдет из класса III в класс II или из класса II в класс I по классификации NYHA.

279. Способ по любому из пп. 237–278, отличающийся тем, что лечение дополнительно включает определение балла KCCQ у субъекта до и после введения терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, при этом повышение балла KCCQ после введения ингибитора миозина указывает на снижение степени заболевания у субъекта.

280. Способ по любому из пп. 237–279, отличающийся тем, что лечение дополнительно включает оценку пикового потребления кислорода (VO_2) и/или наклон VE/VCO_2 у субъекта во время физической нагрузки до и после введения терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно при этом пиковое потребление кислорода (VO_2) у субъекта увеличивается.

281. Способ по пп. 237–280, отличающийся тем, что у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого явления, при этом серьезное сердечно-сосудистое явление выбрано из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.

282. Способ по любому из пп. 237–281, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается статистически значимое снижение уровня (уровней) (a) кардиального тропонина и/или (b) NT-proBNP или BNP.

283. Способ введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему HFrEF, включающий:

введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение первого периода лечения субъекту, имеющему (1) повышенный уровень NT-proBNP, повышенный cTnT или повышенный cTnI, и (2) ФВЛЖ больше или равна до 50;

определение того, ответил ли субъект на мавакамтен, путем наблюдения за уровнями изменения биомаркера в образце крови и изменением ФВЛЖ субъекта в конце первого периода лечения; и

введение второй дозы мавакамтена в течение второго периода лечения, если уровень концентрации биомаркера в образце крови снизился, а ФВЛЖ не снизилась ниже 50.

284. Способ по п. 283, отличающийся тем, что первая доза составляет 2 мг, 2,5 мг или 5 мг в сутки.

285. Способ по п. 283, отличающийся тем, что вторая доза является более высокой по количеству в сутки, чем первая доза, и при этом второй период лечения длиннее первого периода лечения.

286. Способ по п. 283, отличающийся тем, что биомаркер выбран из группы, состоящей из cTnT, cTnI, NT-proBNP и BNP.

287. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что модулятор миозина или ингибитор миозина вводят в виде монотерапии.

288. Способ по любому из пп. 1–287 или 291–398, отличающийся тем, что модулятор миозина или ингибитор миозина вводят как часть комбинированной терапии.

289. Способ по п. 288, отличающийся тем, что комбинированная терапия включает одно или более из следующего:

стандартная терапия (SOC) патологического состояния сердца у субъекта или другая терапия, полезная для лечения соответствующего заболевания или нарушения;

другой терапевтический агент, такой как бета-блокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), антагонист рецептора ангиотензина (например, блокатор рецептора ангиотензина II), неприлизиновый ингибитор рецептора ангиотензина (ARNI) (например, сакубитрил/валсартан), антагонист минералокортикоидных рецепторов (например, ингибитор альдостерона, такой как калийсберегающий диуретик, такой как эплеренон, спиронолактон или канренон), препарат, снижающий уровень холестерина (например, статин), ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEPi), положительный инотропный агент (например, дигоксин, пимобendan, агонист бета-адренергических рецепторов, такой как добутамин, ингибитор фосфодиэстеразы (PDE)-3, такой как милринон, или агент, повышающий чувствительность к кальцию, такой как левосимендан), калий или магний, пропротеинконвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), сосудорасширяющее средство (например, блокатор кальциевых каналов, ингибитор фосфодиэстеразы, антагонист рецептора эндотелина, ингибитор ренина или модулятор миозина гладких мышц), диуретик (например, фуросемид), варфарин, ингибитор RAAS, противоаритмический препарат, антикоагулянт, антитромботический агент, антитромбоцитарный агент или любая их комбинация;

ARB, выбранный из следующих агентов: A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, кандесартан, кандесартан цилексетил, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, элисартан, EMD-66397, EMD-73495, эпросартан, 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, ирбесартан, изотеолин, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, лозартан, 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, олмесартан, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG -13647, RWJ-38970, RWJ-46458, ацетат саралазина, S-8307, S-8308, SC-52458, саприсартан, саралазин, сармезин, SL-91.0102, тасосартан, телмисартан, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, валсартан, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731 или золазартан; а также

ARNI, выбранный из сакубитрила/валсартана (Entresto®) или ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2i), такого как эмпаглифозин (например, Jardiance®), дапаглифлозин (например, Farxiga®) или сотаглифлозин.

290. Способ по п. 288, отличающийся тем, что комбинированная терапия включает лечение одним или большим количеством из следующих агентов: ARNI (например, Entresto®), бета-блокатор, MRA и дизопирамид.

291. Способ лечения субъекта, страдающего оНСМ, включающий введение указанному субъекту модулятора миозина, при этом субъекту показана SRT.

292. Способ по п. 291, отличающийся тем, что лечение включает введение субъекту терапевтически эффективного количества модулятора миозина.
293. Способ по п. 292, отличающийся тем, что лечение снижает вероятность того, что субъекту будет проведена SRT.
294. Способ по п. 292, отличающийся тем, что лечение уменьшает краткосрочную вероятность того, что субъекту будет проведена SRT.
295. Способ по п. 292, отличающийся тем, что лечение устраняет необходимость проведения субъекту SRT.
296. Способ по п. 291 или п. 292, отличающийся тем, что лечение приводит к уменьшению толщины стенки межжелудочковой перегородки (IVS).
297. Способ по п. 296, отличающийся тем, что лечение уменьшает толщину стенки межжелудочковой перегородки (IVS) по сравнению с толщиной IVS до проведения лечения.
298. Способ по любому из пп. 291–297, отличающийся тем, что до введения модулятора миозина субъект имел толщину стенки межжелудочковой перегородки (IVS) до ≥ 13 мм и имел семейный анамнез HCM.
299. Способ по любому из пп. 291–297, отличающийся тем, что до введения модулятора миозина субъект имел толщину стенки межжелудочковой перегородки (IVS) до ≥ 15 мм.
300. Способ по любому из пп. 291–299, отличающийся тем, что до лечения субъект испытывает сильную одышку или боль в груди.
301. Способ по любому из пп. 291–299, отличающийся тем, что до лечения у субъекта диагностировали класс III или IV по NYHA или класс II по NYHA с симптомами, обусловленными физической нагрузкой, или без них.
302. Способ по любому из пп. 291–299, отличающийся тем, что симптомы, обусловленные физической нагрузкой, представляют собой обмороки или предобморочные состояния в результате физической нагрузки.
303. Способ по любому из пп. 291–299, отличающийся тем, что до лечения субъекта имеет динамический градиент ВТЛЖ в покое или при провокации ≥ 50 мм рт.ст., ассоциированный с гипертрофией перегородки.
304. Способ по п. 303, отличающийся тем, что провокация определяется во время пробы Вальсальвы или физической нагрузки.
305. Способ по любому из пп. 291–299, отличающийся тем, что до лечения субъект имеет ФВЛЖ $\geq 60\%$.

306. Способ по любому из пп. 291–305, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению класса по NYHA.
307. Способ по любому из пп. 291–305, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению оценки KCCQ.
308. Способ по любому из пп. 291–307, отличающийся тем, что модулятор миозина представляет собой ингибитор миозина.
309. Способ по п. 308, отличающийся тем, что ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.
310. Способ по п. 309, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 2,5 мг до около 15 мг.
311. Способ по п. 309, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 7,5 мг в сутки или от около 7,5 мг до около 15 мг в сутки.
312. Способ по п. 309, отличающийся тем, что начальная доза составляет 5 мг в сутки в течение по меньшей мере четырех недель до коррекции дозы.
313. Способ по любому из пп. 309–312, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество вводят один раз в день в течение 16 или более недель.
314. Способ по любому из пп. 309–312, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество вводят один раз в день в течение 32 или более недель.
315. Способ по любому из пп. 309–312, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество вводят один раз в день в течение 96 или более недель.
316. Способ по п. 309, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 мг в сутки в течение 16 или более недель.
317. Способ по п. 316, отличающийся тем, что субъекту необязательно проводят оценку для коррекции дозы на 4 неделе, 8 неделе, 12 неделе или 16 неделе.
318. Способ по п. 309, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 мг в сутки в течение 32 или более недель.
319. Способ по п. 318, отличающийся тем, что субъекту необязательно проводят оценку для коррекции дозы на 4 неделе, 8 неделе, 12 неделе или 16 неделе, 20 неделе, 24 неделе, 28 неделе или 32 неделе.

320. Способ по п. 309, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 мг в сутки в течение 96 или более недель.
321. Способ по п. 318, отличающийся тем, что субъекту необязательно проводят оценку для коррекции дозы на 4 неделе, 8 неделе, 12 неделе или 16 неделе, 20 неделе, 24 неделе, 28 неделе или 32 неделе, 44 неделе, 56 неделе, 68 неделе, 80 неделе, 92 неделе, 104 неделе, 116 неделе или 128 неделе.
322. Способ по любому из пп. 317, 319 или 321, отличающийся тем, что каждая коррекция дозы включает снижение дозы до 2,5 мг или 1 мг в сутки.
323. Способ по любому из пп. 317, 319 или 321, отличающийся тем, что каждая коррекция дозы включает повышение дозы до 7,5 мг или 15 мг в сутки.
324. Способ по любому из пп. 317, 319 или 321–323, отличающийся тем, что оценка коррекции дозы включает оценку одного или большего количества из следующих параметров: основные показатели жизнедеятельности, масса тела, функциональные классы по NYHA, нежелательные явления, сопутствующие лекарственные препараты, физикальное обследование, КССQ, проба Вальсальвы в покое, трансторакальная эхокардиография, трансторакальная эхокардиограмма после нагрузки, акселерометрия, холтеровское мониторирование, однократная ЭКГ в 12 отведениях, взятие образцов для ФК, биохимический анализ крови и коагулограмма, кардиальный биомаркер или диагностический биомаркер.
325. Способ по п. 324, отличающийся тем, что оценка включает оценку одного или большего количества кардиальных биомаркеров.
326. Способ по п. 325, отличающийся тем, что один или большее количество кардиальных биомаркеров включают NT-proBNP или BNP.
327. Способ по п. 325, отличающийся тем, что один или большее количество кардиальных биомаркеров включают кардиальный тропонин.
328. Способ по п. 327, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин I (cTnI) или высокочувствительный cTnI (hs-cTnI).
329. Способ по п. 327, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин T (cTnT) или высокочувствительный cTnT (hs-cTnT).
330. Способ по п. 324, отличающийся тем, что основные показатели жизнедеятельности включают температуру, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания или кровяное давление.
331. Способ по п. 324, отличающийся тем, что оценка включает анализ у субъекта градиента ВТЛЖ, фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) или размера левого предсердия.

332. Способ по п. 324, отличающийся тем, что оценка включает анализ изменений от исходного уровня до 16 недели у субъекта, который получает лечение мавакамтенем, по сравнению с субъектом, который получает плацебо.
333. Способ по п. 324, отличающийся тем, что оценка включает анализ изменений от исходного уровня до 16 недели по сравнению с изменениями от исходного уровня до 32 недели у субъекта, получающего лечение мавакамтенем.
334. Способ по п. 324, отличающийся тем, что оценка включает анализ изменений от исходного уровня до 32 недели у субъекта, который получает лечение мавакамтенем, по сравнению с субъектом, который получает плацебо с 1 недели по 16 неделю, а затем получает лечение мавакамтенем с 17 недели по 32 неделю.
335. Способ по любому из пп. 331–334, отличающийся тем, что оценка заключается в анализе изменений функциональных классов NYHA, показателей KCCQ-23, уровней NT-proBNP или BNP, кардиального тропонина cTnI или cTnT или градиента ВТЛЖ у субъекта.
336. Способ по п. 335, отличающийся тем, что оценка заключается в оценке NT-proBNP.
337. Способ по п. 335, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин I (cTnI) или высокочувствительный cTnI (hs-cTnI).
338. Способ по п. 335, отличающийся тем, что кардиальный тропонин представляет собой кардиальный тропонин T (cTnT) или высокочувствительный cTnT (hs-cTnT).
339. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект повторно оценивается на 16 неделе, 32 неделе, 80 неделе и/или 128 неделе на соответствие критериям SRT.
340. Способ по любому из пп. 324–339, отличающийся тем, что указанная оценка демонстрирует, что способ по любому из пп. 291–323 снижает потребность субъекта в SRT.
341. Способ по любому из пп. 324–339, отличающийся тем, что указанная оценка демонстрирует, что способ по любому из пп. 291–323 устраняет потребность субъекта в SRT.
342. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект имеет показания для проведения SRT в соответствии с рекомендациями ACC/AHA 2011 и/или ESC2014.
343. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект имеет одну или большее количество из характеристик (a)–(c):
- (a) класс III или IV, или класс II по NYHA с симптомами, обусловленными физической нагрузкой, или без них;
 - (b) динамический градиент ВТЛЖ в покое или при провокации (например, проба Вальсальвы или

физическая нагрузка) ≥ 50 мм рт. ст., ассоциированный с гипертрофией перегородки; и
(с) целевая толщина передней перегородки, достаточная для безопасного и эффективного выполнения процедуры, по мнению специалиста.

344. Способ по п. 343, отличающийся тем, что субъект имеет одну или большее количество из характеристик (а)-(с).

345. Способ по п. 343, отличающийся тем, что субъект имеет все три из характеристик (а)-(с).

346. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта повышен уровень тропонина и/или повышен уровень NT-proBNP или BNP.

347. Способ по п. 346, отличающийся тем, что у субъекта $E/e' > 14$.

348. Способ по любому из пп. 291–347, отличающийся тем, что субъект является рефрактерным к стандартному лечению оНСМ.

349. Способ по любому из пп. 291–347, отличающийся тем, что субъект является рефрактерным к лечению оНСМ бета-блокатором, блокатором кальциевых каналов, дизопирамидом или любой их комбинацией.

350. Способ по любому из пп. 291–349, отличающийся тем, что перед лечением ингибитором миозина, или мавакамтенем, или его фармацевтически приемлемой солью субъект достиг максимально переносимого медицинского воздействия с применением стандарта лечения оНСМ и оставался с симптомами класса III или IV по NYHA с градиентом ВТЛЖ больше или равным 50 мм рт.ст.

351. Способ по любому из пп. 291–349, отличающийся тем, что перед лечением ингибитором миозина, или мавакамтенем, или его фармацевтически приемлемой солью субъект достиг максимально переносимого медицинского воздействия бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов и/или дизопирамида и оставался с симптомами класса III или IV по NYHA с градиентом ВТЛЖ больше или равным 50 мм рт.ст.

352. Способ по любому из пп. 291–351, отличающийся тем, что субъект получает дополнительную терапию, включающую стандартное лечение оНСМ во время курса лечения ингибитором миозина, или мавакамтенем, или его фармацевтически приемлемой солью.

353. Способ по любому из пп. 291–351, отличающийся тем, что субъект получает дополнительную терапию, включающую бета-блокатор, блокатор кальциевых каналов, дизопирамид или любую их комбинацию во время курса лечения ингибитором миозина, или мавакамтенем, или его фармацевтически приемлемой солью.

354. Способ по любому из пп. 291–353, отличающийся тем, что субъект классифицируется как имеющий класс IV по NYHA.

355. Способ по любому из пп. 291–354, отличающийся тем, что оНСМ представляет собой

симптоматическую оНСМ.

356. Способ по п. 324, отличающийся тем, что оценка включает анализ градиента ВТЛЖ и/или ФВЛЖ.
357. Способ по п. 356, включающий увеличение дозы мавакамтена, если градиент ВТЛЖ у субъекта превышает 30 мм рт.ст., а ФВЛЖ у субъекта превышает или равен 50%.
358. Способ по любому из пп. 291–357, отличающийся тем, что пациент, подлежащий лечению, соответствует критериям включения и критериям невключения по Примеру 6.
359. Способ по п. 293, отличающийся тем, что снижение вероятности того, что субъект будет подвергнут SRT, включает (1) уменьшение желания пациента получать SRT и/или (2) результирующее изменение соответствия рекомендациям по SRT таким образом, что пациент больше не соответствует критериям получения SRT.
360. Способ по любому из пп. 293, 294 или 359, отличающийся тем, что указанное изменение вероятности основано на оценке вероятности на исходном уровне по сравнению с оценкой вероятности на 16 неделе и/или 32 неделе, и при этом указанное снижение по сравнению с исходным уровнем вероятности того, что субъект будет подвергнут SRT, достигается к 16 неделе и сохраняется на 32 неделе.
361. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что модулятор миозина или ингибитор миозина представляет собой мавакамтен, а также мавакамтен в кристаллической форме А мавакамтена.
362. Способ лечения или облегчения одышки у пациента с диагностированной симптоматической обструктивной НСМ, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в течение больше чем двадцати одной недели.
363. Способ по п. 362, отличающийся тем, что одышку измеряют с помощью опросника, который заполняет пациент.
364. Способ по п. 363, отличающийся тем, что указанный опросник содержит два или большее количество вопросов, касающихся симптомов одышки у пациента.
365. Способ по п. 364, отличающийся тем, что указанный опросник представляет собой HCMSQ-SoB.
366. Способ по п. 362–365, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 2,5 мг до около 15 мг в сутки.
367. Способ по любому из пп. 362–366, отличающийся тем, что мавакамтен вводят в течение по меньшей мере тридцати недель.

368. Способ по любому из пп. 362–367, отличающийся тем, что пациент имеет ФВЛЖ > 50%.
369. Способ по любому из пп. 362–368, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество приводит к минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови пациента от около 350 до около 700 нг/мл.
370. Способ по любому из пп. 362–369, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество приводит к градиенту ВТЛЖ после нагрузки у пациента меньше чем около 50 мм рт.ст. или меньше чем около 30 мм рт.ст.
371. Способ повышения качества жизни пациента с диагностированной симптоматической обструктивной НСМ, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере тридцати недель, при этом улучшение качества жизни пациента измеряется улучшением оценки по меньшей мере на шесть баллов по шкале KCCQ по сравнению с состоянием до лечения мавакамтеном или его фармацевтически приемлемой солью.
372. Способ по п. 371, отличающийся тем, что оценка по шкале KCCQ основана на применении одной или всех из следующих подшкал: KCCQ-CSS, KCCQ-OSS или KCCQ-TSS.
373. Способ по п. 371 или п. 372, отличающийся тем, что улучшение качества жизни дополнительно измеряется уменьшением одышки.
374. Способ по п. 373, отличающийся тем, что уменьшение одышки определяют с помощью опросника, состоящего из двух или большего количества вопросов.
375. Способ по п. 373, отличающийся тем, что уменьшение одышки определяется по шкале HCMSQ-SoB.
376. Способ по п. 371, отличающийся тем, что пациент достигает улучшения на шесть баллов по шкале KCCQ.
377. Способ по п. 371–376, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 2,5 мг до около 15 мг в сутки.
378. Способ по любому из пп. 371–377, отличающийся тем, что пациент имеет ФВЛЖ > 50%.
379. Способ по любому из пп. 371–378, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество приводит к минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови пациента от около 350 до около 700 нг/мл.
380. Способ по любому из пп. 371–379, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество приводит к градиенту ВТЛЖ после нагрузки у пациента меньше чем около 30 мм рт.ст. или меньше чем около

50 мм рт.ст.

