

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390715** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.16

(22) Дата подачи заявки  
2021.08.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/135* (2006.01)  
*A61K 31/513* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 9/04* (2006.01)

---

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МОДУЛЯТОРОМ МИОЗИНА**

---

(31) 63/072,094

(32) 2020.08.28

(33) US

(86) PCT/US2021/047711

(87) WO 2022/047004 2022.03.03

(71) Заявитель:  
МИОКАРДИА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Сенерт Эми, Эдельберг Джей М. (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатулина  
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.  
(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. Также описано лечение, проводимое в отсутствие терапии бета-блокаторами или при сокращенной терапии бета-блокаторами.

---

**202390715**  
**A1**

**202390715**

**A1**

## **Способы лечения модулятором миозина**

### **ПЕРЕКРЕСНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[001] В настоящей заявке спрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/072094, поданной 28 августа 2020 г., полное содержание которой включено в настоящий 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. Изобретение также относится к лечению, проводимому в отсутствие терапии бета-блокаторами или при сокращенной терапии бета-блокаторами.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

[003] Гипертрофическая кардиомиопатия (hypertrophic cardiomyopathy — HCM) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, при котором чрезмерное сокращение сердечной мышцы и пониженная способность наполнения левого желудочка могут привести к развитию симптомов истощения и сердечной дисфункции. По оценкам, HCM поражает одного из 500 человек. Наиболее частой причиной HCM являются мутации белков кардиального саркомера. Приблизительно у двух третьих субъектов с HCM проходимость пути, по которому кровь выходит из сердца, известного как выводной тракт левого желудочка (left ventricular outflow tract — LVOT), нарушается из-за увеличения и поражения мышцы, ограничивающей ток крови из сердца в другие части тела (обструктивная HCM). У других субъектов утолщение сердечной мышцы не блокирует LVOT, и их болезнь обусловлена нарушением диастолической функции вследствие увеличенной и ригидной 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 с участием субъектов с симптоматической обструктивной HCM, кроме того, клиническое исследование фазы 2, известное как MAVERICK-HCM, проводится с участием субъектов с симптоматической необструктивной HCM (nHCM); а также продолжаются два долгосрочных исследования последующего наблюдения: открытое исследование продления терапии PIONEER с участием субъектов с обструктивной HCM из исследования фазы 2 PIONEER и исследование продления терапии MAVA-LTE для субъектов, завершивших участие в EXPLORER-HCM или MAVERICK-HCM. Мавакамтен является первым ингибитором миозина, включенным в клинические исследования.

[005] В связи с данными, наблюдаемыми в клинических исследованиях с мавакамтеном, а также с мавакамтеном и другими ингибиторами миозина в доклинических условиях, в этой заявке будет представлено новое понимание того, как ингибиторы миозина могут быть полезны при патологическом состоянии HCM и других заболеваниях.

#### **КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[006] В настоящем документе предложен способ лечения пациента с сердечной гиперсократимостью, нарушением расслабления сердца и/или гипертрофией левого желудочка, причем пациент получает терапию  $\beta$ -блокатором, при этом способ включает:

введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора миозина в течение первой фазы лечения, во время которой пациент также получает терапию  $\beta$ -блокатором; и

продолжение введения пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора миозина в течение второй фазы лечения, во время которой пациент (а) не получает терапию  $\beta$ -блокатором или (b) получает сокращенную терапию  $\beta$ -блокатором.

[007] В некоторых вариантах осуществления пациент не получает терапию  $\beta$ -блокатором в течение второй фазы лечения.

[008] В некоторых вариантах осуществления пациент получает сокращенную терапию  $\beta$ -блокатором в течение второй фазы лечения. В некоторых вариантах осуществления сокращенная терапия  $\beta$ -блокатором включает в себя уменьшенную дозу  $\beta$ -блокатора. В некоторых вариантах осуществления сокращенная терапия  $\beta$ -блокатором включает в себя менее частое введение дозы  $\beta$ -блокатора.

[009] В некоторых вариантах осуществления способ включает переход от первой фазы лечения ко второй фазе лечения, когда пациент достигает терапевтически эффективного стационарного состояния ингибитора миозина.

[010] В некоторых вариантах осуществления стационарное состояние достигается, когда пациент достигает величины дозы без значительного изменения эффективности. В некоторых вариантах осуществления стационарное состояние достигается за период времени, в около 4–5 раз превышающий период полужизни ингибитора миозина, после введения ингибитора миозина. В некоторых вариантах осуществления стационарное состояние достигается за период времени, в около 4,5 раза превышающий период полужизни ингибитора миозина, после введения ингибитора миозина.