381. Способ лечения симптоматической обструктивной HCM у нуждающегося в этом пациента, включающий:

введение пациенту мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в начальной дозе от около 2,5 до около 5 мг в сутки; и

титрование начальной дозы до второй дозы от около 2,5 до около 15 мг в сутки;

при этом пациент достигает одного или большего количества из следующих результатов:

улучшение пикового потребления кислорода (pVO_2) по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижение на один или более классов по функциональной классификации NYHA;

улучшение pVO_2 на 3,0 мл/кг/мин или более без ухудшения функционального класса по NYHA;

улучшение посленагрузочного ВТЛЖ (пикового градиента ВТЛЖ);

улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс;

улучшение pVO_2 ;

улучшение балла по шкале KCCQ;

улучшение балла по шкале HCMSQ;

посленагрузочный ВТЛЖ пиковый градиент ВТЛЖ < 50 мм рт.ст.;

посленагрузочный ВТЛЖ пиковый градиент ВТЛЖ < 30 мм рт.ст.;

улучшение уровней NT-proBNP; а также

улучшение уровней hs-cTnI.

382. Способ по п. 381, отличающийся тем, что пациент достигает одного или большего количества из следующих результатов:

улучшение балла по опроснику EuroQoL по пяти показателям на 5 уровнях;

улучшение балла по опроснику производительности труда и повседневной активности;

улучшение балла по шкалах «Общее впечатление пациента об изменениях состояния» (англ.: Patient Global Impression of Change) и «Общее впечатление пациента о степени тяжести» (Patient Global Impression of Severity); и

улучшение результатов ежедневного подсчета шагов и других акселерометрических параметров.

383. Способ по п. 381 или п. 382, включающий титрование начальной дозы для достижения минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови пациента от около 350 до около 700 нг/мл.

384. Способ по п. 383, включающий титрование начальной дозы для достижения минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови пациента от около 350 до около 700 нг/мл и градиента ВТЛЖ Вальсальвы у пациента меньше чем около 30 мм рт.ст.

385. Способ по любому из пп. 381–384, отличающийся тем, что начальная доза составляет 2,5 или 5 мг в сутки.

386. Способ по любому из пп. 381–385, отличающийся тем, что вторая доза составляет 2,5, 5, 10 или 15 мг в сутки.

387. Способ по любому из пп. 381–386, отличающийся тем, что мавакамтен вводят ежедневно в течение по меньшей мере около 30 недель.

388. Способ по любому из пп. 381–387, отличающийся тем, что пациент, подлежащий лечению, имеет (а) оНСМ, классифицированную как NYHA II или NYHA III, (b) пиковый градиент ВТЛЖ > 50 мм рт.ст., оцененный с помощью эхокардиографии в покое, после проведения пробы Вальсальвы или после физической нагрузки и (с) ФВЛЖ $> 55\%$.

389. Способ по любому из пп. 381–388, отличающийся тем, что пациент соответствует критериям включения и/или невключения, перечисленным в Таблице 7.0 Примера 7.

390. Способ по любому из пп. 381–388, отличающийся тем, что титрование начальной дозы до второй дозы от около 2,5 до около 15 мг в сутки включает титрование начальной дозы до второй дозы 2,5 мг в сутки, если градиент ВТЛЖ Вальсальвы у пациента составляет меньше чем 20 мм рт.ст.

391. Способ лечения симптоматической обструктивной НСМ у нуждающегося в этом пациента, включающий:

введение пациенту мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в начальной дозе от около 2,5 до около 5 мг в сутки;

титрование начальной дозы до второй дозы от около 2,5 до около 15 мг в день для достижения градиента ВТЛЖ Вальсальвы у пациента меньше чем около 30 мм рт.ст.;

при этом пациент достигает одного или большего количества из следующих результатов:

улучшение пикового потребления кислорода (pVO_2) по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижение на один или более классов по функциональной классификации NYHA;

улучшение pVO_2 на 3,0 мл/кг/мин или более без ухудшения функционального класса по NYHA;

улучшение посленагрузочного ВТЛЖ (пикового градиента ВТЛЖ);

улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс;

улучшение pVO_2 ;

улучшение балла по шкале KCCQ;

улучшение балла по шкале HCMSQ;

посленагрузочный ВТЛЖ пиковый градиент ВТЛЖ < 50 мм рт.ст.;

посленагрузочный ВТЛЖ пиковый градиент ВТЛЖ < 30 мм рт.ст.;

улучшение уровней NT-proBNP; а также

улучшение уровней hs-cTnI.

392. Способ по п. 391, отличающийся тем, что пациент достигает одного или большего количества из следующих результатов:

улучшение балла по опроснику EuroQoL по пяти показателям на 5 уровнях;

улучшение балла по опроснику производительности труда и повседневной активности;
улучшение балла по шкалах «Общее впечатление пациента об изменениях состояния» и «Общее впечатление пациента о степени тяжести»; и
улучшение результатов ежедневного подсчета шагов и других акселерометрических параметров.

393. Способ по п. 391 или п. 392, включающий титрование начальной дозы для достижения градиента ВТЛЖ Вальсальвы у пациента меньше чем около 30 мм рт. ст. и минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови пациента от около 350 до около 700 нг/мл.

394. Способ по любому из пп. 391–393, отличающийся тем, что начальная доза составляет 2,5 или 5 мг в сутки.

395. Способ по любому из пп. 391–394, отличающийся тем, что вторая доза составляет 2,5, 5, 10 или 15 мг в сутки.

396. Способ по любому из пп. 391–395, отличающийся тем, что мавакамтен вводят ежедневно в течение по меньшей мере около 30 недель.

397. Способ по любому из пп. 391–396, отличающийся тем, что пациент, подлежащий лечению, соответствует критериям включения и/или невключения, перечисленным в Таблице 7.0 Примера 7.

398. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что мавакамтен представляет собой кристаллическую форму А мавакамтена.

399. Способ по любому из пп. 391–398, отличающийся тем, что титрование начальной дозы до второй дозы от около 2,5 до около 15 мг в сутки для достижения градиента ВТЛЖ Вальсальвы у пациента меньше чем около 30 мм рт.ст. включает титрование начальной дозы до второй дозы 2,5 мг в сутки, если градиент ВТЛЖ Вальсальвы у пациента составляет меньше чем 20 мм рт.ст.

400. Способ лечения НСМ у нуждающегося в этом пациента, включающий следующие этапы:

(а) введение пациенту терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день;

(б) временное прекращение введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, когда фракция выброса у пациента падает ниже порогового значения фракции выброса; и

(с) возобновление введения пациенту терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

401. Способ по п. 400, отличающийся тем, что пороговое значение фракции выброса составляет 50%.

402. Способ по п. 400 или п. 401, включающий (б) временное прекращение введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли на период от около 4 до около 6 недель, или пока фракция выброса не

вернется к значению выше 50%, когда фракция выброса у пациента падает ниже своего порогового значения.

403. Способ по любому из пп. 400–402, включающий (с) возобновление введения пациенту терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в течение по меньшей мере около 4 недель.

404. Способ по п. 400–403, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от около 2,5 мг до около 15 мг в сутки.

405. Способ по любому из пп. 399–403, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество приводит к минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови пациента от около 350 до около 700 нг/мл,

и/или

терапевтически эффективное количество приводит к градиенту ВТЛЖ после нагрузки у пациента меньше чем около 50 мм рт.ст. или меньше чем около 30 мм рт.ст.

406. Способ по любому из пп. 400–405, отличающийся тем, что после возобновления введения в соответствии с этапом (с) пациент достигает одного или большего количества из следующих результатов:

улучшение пикового потребления кислорода (pVO_2) по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижение на один или более классов по функциональной классификации NYHA;

улучшение pVO_2 на 3,0 мл/кг/мин или более без ухудшения функционального класса по NYHA;

улучшение посленагрузочного ВТЛЖ (пикового градиента ВТЛЖ);

улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс;

улучшение pVO_2 ;

улучшение балла по шкале KCCQ;

улучшение балла по шкале HCMSQ;

посленагрузочный ВТЛЖ пиковый градиент ВТЛЖ < 50 мм рт.ст.;

посленагрузочный ВТЛЖ пиковый градиент ВТЛЖ < 30 мм рт.ст.;

улучшение уровней NT-proBNP; а также

улучшение уровней hs-cTnI.

406. Способ по п. 405, отличающийся тем, что пациент достигает одного или большего количества из следующих результатов:

улучшение балла по опроснику EuroQoL по пяти показателям на 5 уровнях;

улучшение балла по опроснику производительности труда и повседневной активности;

улучшение балла по шкалах «Общее впечатление пациента об изменениях состояния» и «Общее впечатление пациента о степени тяжести»; и

улучшение результатов ежедневного подсчета шагов и других акселерометрических параметров.

407. Способ по любому из пп. 362–406, отличающийся тем, что у пациента достигается улучшение

посленагрузочного пикового градиента ВТЛЖ и улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс.

408. Способ по п. 407, отличающийся тем, что у пациента достигается улучшение посленагрузочного пикового градиента ВТЛЖ < 50 мм рт.ст. и улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс.

409. Способ по п. 408, отличающийся тем, что у пациента достигается улучшение посленагрузочного пикового градиента ВТЛЖ < 30 мм рт.ст. и улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс.

410. Способ лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) у субъекта, являющегося слабым метаболитатором мавакамтена, включающий введение указанному субъекту начальной дозы мавакамтена в количестве 2,5 мг в сутки и титрование до последующей дозы на основе фармакокинетических измерений и/или градиента ВТЛЖ у субъекта.

411. Способ по п. 410, отличающийся тем, что последующая доза основывается на концентрации мавакамтена в плазме крови субъекта.

412. Способ по п. 410, отличающийся тем, что последующая доза зависит от массы тела субъекта.

413. Способ по п. 410, отличающийся тем, что последующая доза основывается на концентрации мавакамтена в плазме крови субъекта и показателе массы тела субъекта.

414. Способ по любому из пп. 410–413, отличающийся тем, что последующая доза составляет 1 мг.

415. Способ по любому из пп. 410–413, отличающийся тем, что последующая доза составляет около 5 мг, 10 мг или 15 мг.

416. Способ по любому из пп. 410–415, отличающийся тем, что индивидуум со слабым метаболизмом мавакамтена имеет генотип слабого метаболитатора CYP2C19.

417. Способ по п. 416, отличающийся тем, что индивидуум со слабым метаболизмом мавакамтена имеет генотип CYP2C19 *2/*2, *2/*3 или *3/*3.

418. Способ по любому из пп. 410–417, отличающийся тем, что индивидуум со слабым метаболизмом мавакамтена имеет азиатское происхождение.

419. Способ по п. 418, отличающийся тем, что индивидуум со слабым метаболизмом мавакамтена имеет японское происхождение.

420. Способ по любому из пп. 410–419, отличающийся тем, что введение последующей дозы

поддерживает концентрацию мавакамтена в плазме крови субъекта на уровне от 350 до 700 нг/мл.

421. Способ по любому из пп. 410–419, отличающийся тем, что последующая доза составляет около 1 мг, если концентрация мавакамтена в плазме крови у субъекта после введения начальной дозы превышает 700 нг/мл.

422. Способ по любому из пп. 410–419, отличающийся тем, что последующая доза составляет около 5 мг, если концентрация мавакамтена в плазме крови у субъекта после введения начальной дозы ниже 350 нг/мл, а градиент Вальсальвы у субъекта после введения больше или равен 30 мм рт.ст.

423. Способ по любому из пп. 410–422, отличающийся тем, что HCM представляет собой обструктивную HCM (oHCM).

424. Способ по любому из пп. 410–423, отличающийся тем, что описанный способ снижает риск нежелательных явлений у субъекта, являющегося слабым метаболизатором мавакамтена.

425. Способ по любому из пп. 410–424, отличающийся тем, что описанный способ снижает риск систолической дисфункции у субъекта, являющегося слабым метаболизатором мавакамтена.

426. Способ лечения HCM у субъекта, который имеет азиатское происхождение, включающий:
введение субъекту начальной дозы мавакамтена в количестве 2,5 мг в день и титрование до последующей дозы на основании фармакокинетических измерений и/или градиента ВТЛЖ субъекта.

427. Способ по п. 426, отличающийся тем, что последующая доза основывается на концентрации мавакамтена в плазме крови субъекта.

428. Способ по п. 426, отличающийся тем, что последующая доза зависит от массы тела субъекта.

429. Способ по п. 426, отличающийся тем, что последующая доза основывается на концентрации мавакамтена в плазме крови субъекта и показателе массы тела субъекта.

430. Способ по любому из пп. 426–429, отличающийся тем, что последующая доза составляет 1 мг.

431. Способ по любому из пп. 426–429, отличающийся тем, что последующая доза составляет 5 мг, 10 мг или 15 мг.

432. Способ по любому из пп. 426–431, отличающийся тем, что введение последующей дозы поддерживает концентрацию мавакамтена в плазме крови субъекта на уровне от 350 до 700 нг/мл.

433. Способ по любому из пп. 426–432, отличающийся тем, что последующая доза составляет около 1 мг, если субъект весит менее 50 кг или менее 45 кг.

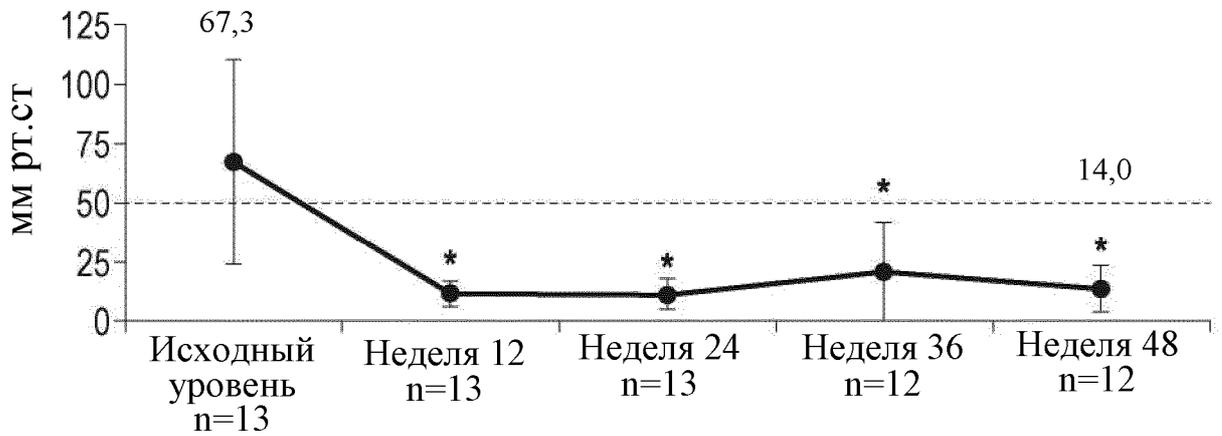
434. Способ по любому из пп. 426–433, отличающийся тем, что последующая доза составляет около 5 мг, если субъект весит более 70 кг.
435. Способ по любому из пп. 426–434, отличающийся тем, что НСМ представляет собой обструктивную НСМ (оНСМ).
436. Способ по любому из пп. 426–435, отличающийся тем, что субъект азиатского происхождения представляет собой субъекта японского происхождения.
437. Способ по любому из пп. 426–435, отличающийся тем, что субъект азиатского происхождения представляет собой субъекта, имеющего японское происхождение, китайское происхождение, тайское происхождение, корейское происхождение, филиппинское происхождение, индонезийское происхождение или вьетнамское происхождение.
438. Очищенная кристаллическая форма мавакамтена, охарактеризованная как форма А, которая по существу не содержит других кристаллических или аморфных форм мавакамтена.
439. Очищенная кристаллическая форма по п. 438, отличающаяся тем, что мавакамтен имеет хиральную чистоту по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99%.
440. Очищенная кристаллическая форма по п. 438, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пик при $18,8^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ и по меньшей мере четыре пика, выбранных из группы, состоящей из: 10,0, 11,7, 14,6, 15,7, 16,2, 17,5, 20,0, 22,5, 25,7, 26,2 и $29,2^{\circ}2\theta$ с отклонением $\pm 0,1^{\circ}2\theta$.
441. Очищенная кристаллическая форма по п. 438, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пик при $18,8^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ и по меньшей мере восемь пиков, выбранных из группы, состоящей из: 10,0, 11,7, 14,6, 15,7, 16,2, 17,5, 20,0, 22,5, 25,7, 26,2 и $29,2^{\circ}2\theta$ с отклонением $\pm 0,1^{\circ}2\theta$.
442. Очищенная кристаллическая форма по п. 438, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики при 10,0, 11,7, 14,6, 15,7, 16,2, 17,5, 18,8, 20,0, 22,5, 25,7, 26,2 и $29,2^{\circ}2\theta$ с отклонением $\pm 0,1^{\circ}2\theta$.
443. Очищенная кристаллическая форма по любому из пп. 438–442, имеющая орторомбическую кристаллическую систему с примитивной решеткой Браве и пространственной группой $P2_12_12_1$.
444. Очищенная кристаллическая форма по любому из пп. 438–443, отличающаяся тем, что при температуре около 25°C кристаллическая форма имеет параметры элементарной ячейки:
- $a = 9,47 \text{ \AA}$,
 $b = 12,09 \text{ \AA}$,
 $c = 12,70 \text{ \AA}$,
 $\alpha = 90,00^{\circ}$,
 $\beta = 90,00^{\circ}$, и

$$\gamma = 90,00^\circ.$$

445. Очищенная кристаллическая форма по любому из пп. 438–444, которая составляет по меньшей мере 99,5% формы А по массе.
446. Способ получения кристаллического твердого вещества по любому из пп. 438–445, включающий: перекристаллизацию соединения в этаноле или смеси этанол/вода с образованием кристаллического твердого вещества формы А.
447. Способ по п. 446, дополнительно включающий: добавление затравочного кристалла формы А.
448. Способ по п. 446 или 447, дополнительно включающий: перемешивание суспензии кристаллического твердого вещества при внутренней температуре от около 5 °С до около 10 °С в течение около 24 часов.
449. Способ по любому из пп. 446–448, дополнительно включающий: промывку твердого продукта перекристаллизации метил-трет-бутиловым эфиром.
450. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и твердое кристаллическое вещество формы А по любому из пп. 438–445.
451. Фармацевтическая композиция по п. 450, состоящая по существу из кристаллического твердого вещества формы А по любому из предшествующих пунктов.
452. Способ по любому из пунктов настоящего документа, отличающийся тем, что модулятор миозина, ингибитор миозина или мавакамтен представляет собой кристаллическую форму А мавакамтена.
453. Способ по п. 452, отличающийся тем, что кристаллическая форма А мавакамтена представляет собой очищенную кристаллическую форму по любому из пп. 438–445.
454. Способ лечения симптоматической оНСМ у нуждающегося в этом пациента, включающий:
введение пациенту начальной дозы 5 мг в сутки мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 4 недель;
оценку пациента на предмет градиента ВТЛЖ с пробой Вальсальвы для определения первого градиента Вальсальвы;
снижение дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли до 2,5 мг в сутки, когда первый градиент Вальсальвы составляет меньше чем 20 мм рт.ст.;
- непрерывное введение мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли;
оценку пациента на предмет градиента ВТЛЖ с пробой Вальсальвы для определения второго градиента Вальсальвы; и
увеличение дозы с 2,5 мг до 5 мг в сутки или с 5 мг до 10 мг в сутки, когда второй градиент Вальсальвы превышает 30 мм рт.ст.

455. Способ по п. 454, отличающийся тем, что первый градиент Вальсальвы измеряют примерно через 4–6 недель введения.
456. Способ по п. 454 или п. 455, отличающийся тем, что второй градиент Вальсальвы измеряют примерно через 12 недель введения.
457. Способ по любому из пп. 454–456, дополнительно включающий оценку ФВЛЖ пациента перед введением, при этом введение начальной дозы начинают, когда ФВЛЖ больше или равна 55%.
458. Способ по любому из пп. 454–456, дополнительно включающий оценку ФВЛЖ пациента во время введения и временное прекращение введения, когда ФВЛЖ пациента составляет менее 50%.
459. Способ по п. 458, отличающийся тем, что введение прекращают в течение 4–6 недель или продолжают до тех пор, пока ФВЛЖ не вернется к величине, превышающей или равной 50%.
460. Способ по любому из пп. 454–459, отличающийся тем, что дозу увеличивают с 2,5 мг до 5 мг в сутки или с 5 мг до 10 мг в сутки, когда второй градиент Вальсальвы больше 30 мм рт.ст. и у пациента ФВЛЖ больше или равна 55%.
461. Способ по любому из пп. 454–459, дополнительно включающий оценку пациента на предмет градиента ВТЛЖ с пробой Вальсальвы для определения третьего градиента Вальсальвы и увеличение дозы с 2,5 мг до 5 мг в сутки, с 5 мг до 10 мг в сутки или с 10 мг до 15 мг в сутки, когда третий градиент Вальсальвы превышает 30 мм рт.ст.
462. Способ по п. 461, отличающийся тем, что дозу увеличивают с 2,5 мг до 5 мг в сутки, с 5 мг до 10 мг в сутки или с 10 мг до 15 мг в сутки, когда третий градиент Вальсальвы превышает 30 мм рт.ст. и у ФВЛЖ пациента больше или равна 55%.

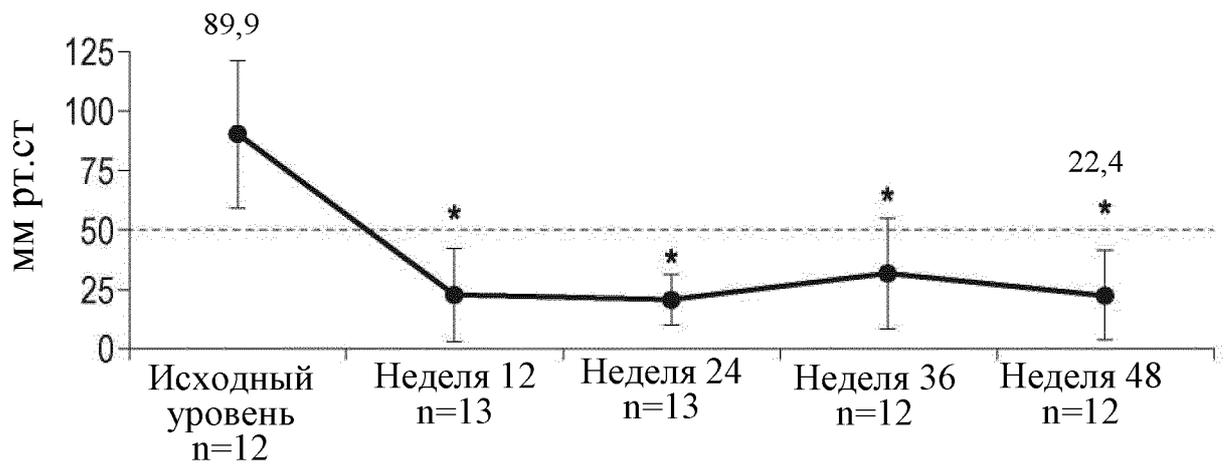
Средний (SD) градиент LVOT (в покое)



$p < 0,01$ для изменения по сравнению с исходным уровнем.

Фиг. 1А

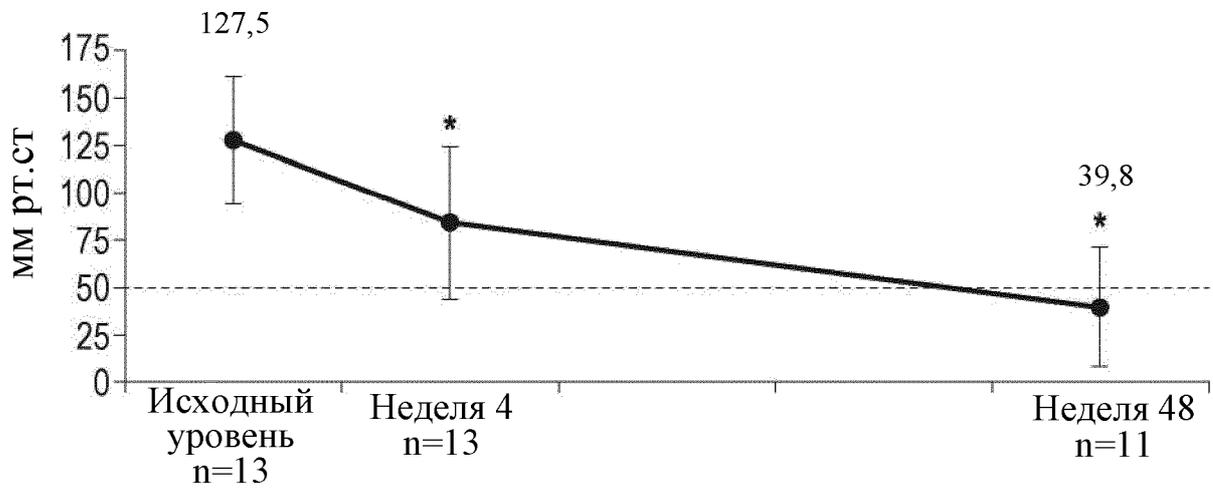
Средний (SD) градиент LVOT (Вальсальва)



* $p < 0,01$ для изменения по сравнению с исходным уровнем.

Фиг. 1В

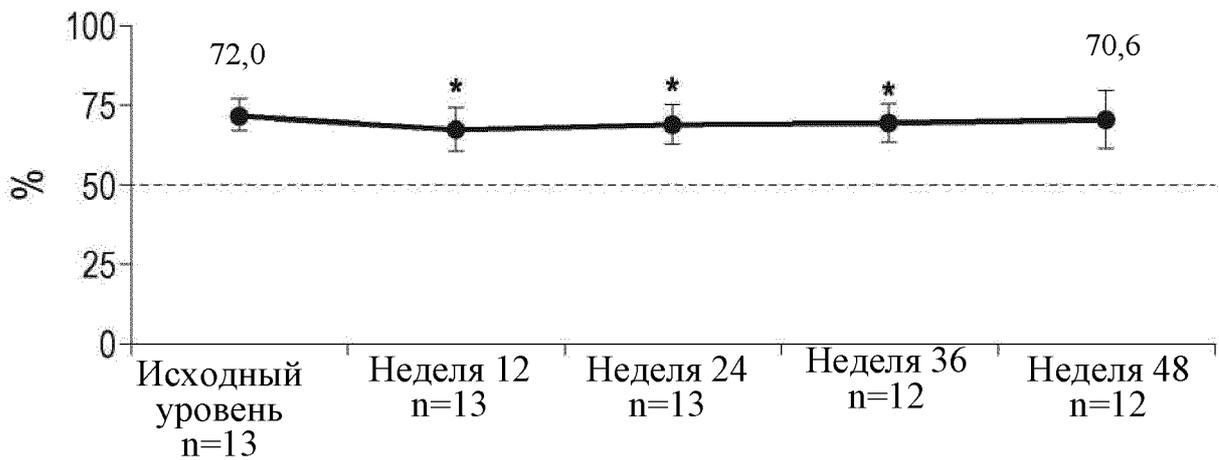
Средний (SD) градиент LVOT (после физической нагрузки)



$p < 0,01$ для изменения по сравнению с исходным уровнем.

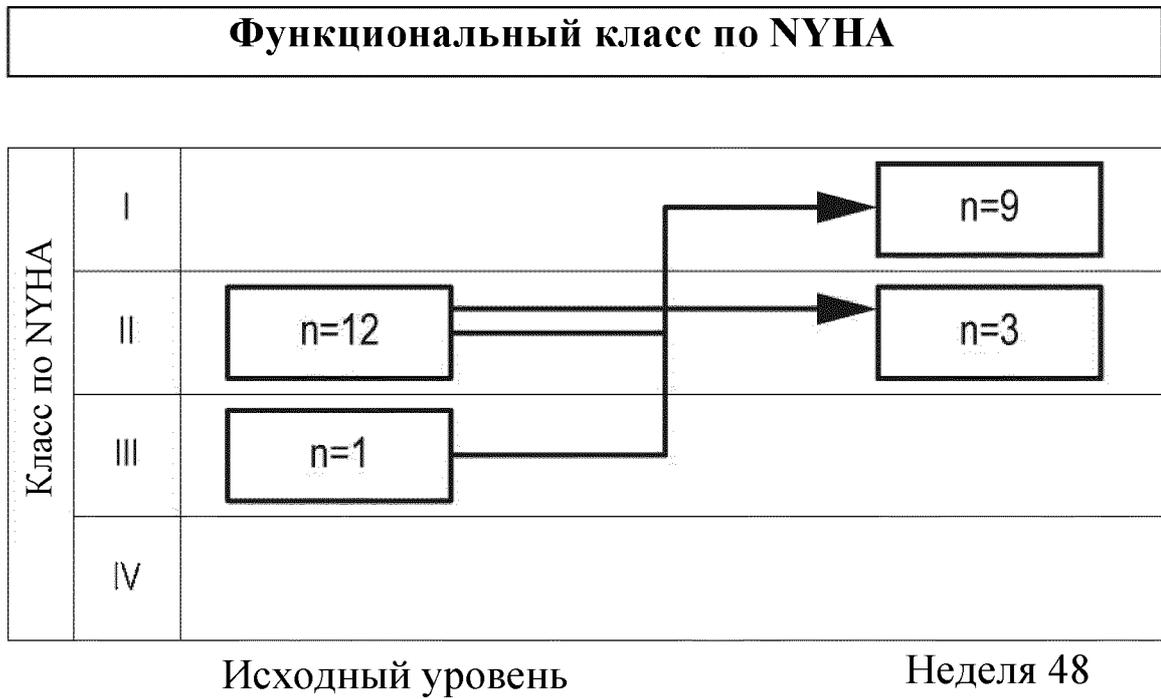
Фиг. 1С

Средняя (SD) LVEF

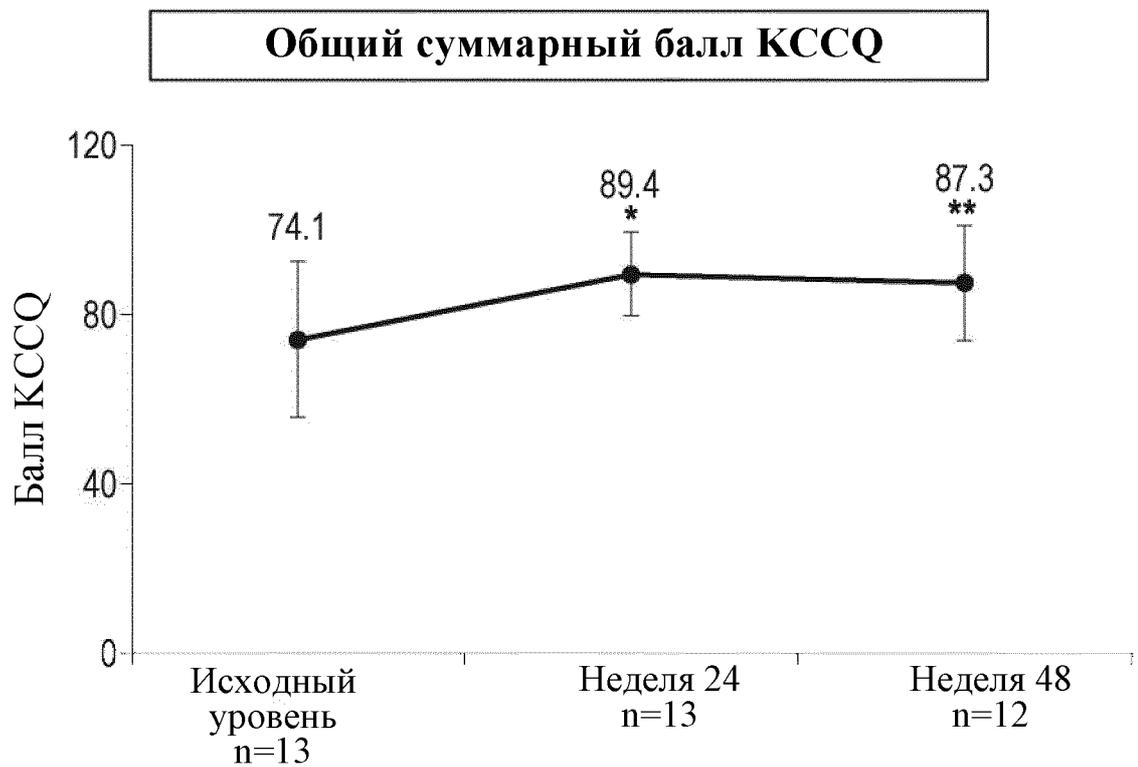


* $p < 0,05$ для изменения по сравнению с исходным уровнем.

Фиг. 1D

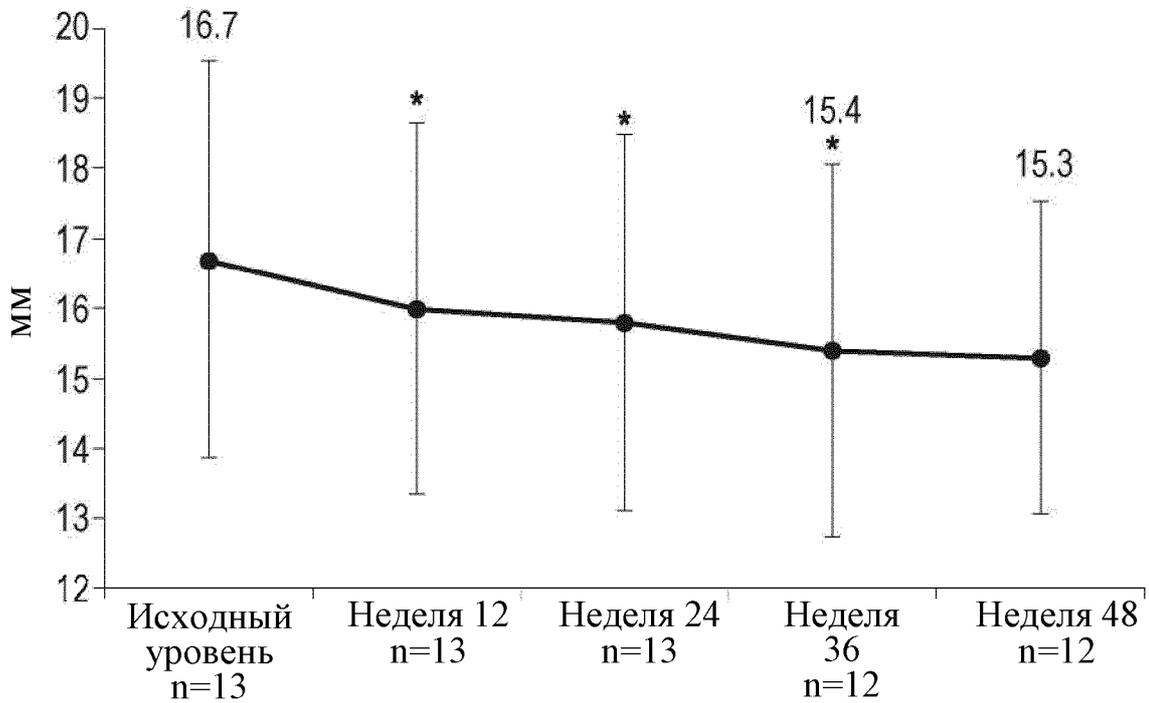


Фиг. 2А



Фиг. 2В

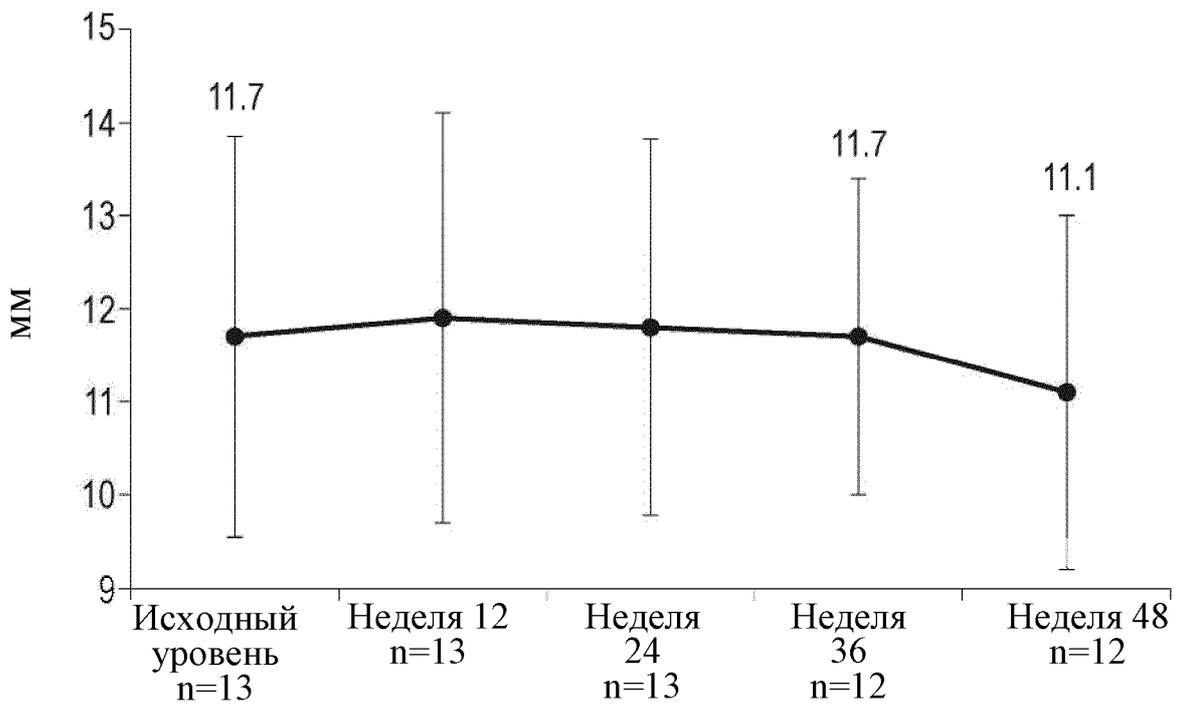
Толщина стенки перегородки



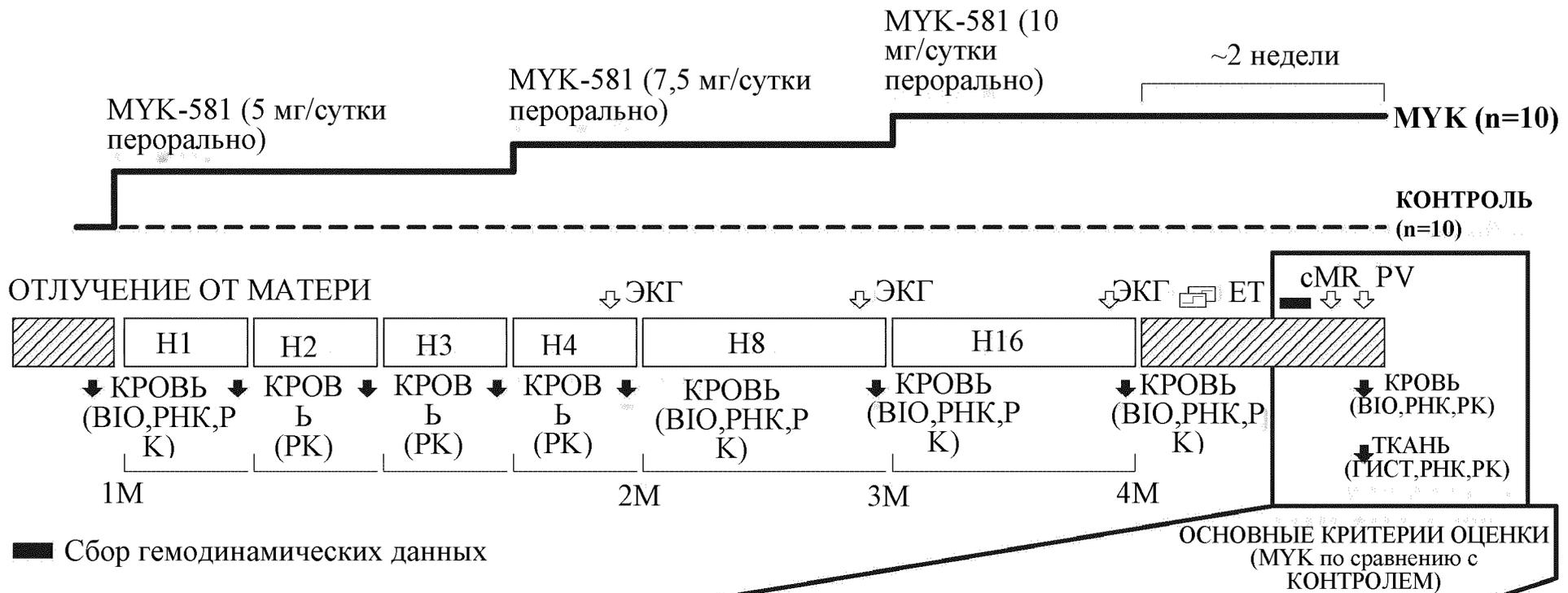
Нормальный диапазон: от 6 до 10 мм. *P<0,05 для изменения по сравнению с исходным уровнем.