[011] В некоторых вариантах осуществления пациент достигает стационарного состояния, когда пациент достигает величины дозы, при которой градиент Вальсальвы или градиент LVOT после нагрузки у пациента остаются ниже 30 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления пациент достигает стационарного состояния, когда пациент достигает величины дозы, при которой градиент Вальсальвы или градиент LVOT после нагрузки у пациента остаются ниже 30 мм рт. ст., а фракция выброса остается выше 50%.

[012] В некоторых вариантах осуществления первая фаза лечения составляет от около 4 недель до около 28 недель. В некоторых вариантах осуществления первая фаза лечения составляет около 24 недель.

[013] В некоторых вариантах осуществления способ включает переход от первой фазы лечения ко второй фазе лечения, когда пациент достигает значения градиента Вальсальвы или градиента LVOT после нагрузки ниже 30 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ включает переход от первой фазы лечения ко второй фазе лечения, когда пациент достигает значения градиента Вальсальвы или градиента LVOT после нагрузки ниже 30 мм рт. ст, а фракция выброса превышает 50%.

[014] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль, а способ включает переход от первой фазы лечения ко второй фазе лечения, когда пациент достигает минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови от 350 до 700 нг/мл.

[015] В некоторых вариантах осуществления первая фаза лечения составляет от около 4 недель до около 28 недель. В некоторых вариантах осуществления первая фаза лечения составляет около 4–6 недель, причем доза в стационарном состоянии составляет около 5 мг мавакамтена в сутки. В некоторых вариантах осуществления первая фаза лечения составляет около 14 недель.

[016] В некоторых вариантах осуществления способ включает переход от первой фазы лечения ко второй фазе лечения, когда пациент испытывает побочный эффект от терапии  $\beta$ -блокатором. В некоторых вариантах осуществления побочный эффект представляет собой усталость, ортостатическую гипертензию, эректильную дисфункцию или любую их комбинацию.

[017] В некоторых вариантах осуществления способ включает переход от первой фазы лечения ко второй фазе лечения, когда клиницист считает необходимым прекратить или сократить объем терапии  $\beta$ -блокатором.

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

[019] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется гипертрофическая кардиомиопатия (HCM). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (oHCM). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (nHCM). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (heart failure with preserved ejection fraction — HFpEF).

[020] В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает от одного или большего количества или не страдает от любого из следующих заболеваний: коронарная болезнь сердца (КБС), боль в груди, стенокардия, наджелудочковая аритмия, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, стрессовая кардиомиопатия, сердечная гипертензия, желудочковая тахикардия (ЖТ), клапанный порок, аортальный стеноз и ишемическая болезнь сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает от фибрилляции предсердий. В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает от коронарной болезни сердца (КБС).

[021] В некоторых вариантах осуществления терапия  $\beta$ -блокатором включает в себя введение одного или большего количества  $\beta$ -блокаторов, выбранных из группы, состоящей из ацебутолола, атенолола, бетаксоллола, бисопролола, метопролола, надолола, небиволола, пропранолола и соталола.

[022] В некоторых вариантах осуществления пиковая переносимость физических нагрузок пациента повышается и/или достигает максимума. В некоторых вариантах осуществления пациент достигает улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на около 2,2 мл/кг/мин. В некоторых вариантах осуществления пациент достигает (i) улучшения  $pVO_2$

по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижения класса по NYHA на 1 или более или (ii) улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на 3,0 мл/кг/мин без ухудшения класса по NYHA.

[023] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет фракцию выброса  $>55\%$  перед началом первой фазы лечения. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет  $E/e'$   $>14$  перед началом первой фазы лечения. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет толщину стенки левого желудочка  $\geq 15$  мм или  $\geq 13$  мм и семейный анамнез HCM перед началом первой фазы лечения.

[024] В некоторых вариантах осуществления пациент с сердечной гиперсократимостью имеет фракцию выброса  $>55\%$  и признаки оHCM, HCM и/или симптомы сердечной недостаточности перед началом первой фазы лечения.

[025] Также в настоящем документе предложен способ лечения пациента с сердечной гиперсократимостью, нарушением расслабления сердца и/или гипертрофией левого желудочка, причем пациент получает терапию  $\beta$ -блокатором, при этом способ включает:

прекращение терапии  $\beta$ -блокатором или сокращение объема терапии  $\beta$ -блокатором;

и

введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора миозина.

[026] В некоторых вариантах осуществления способ включает прекращение терапии  $\beta$ -блокатором.