Фиг. 3А

Толщина задней стенки



Фиг. 3В



АНЕСТ (ISO)

β-АР резерв (DOV, 10 мкг/кг/мин в/в)

✓ КОНТРОЛЬ (n=5)

✓ МУК (n=6) НАГРУЗКА

CO PV DOV

ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ

↓ КРОВЬ

ИНВАЗИВНЫЙ

АНЕСТ (ISO)

cMR (функция, геометрия, LGE, T1 картирование)

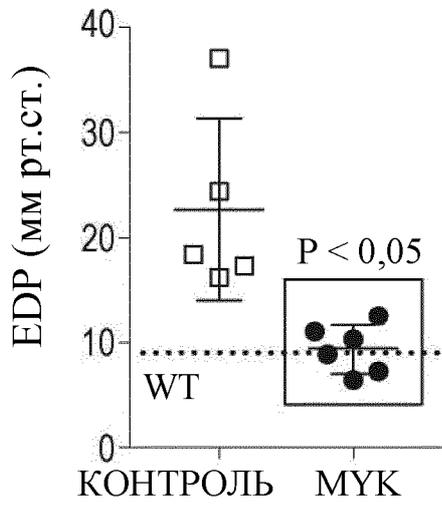
✓ КОНТРОЛЬ (n=10, 5,1 ± 0,1М, 29,3 ± 1,6 кг)

✓ МУК (n=10, 5,0 ± 0,1М, 27,4 ± 1,4 кг)

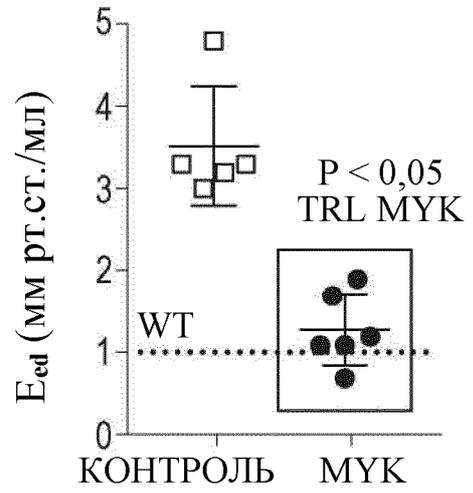
TTE + β-AR (DOV в/в) T1 картирование .4 ± 1,4 кг

НЕИНВАЗИВНЫЙ (ИЗОБРАЖЕНИЕ)

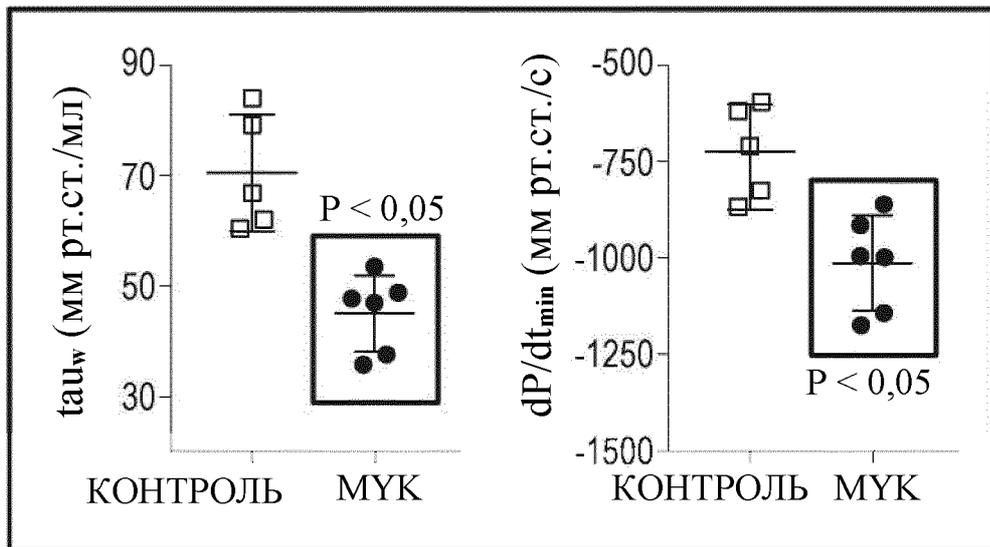
Фиг. 4



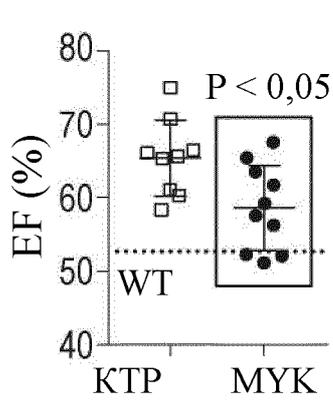
Фиг. 5А



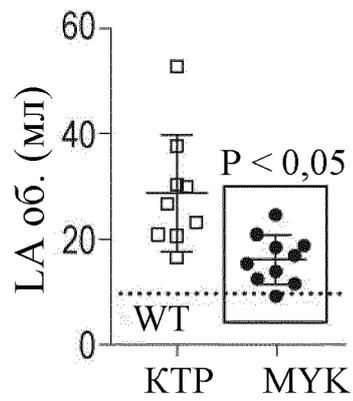
Фиг. 5В



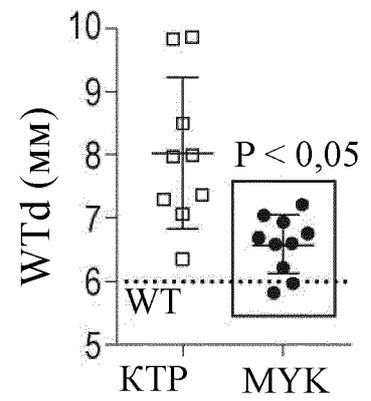
Фиг. 5С



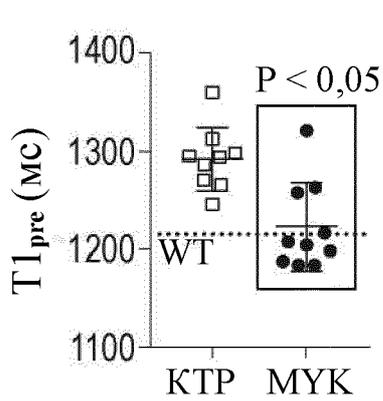
Фиг. 6А



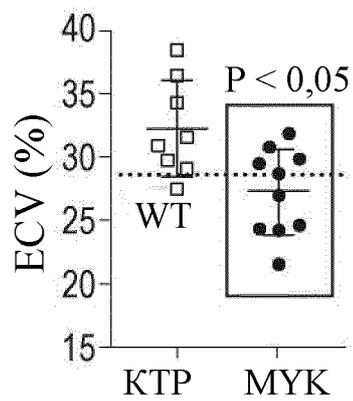
Фиг. 6В



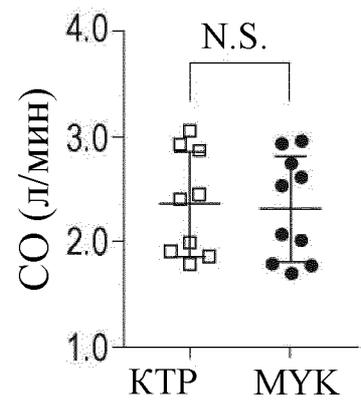
Фиг. 6С



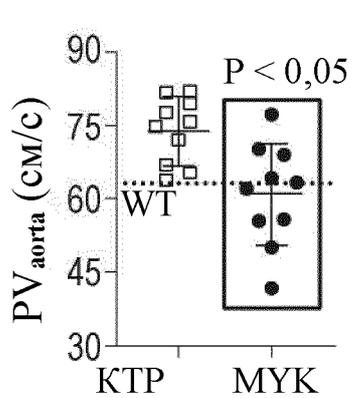
Фиг. 6D



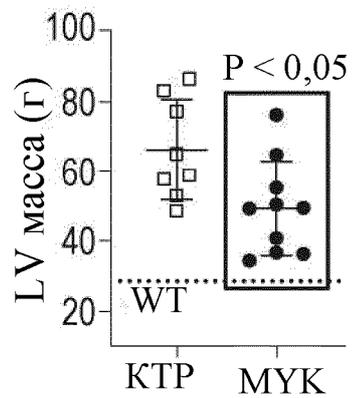
Фиг. 6Е



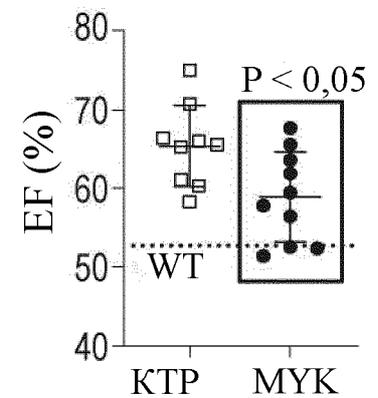
Фиг. 6F



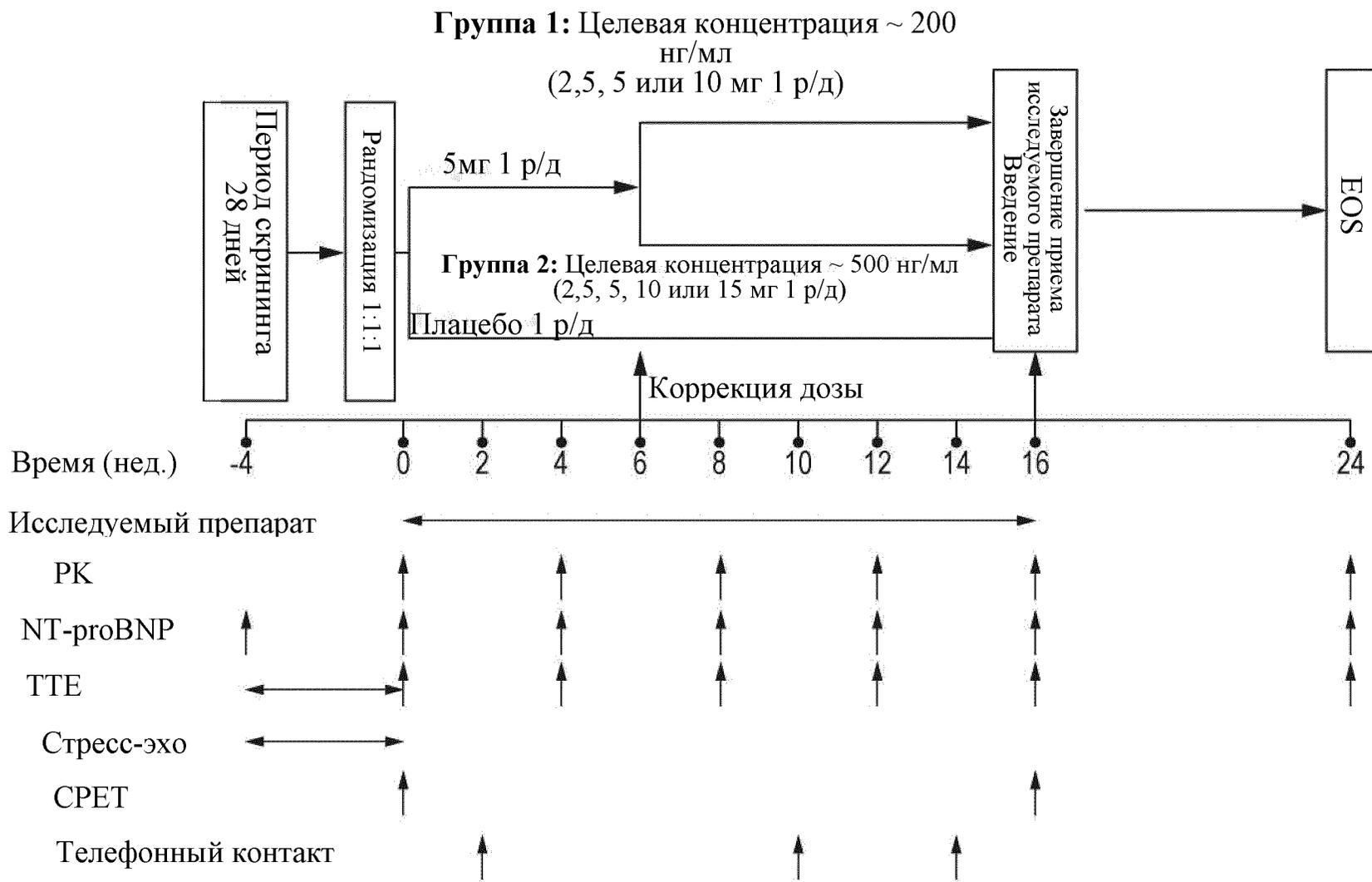
Фиг. 6G



Фиг. 6H

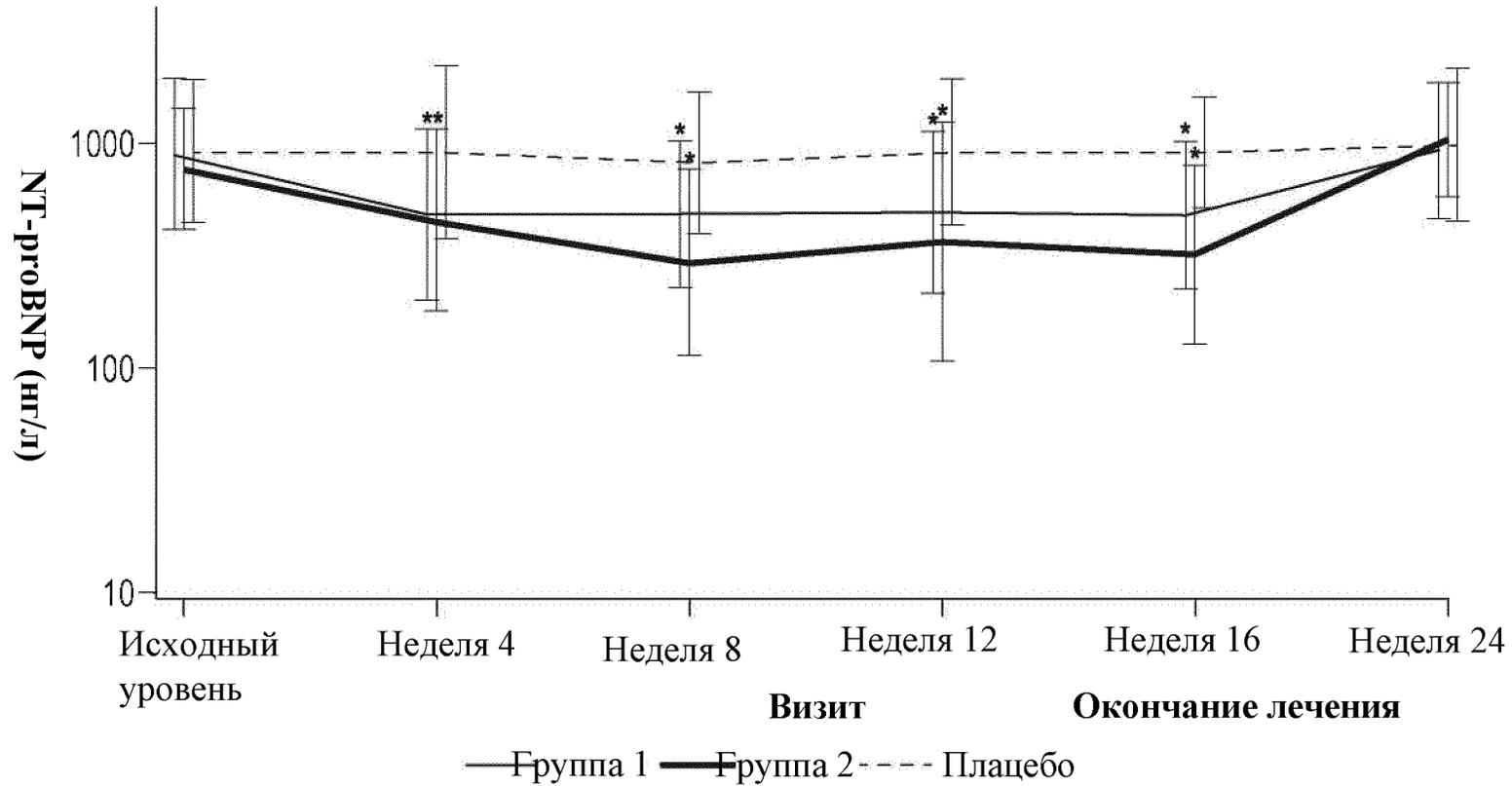


Фиг. 6I



Фиг. 7

Среднее геометрическое NT-ProBNP на Неделе 24 в Группях 1 и 2

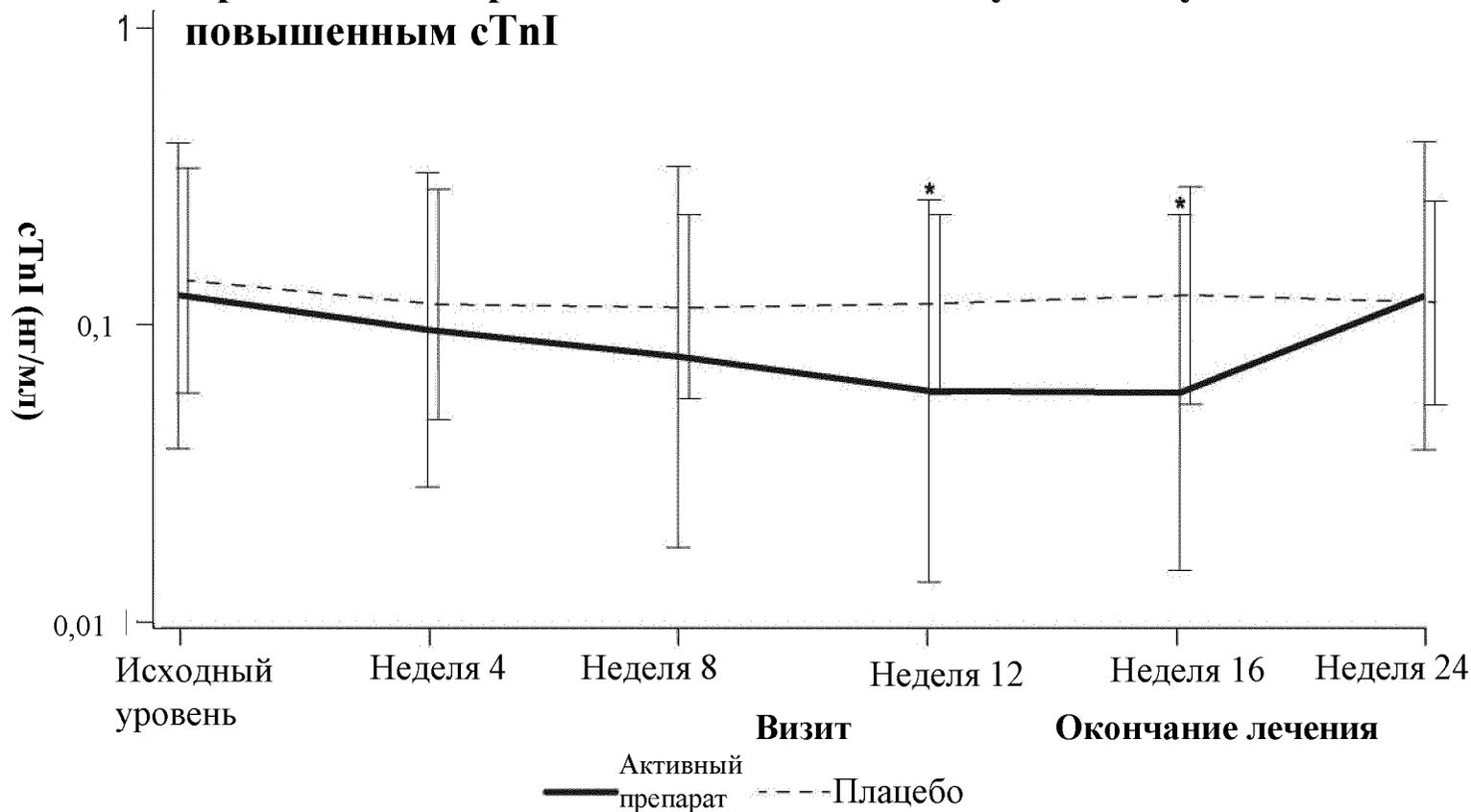


Количество пациентов на визите

Группа 1	19	18	18	17	17	16
Группа 2	21	20	20	21	20	20
Плацебо	19	19	18	18	18	18

Фиг. 8

Среднее геометрическое сТnI в подсовокупности субъектов с исходно повышенным сТnI

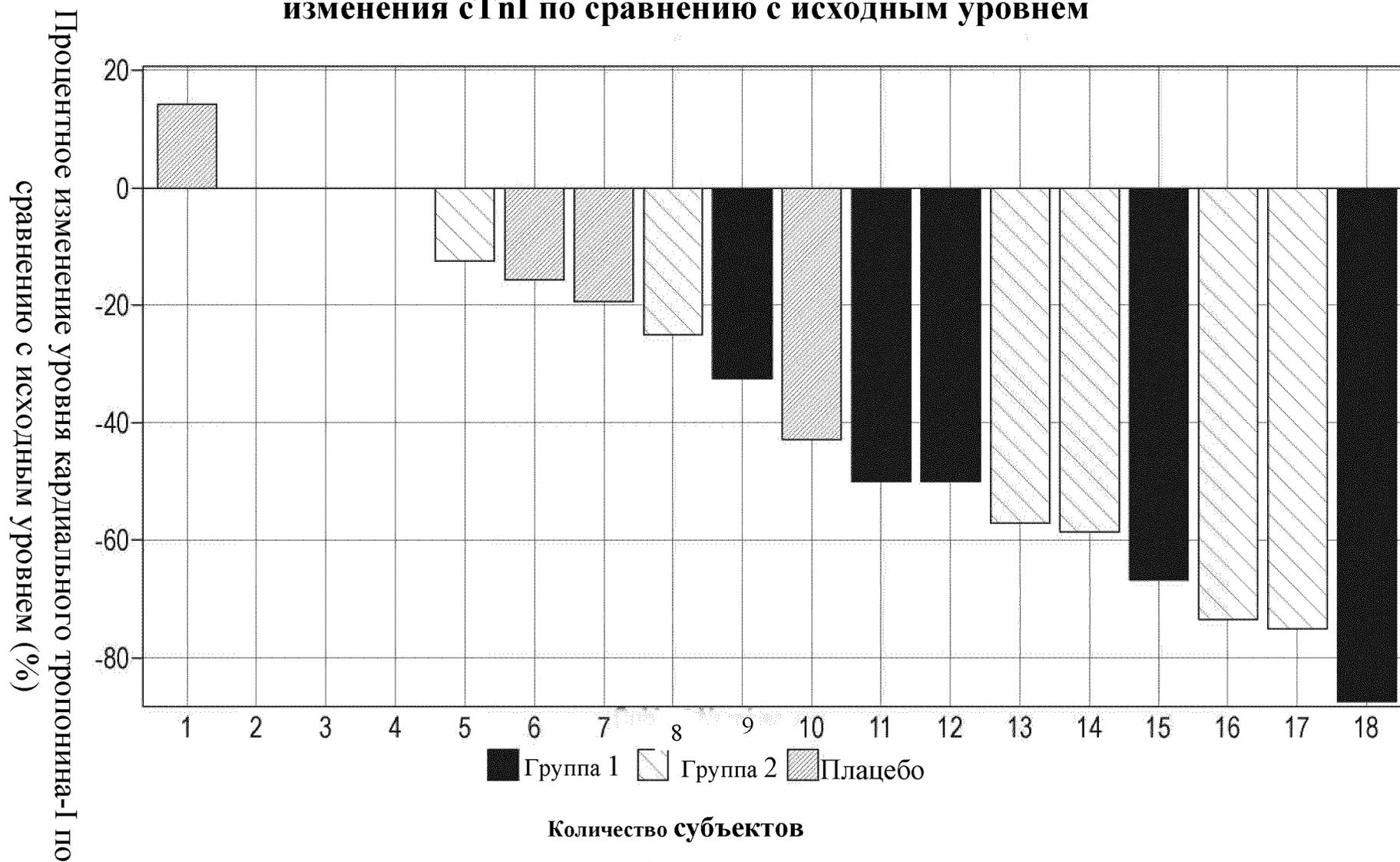


Количество пациентов на визите

Активный препарат	12	12	12	12	12	12
Плацебо	6	6	5	6	5	6

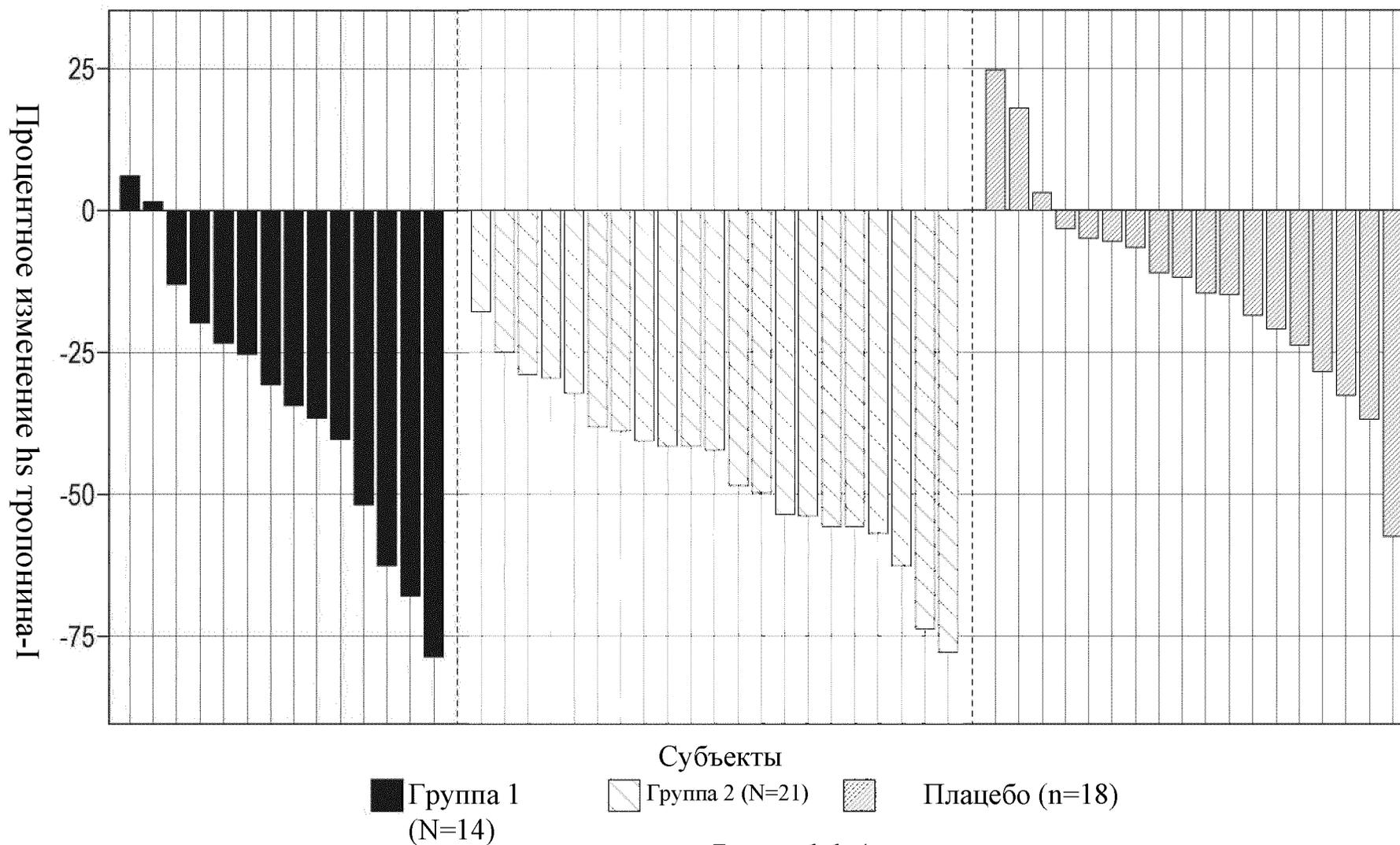
Фиг. 9

**Подгруппа с повышенным сТnI на исходном уровне - Неделя 16, %
изменения сТnI по сравнению с исходным уровнем**



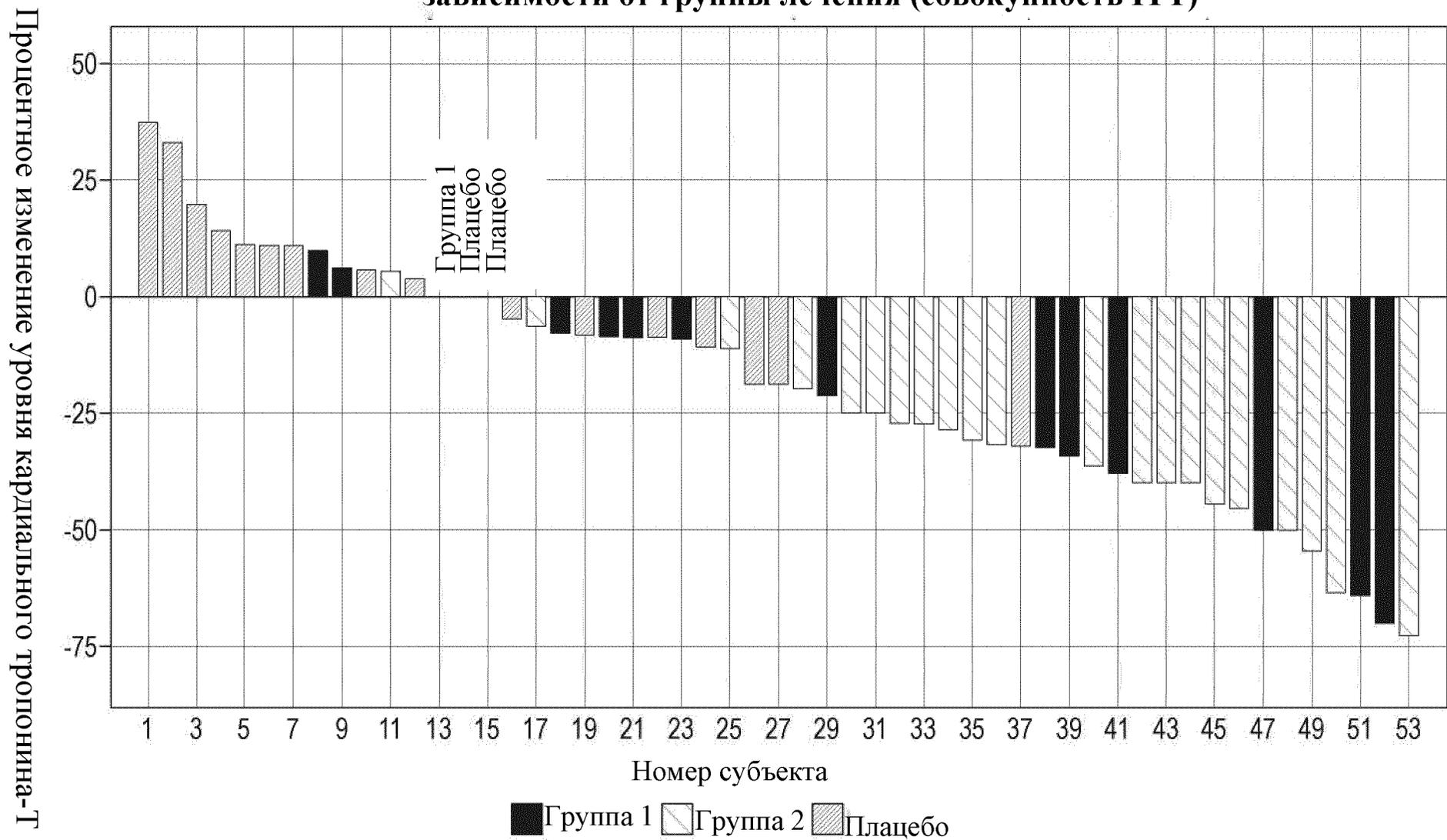
Фиг. 10

Процентное изменение высокочувствительного кардиального тропонина I (hs-cTnI) по участникам



Фиг. 11А

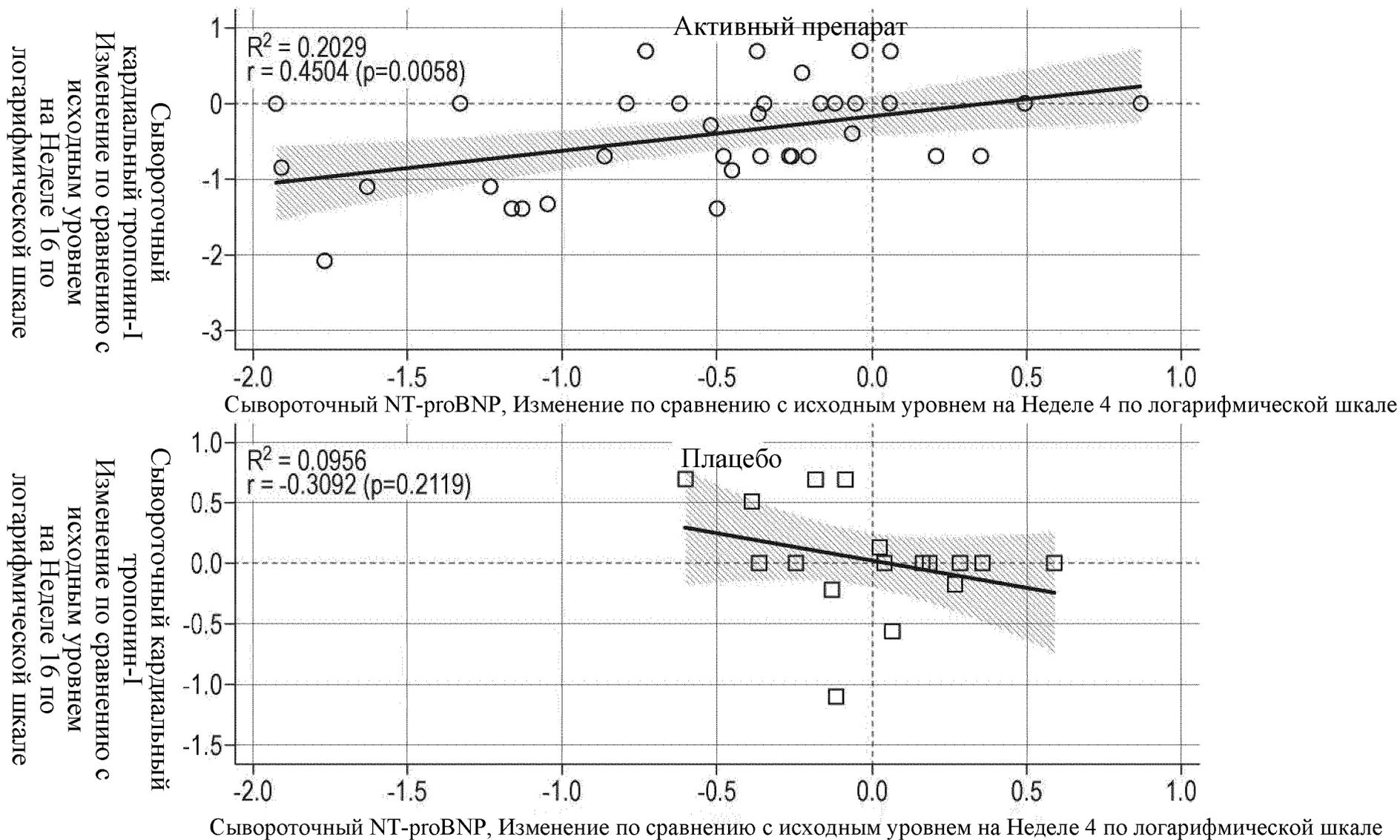
**Процентное изменение уровня высокочувствительного кардиального тропонина Т (hs-cTnT) по участникам
% изменение hs-cTnT по сравнению с исходным уровнем на Неделе 16 в зависимости от группы лечения (совокупность ИТТ)**



Фиг. 11В

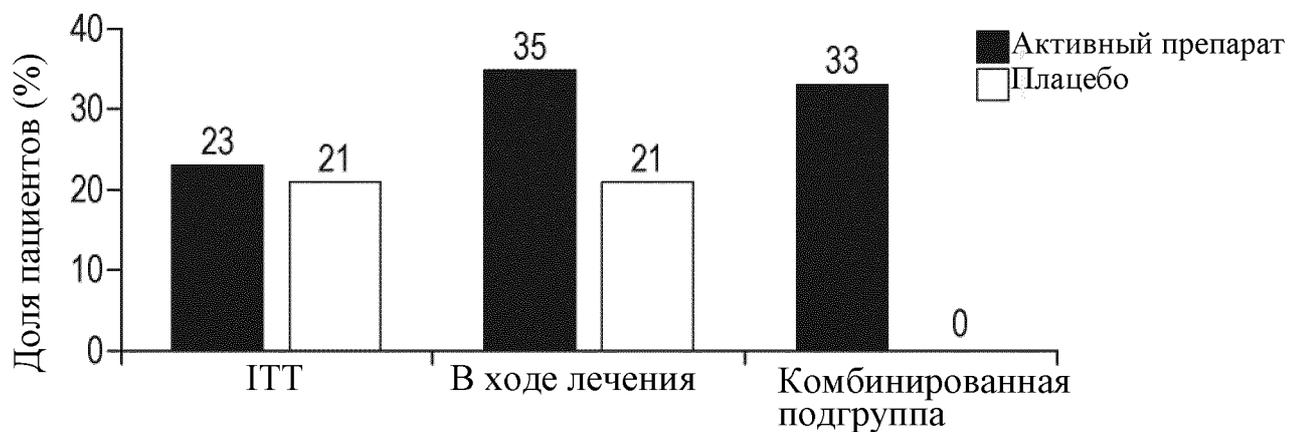
Связь между изменением NT-proBNP по сравнению с исходным уровнем на Неделе 4 по сравнению с сTnI

Изменение по сравнению с исходным уровнем на Неделе 16 — совокупность ИТТ



Фиг. 12

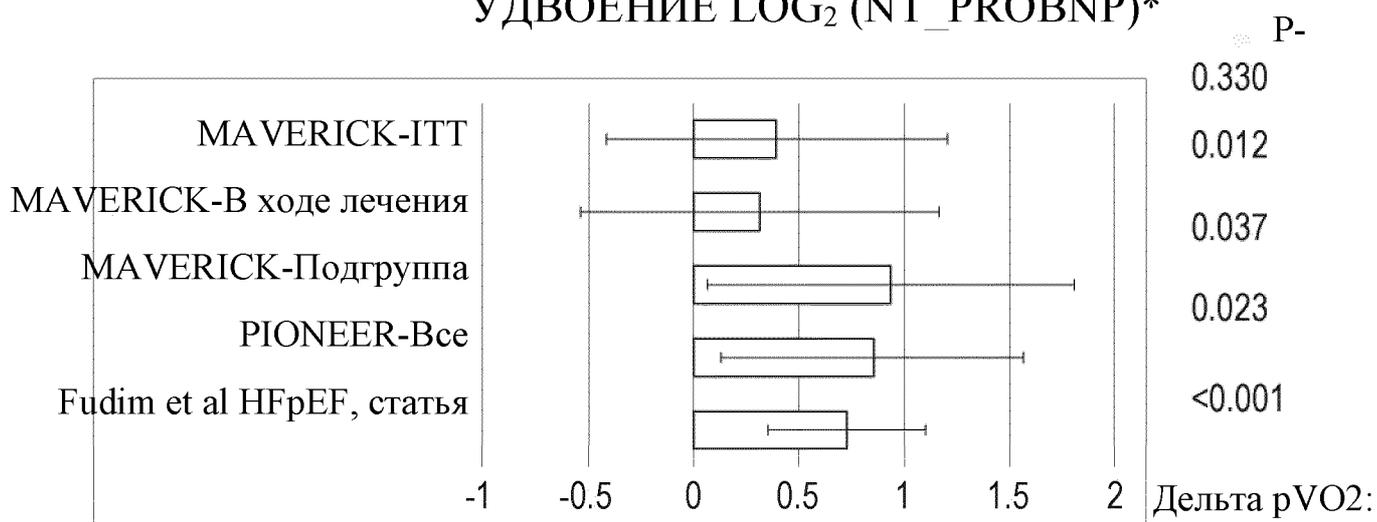
Поисковый функциональный составной критерий оценки



Фиг. 13

Корреляция между уровнем NT-proBNP и pVO2

РАСЧЕТНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ pVO₂ НА
УДВОЕНИЕ LOG₂ (NT_PROBNP)*

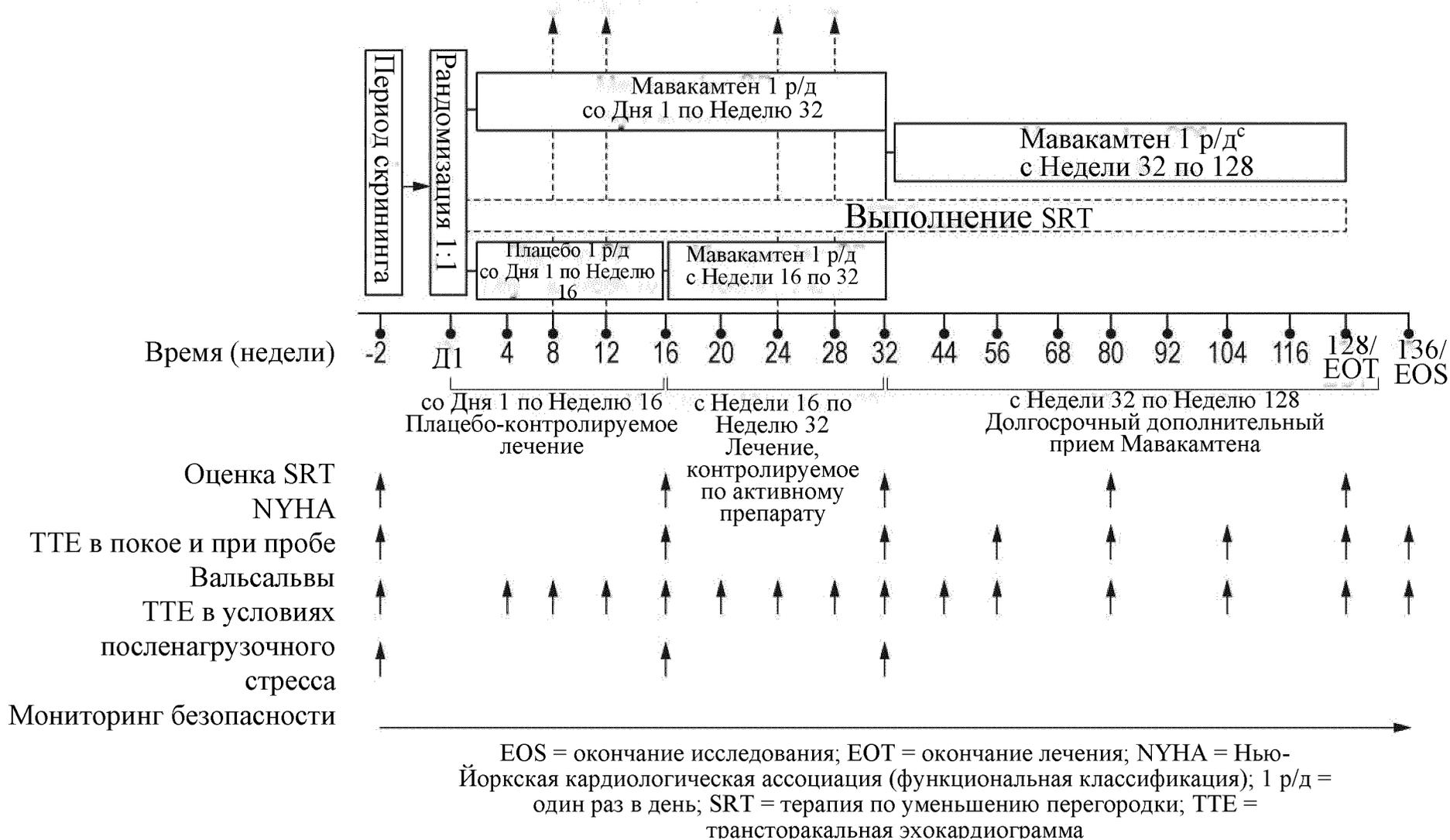


*Наклон, выраженный как абсолютное значение

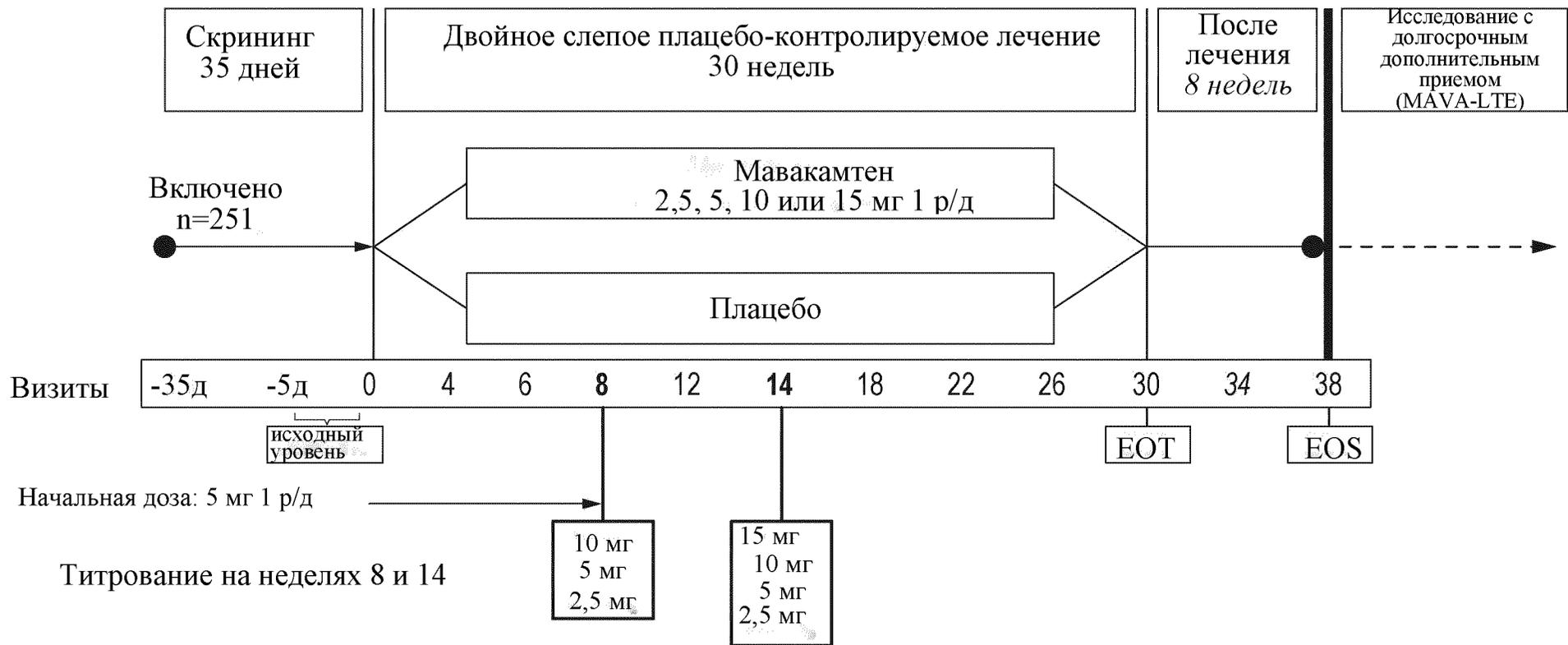
Фиг. 14

Возможное повышение дозы
мавакамтена путем
титрования^а (все участники)

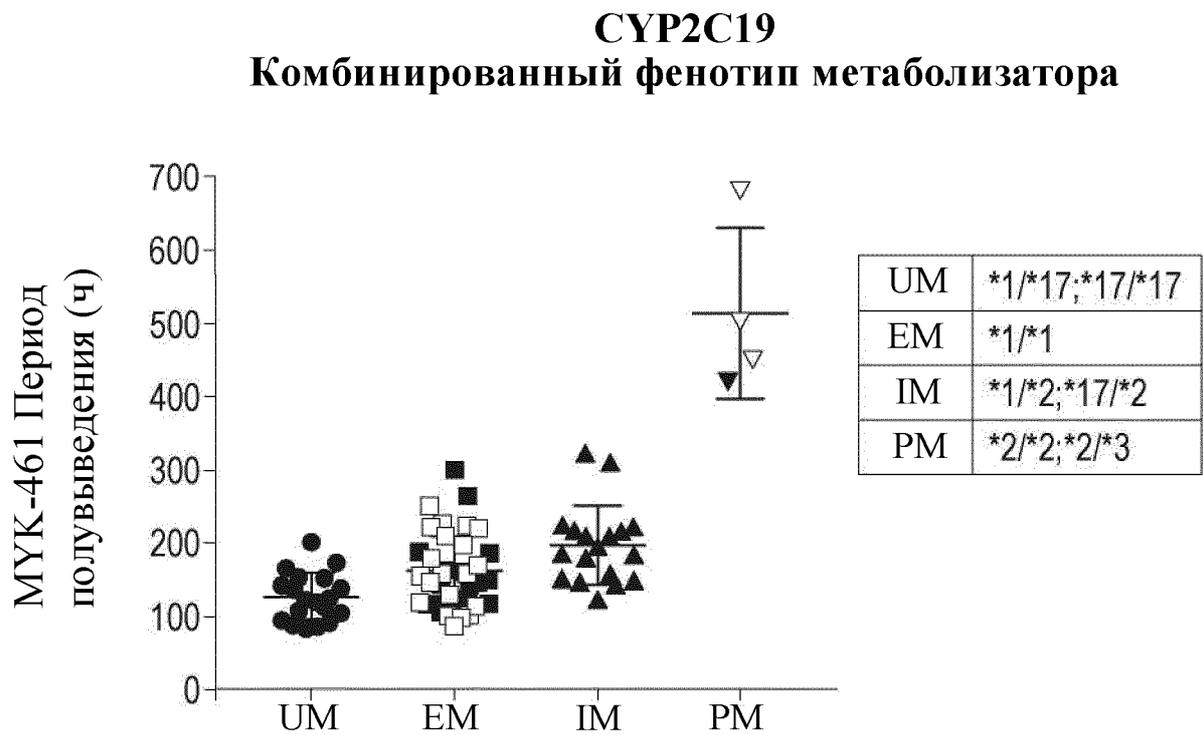
Возможное повышение дозы мавакамтена
путем титрования^б (группа «плацебо с
переходом на активный препарат»)



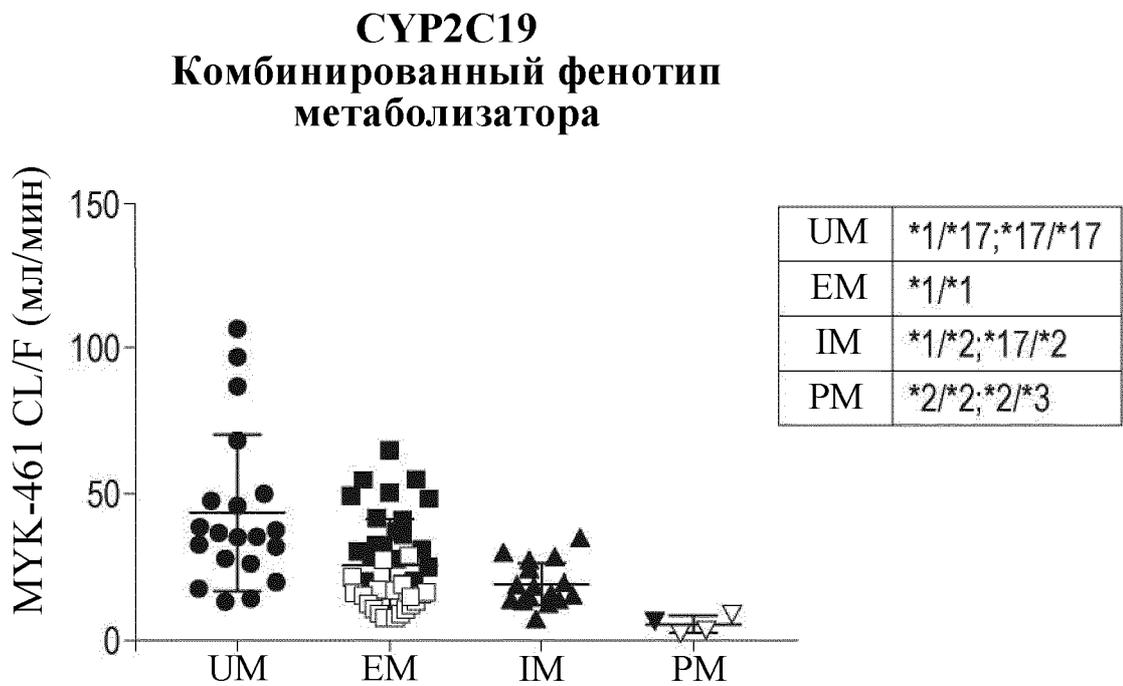
Фиг. 15



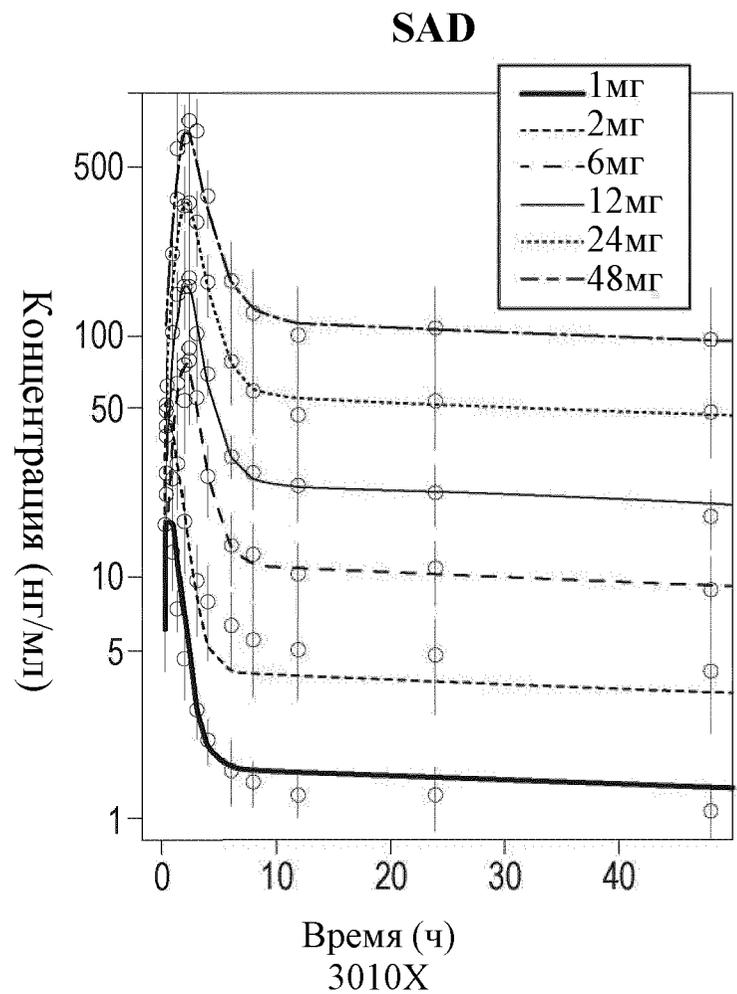
Фиг. 16



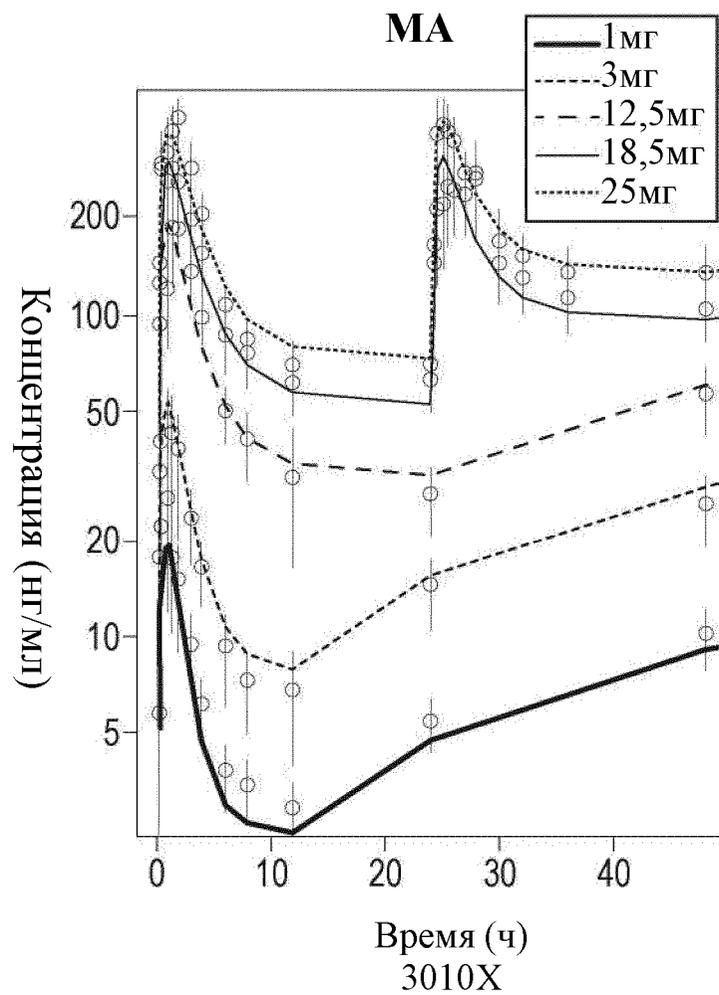
Фиг. 17



Фиг. 18

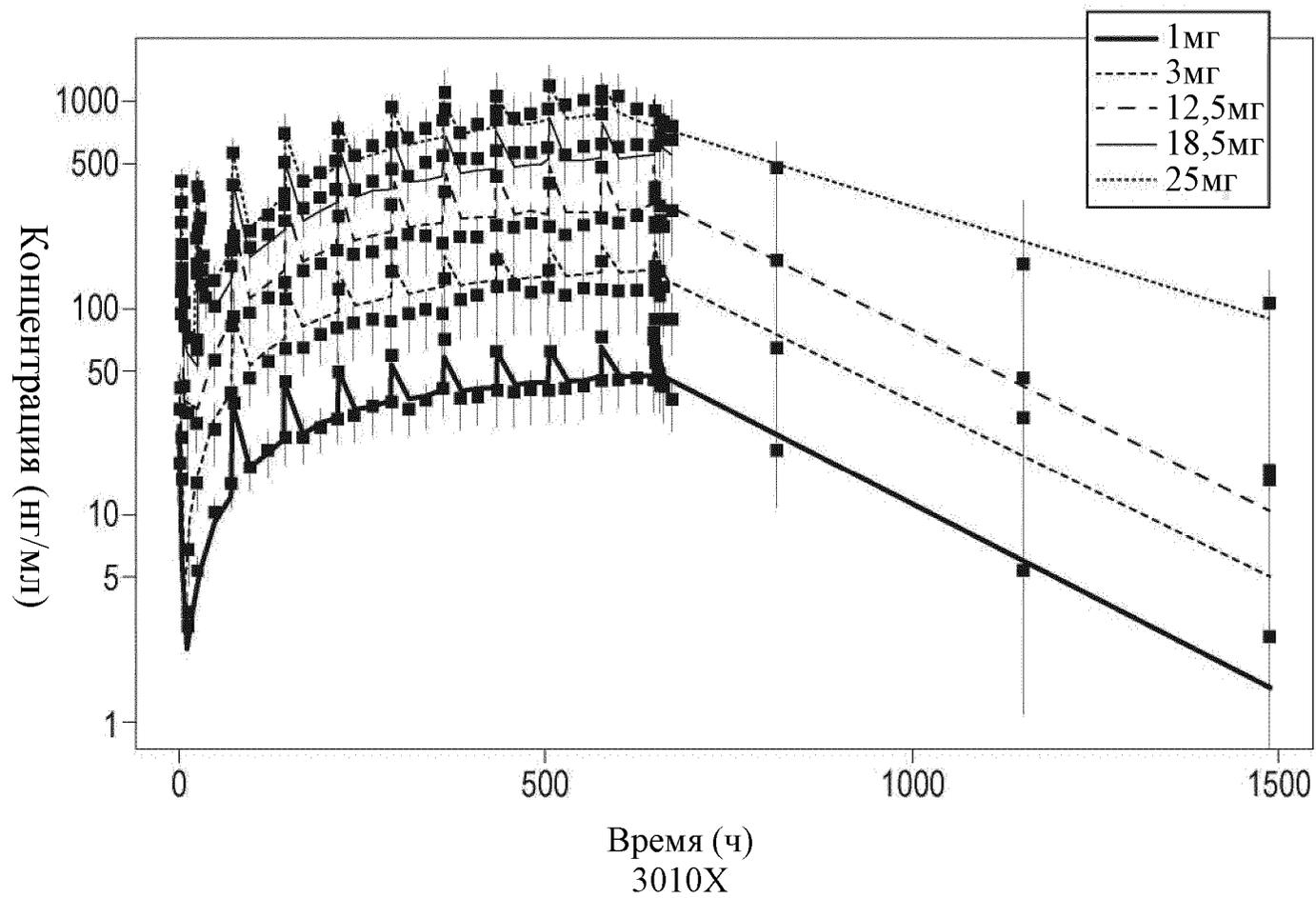


Фиг. 19А

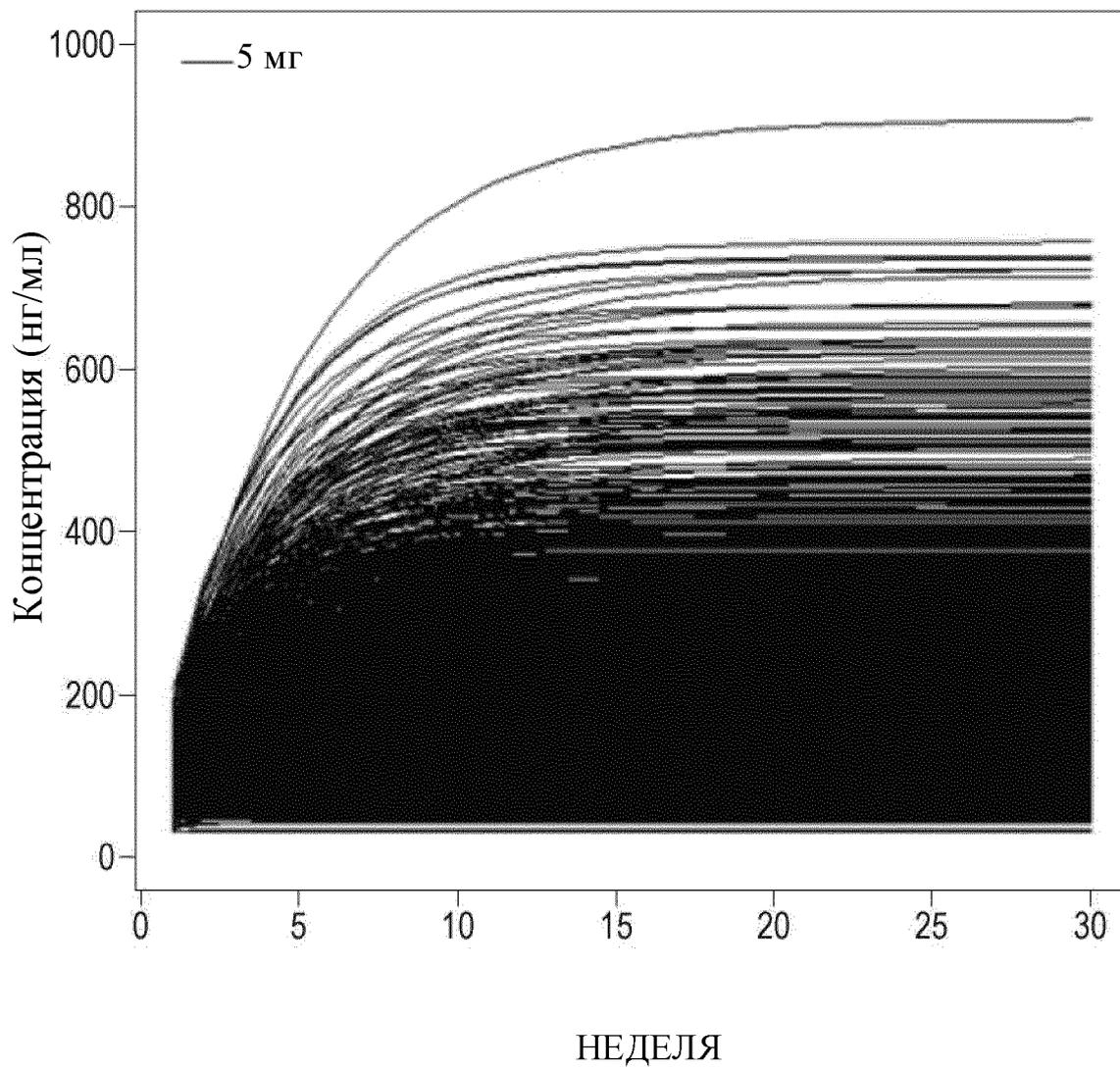


Фиг. 19В

MAD

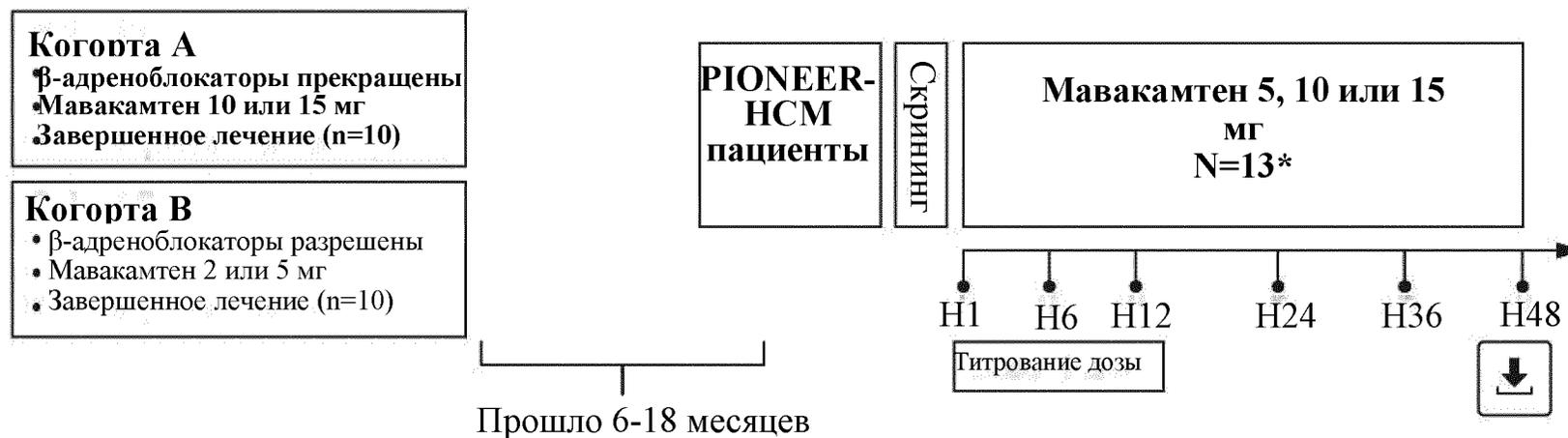


Фиг. 19С

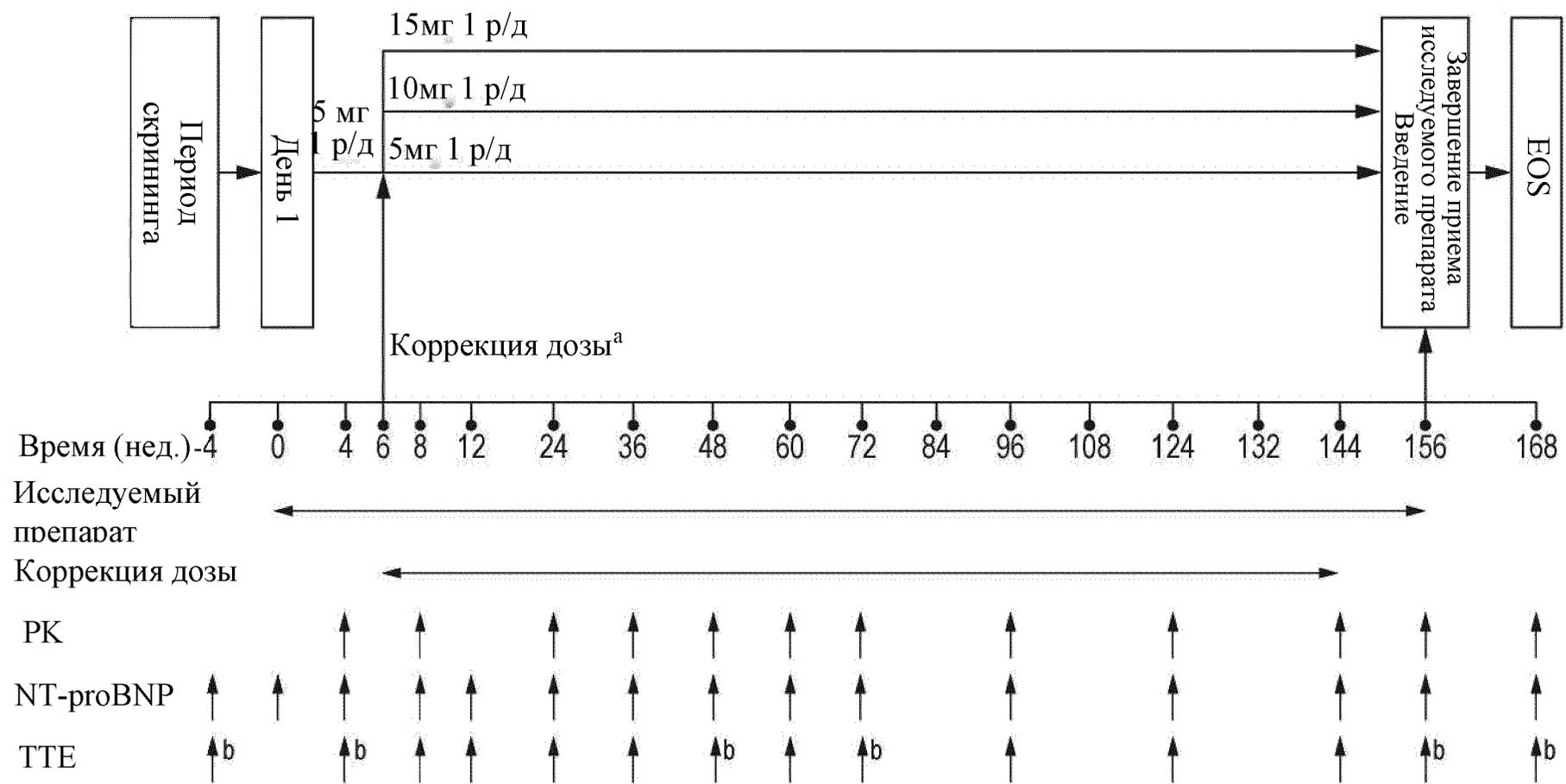
График зависимости минимальной концентрации от времени*Фиг. 20*

Завершенное исследование
PIONEER-HCM

Продолжающееся
исследование PIONEER-OLE



Фиг. 21



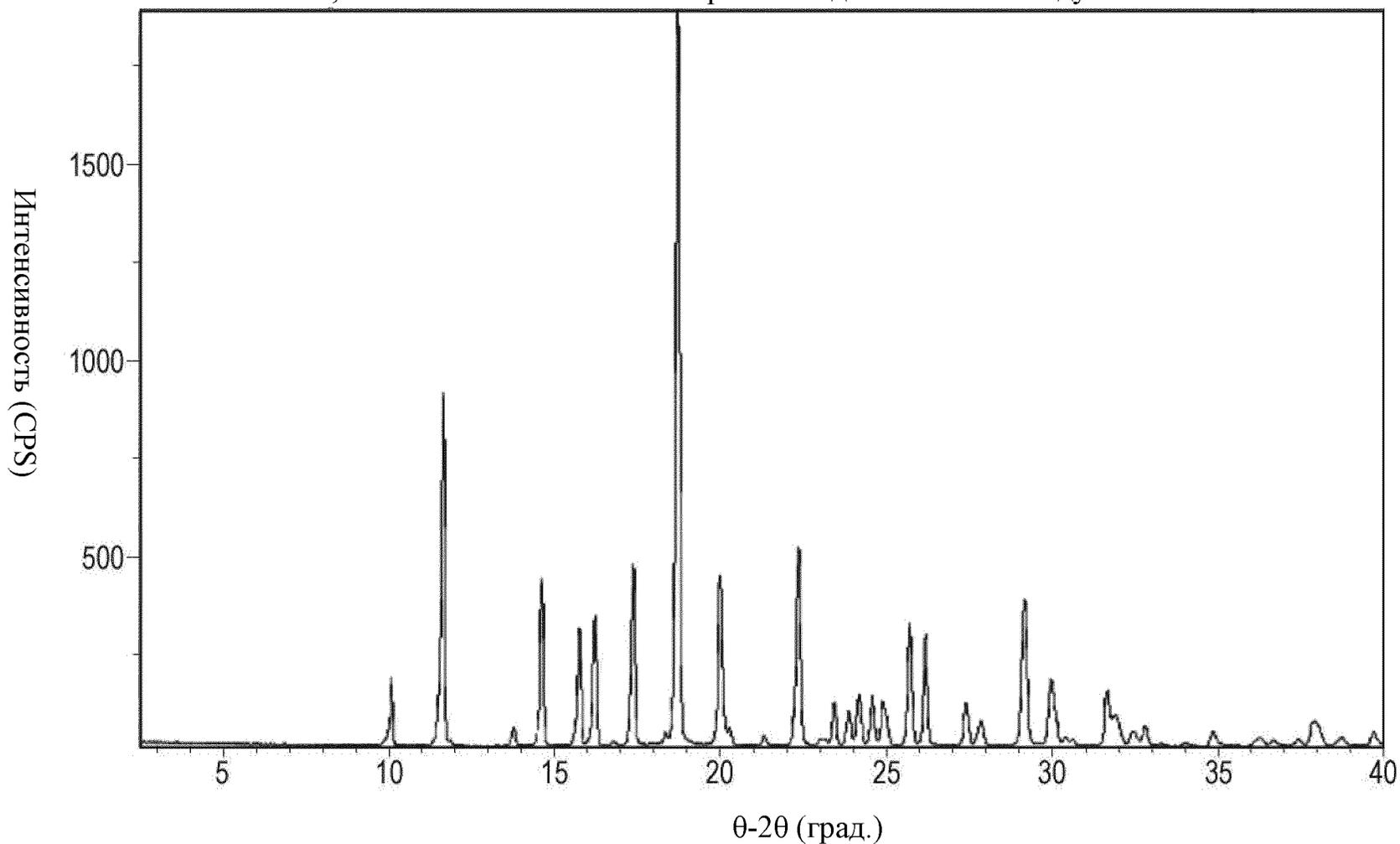
Фиг. 22

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

Рентгеновская трубка: Cu(1,54059 Å) Напряжение :45kV Сила тока: 40mA Диапазон сканирования: 1,00-39,99 °2θ Размер шага: 0,017 °2θ

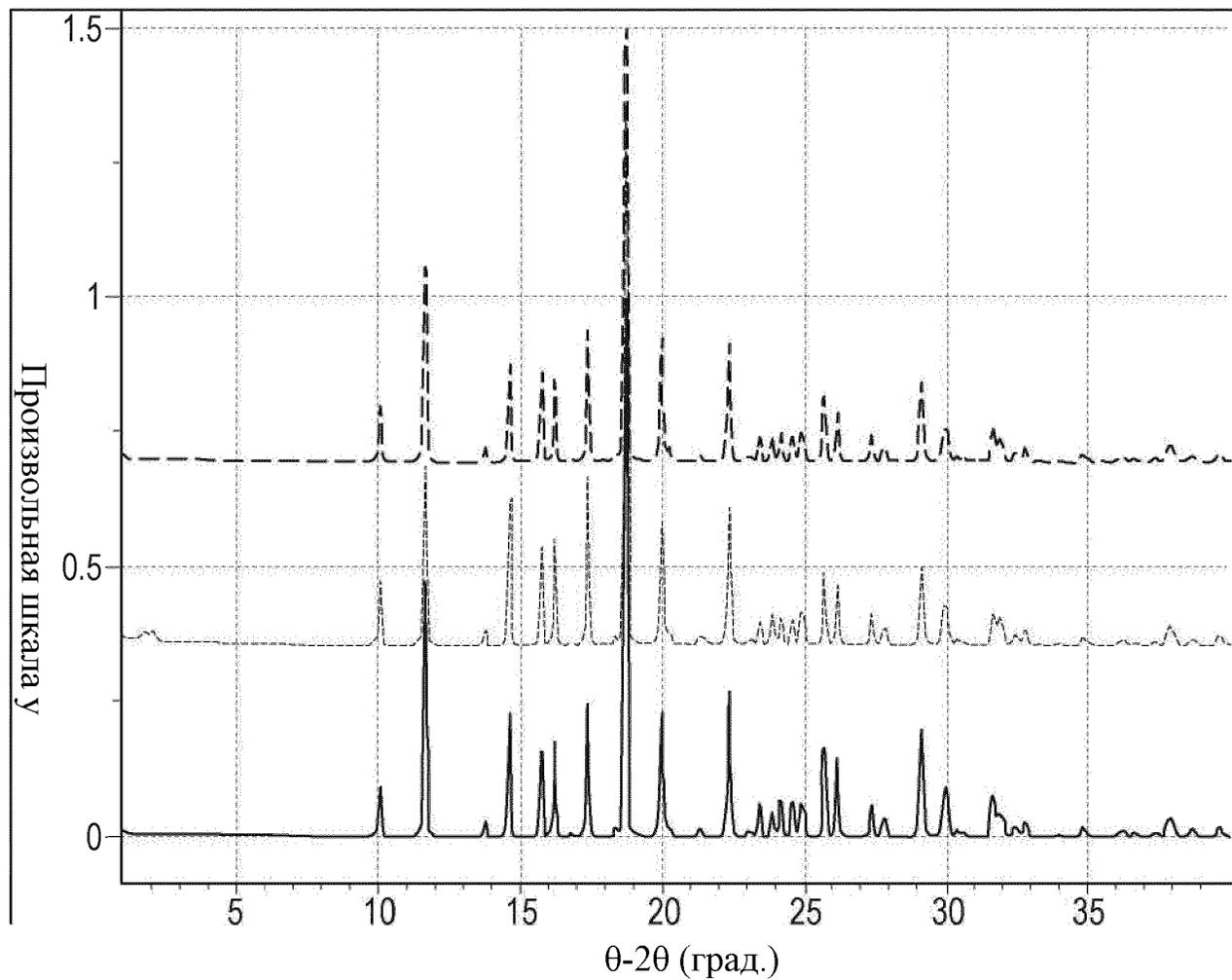
Время сбора: 717 с Скорость сканирования: 3,3'/мин Щель: DS:1/2° SS: нуль Время оборота: 1,0 с Режим: передача

609188 335448, NYK0000461-4 MUK461 коротк. AS доб. использ. воздух



Фиг. 23А

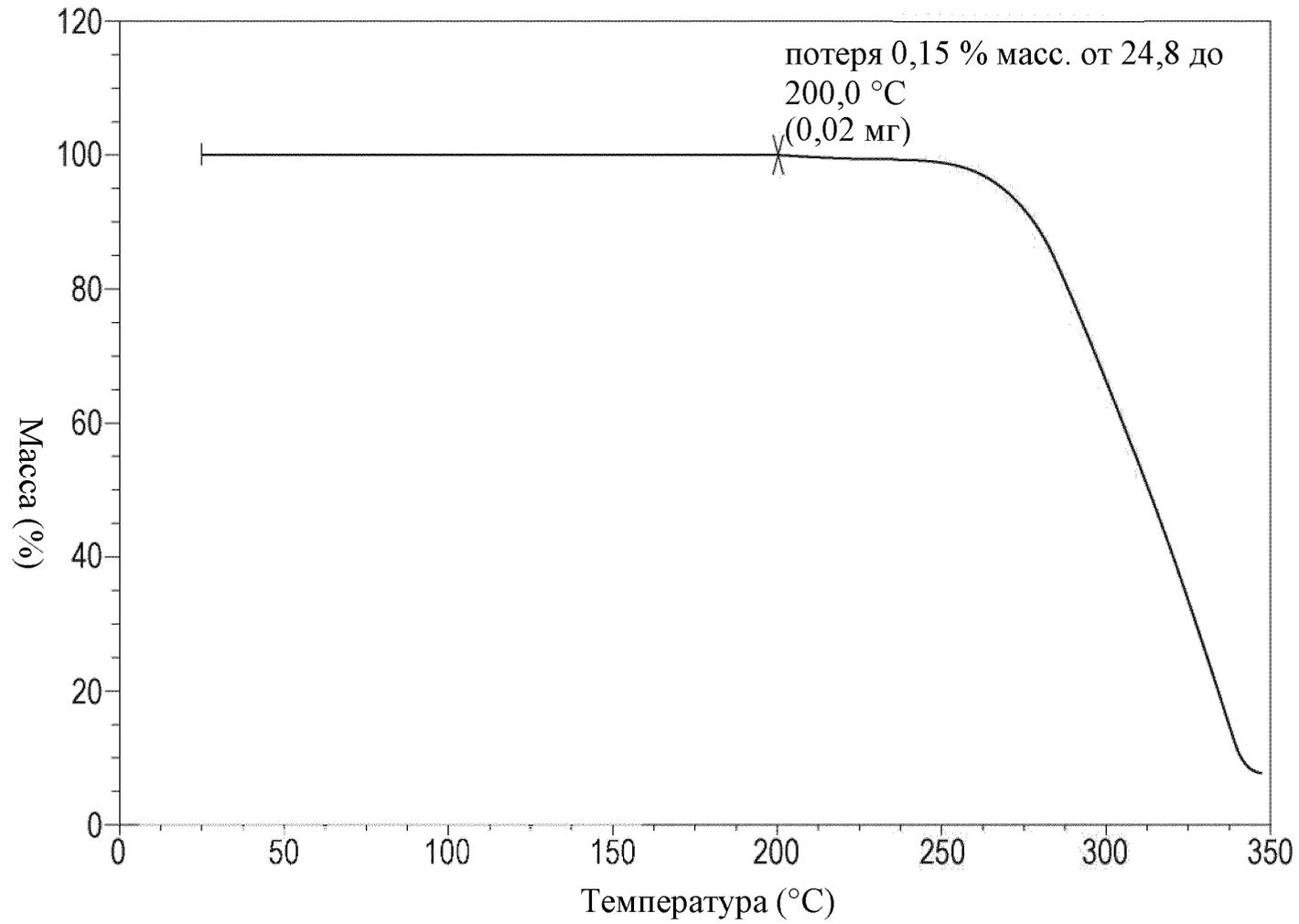
Сверху вниз:
Партия 2-6, LIMS 335450, форма А (вверху)
Партия 2-5, LIMS 335449, форма А (посередине)
Партия 2-4, LIMS 335448, форма А (внизу)



Фиг. 23В

Образец: Партия 2-4
Размер: 11,6450 мг
Метод: 00-350-10
Примечание: 335448, 10 °С/мин,Р1

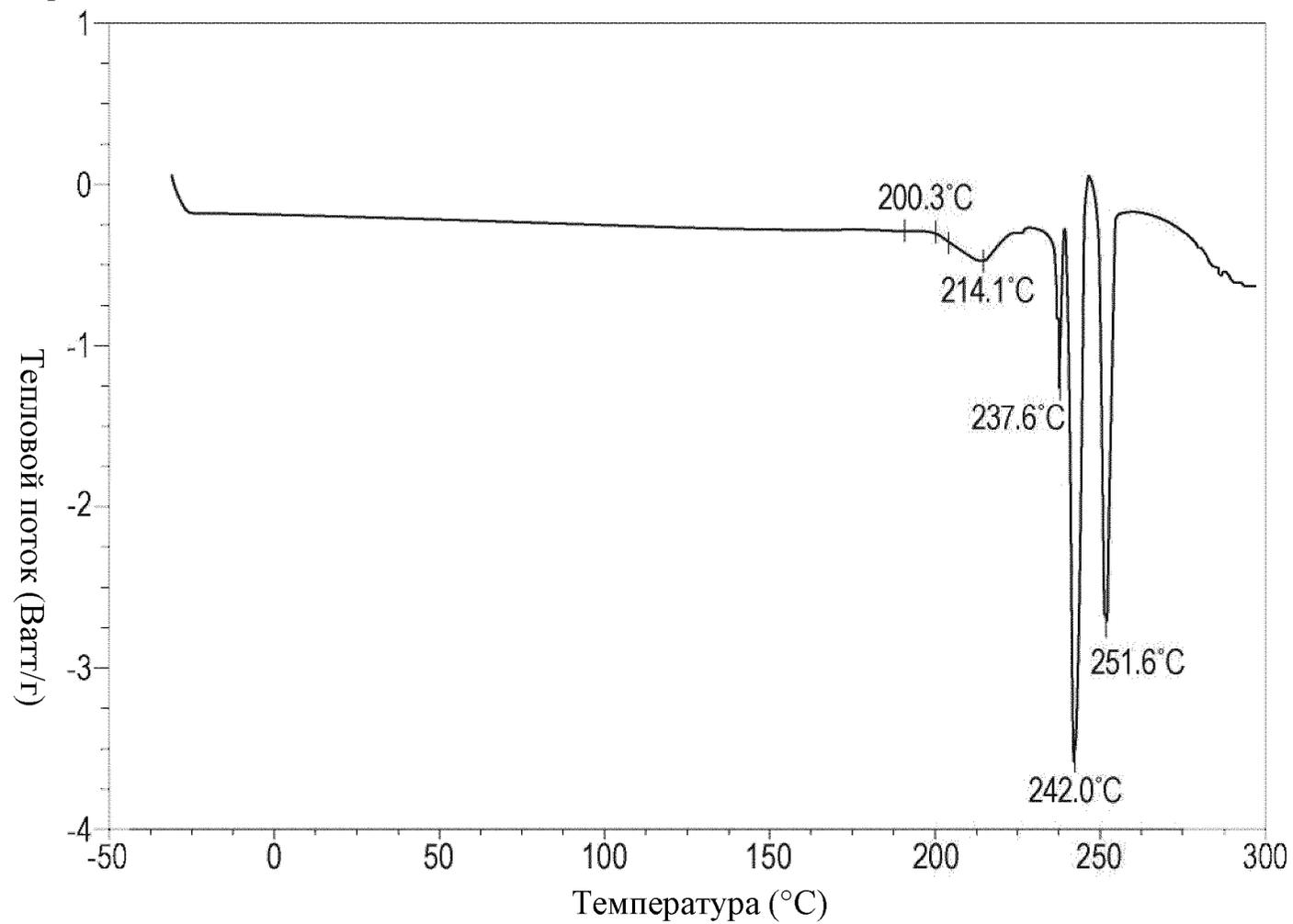
TGA



Фиг. 24

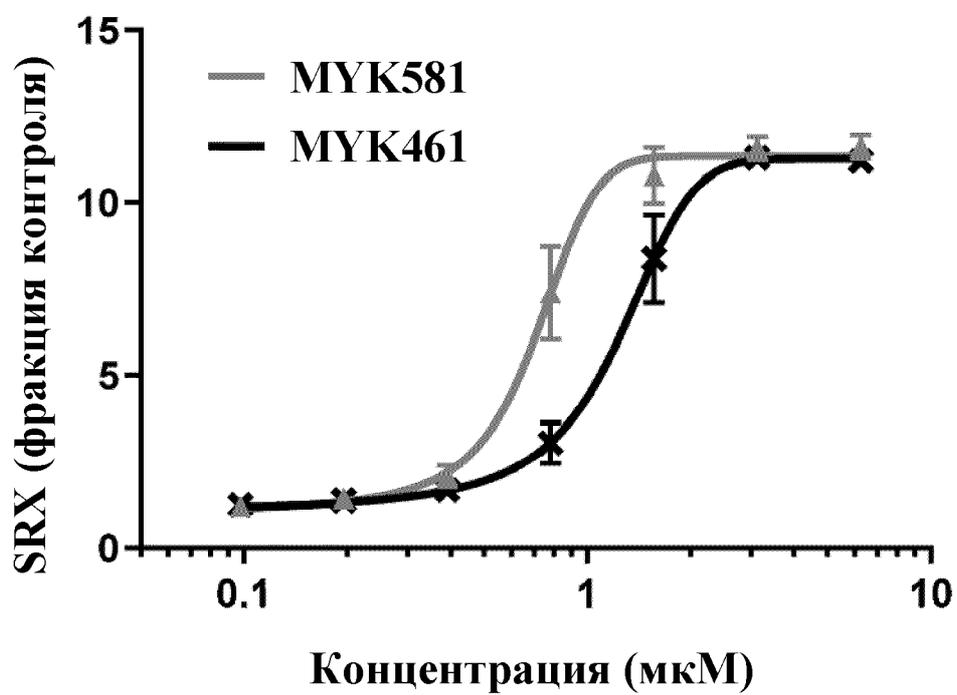
Образец: Партия 2-4
Размер: 4,0590mg
Метод: (-30)-300-10
Примечание: 335448, 10 °С/мин, Т0С

ДСК

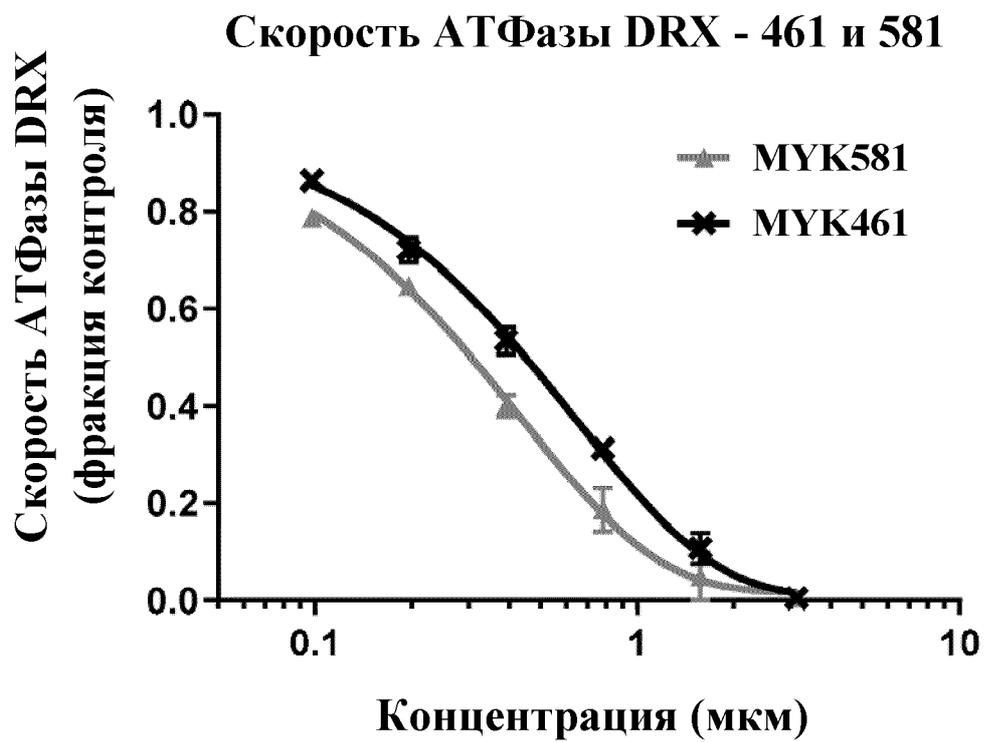


Фиг. 25

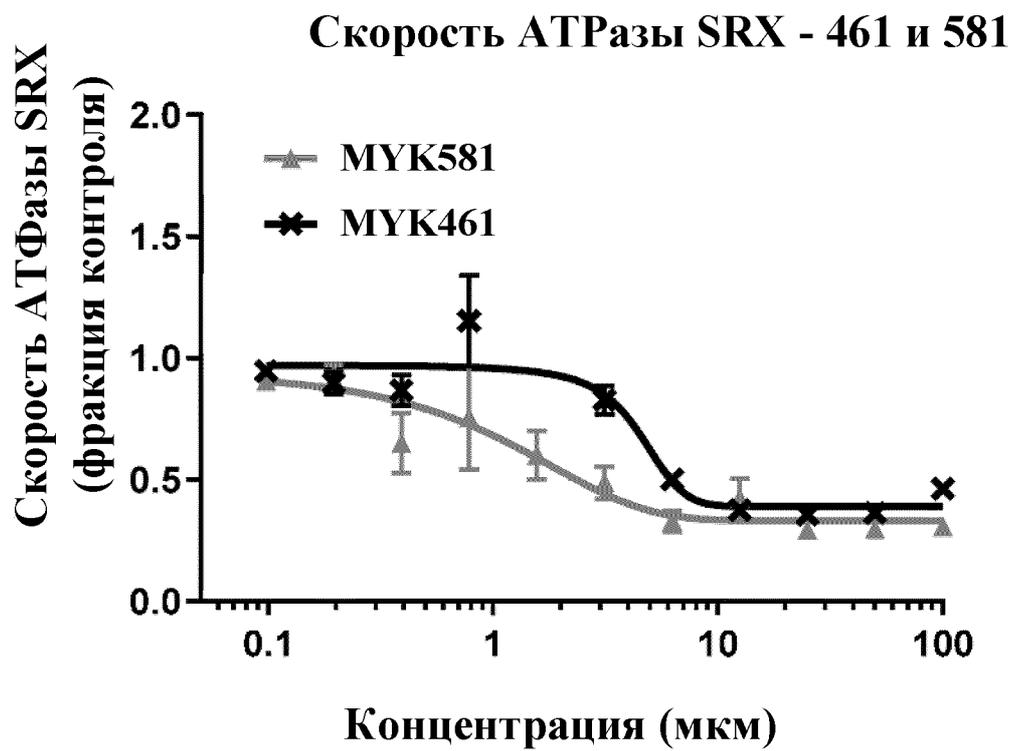
SRX - 461 и 581



Фиг. 26А



Фиг. 26В



Фиг. 26С