[027] В некоторых вариантах осуществления способ включает сокращение объема терапии  $\beta$ -блокатором. В некоторых вариантах осуществления сокращение объема терапии  $\beta$ -блокатором включает в себя уменьшение дозы  $\beta$ -блокатора. В некоторых вариантах осуществления сокращение объема терапии  $\beta$ -блокатором включает в себя снижение частоты введения дозы  $\beta$ -блокатора.

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

[029] В некоторых вариантах осуществления введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора миозина включает в себя введение исходной дозы 5 мг мавакамтена в сутки. В некоторых вариантах осуществления исходную дозу 5 мг мавакамтена в сутки корректируют или сохраняют на основе градиента Вальсальвы или градиента LVOT после нагрузки у пациента. В некоторых вариантах осуществления исходную дозу мавакамтена уменьшают до 2,5 мг, если градиент Вальсальвы или градиент LVOT после нагрузки у пациента составляет менее 30 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления исходную дозу мавакамтена уменьшают до 2,5 мг, если градиент Вальсальвы или градиент LVOT после нагрузки у пациента составляет менее 30 мм рт. ст.

спустя 8 недель введения 5 мг мавакамтена в сутки. В некоторых вариантах осуществления исходную дозу мавакамтена увеличивают до 10 мг, если градиент Вальсальвы или градиент LVOT после нагрузки у пациента превышает или равен 30 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления исходную дозу мавакамтена увеличивают до 10 мг, если градиент Вальсальвы или градиент LVOT после нагрузки у пациента превышает или равен 30 мм рт. ст. спустя 8 недель введения 5 мг мавакамтена в сутки.

[030] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется гипертрофическая кардиомиопатия (HCM). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (oHCM). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (nHCM). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

[031] В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает от одного или большего количества или не страдает от любого из следующих заболеваний: коронарная болезнь сердца (КБС), боль в груди, стенокардия, наджелудочковая аритмия, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, стрессовая кардиомиопатия, сердечная гипертензия, желудочковая тахикардия (ЖТ), клапанный порок, аортальный стеноз и ишемическая болезнь сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает от фибрилляции предсердий. В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает от коронарной болезни сердца (КБС).

[032] В некоторых вариантах осуществления терапия  $\beta$ -блокатором включает в себя введение одного или большего количества  $\beta$ -блокаторов, выбранных из группы, состоящей из ацебутолола, атенолола, бетаксолола, бисопролола, метопролола, надолола, небиволола, пропранолола и соталола.

[033] В некоторых вариантах осуществления пиковая переносимость физических нагрузок пациента повышается и/или достигает максимума. В некоторых вариантах осуществления пациент достигает улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на около 2,2 мл/кг/мин. В некоторых вариантах осуществления пациент достигает (i) улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижения класса по NYHA на 1 или более или (ii) улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на 3,0 мл/кг/мин без ухудшения класса по NYHA.

[034] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет фракцию выброса  $>55\%$  перед введением ингибитора миозина. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет  $E/e' >14$  перед введением ингибитора миозина. В некоторых вариантах осуществления пациент

имеет толщину стенки левого желудочка  $\geq 15$  мм или  $\geq 13$  мм и семейный анамнез HCM перед введением ингибитора миозина.

[035] В некоторых вариантах осуществления пациент с сердечной гиперсократимостью имеет фракцию выброса  $>55\%$  и признаки оHCM, HCM и/или симптомы сердечной недостаточности перед началом первой фазы лечения.

[036] Также в настоящем документе предложен способ лечения пациента с сердечной гиперсократимостью, нарушением расслабления сердца и/или гипертрофией левого желудочка, причем пациент не получает терапию  $\beta$ -блокатором, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора миозина.

[037] В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал терапию  $\beta$ -блокатором.

[038] В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал терапию  $\beta$ -блокатором, но не получал терапию  $\beta$ -блокатором в течение по меньшей мере 14 дней перед введением ингибитора миозина. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал терапию  $\beta$ -блокатором, но не получал терапию  $\beta$ -блокатором в течение по меньшей мере 30, по меньшей мере 60 или по меньшей мере 90 дней перед введением ингибитора миозина.

[039] В некоторых вариантах осуществления пациент является спортсменом или ведет активный образ жизни.

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

[041] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется гипертрофическая кардиомиопатия (HCM). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (оHCM). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (пHCM). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

[042] В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает от одного или большего количества или не страдает от любого из следующих заболеваний: коронарная болезнь сердца (КБС), боль в груди, стенокардия, наджелудочковая аритмия, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, стрессовая кардиомиопатия, сердечная гипертензия, желудочковая тахикардия (ЖТ), клапанный порок, аортальный стеноз и ишемическая болезнь сердца. В некоторых

вариантах осуществления пациент не страдает от фибрилляции предсердий. В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает от коронарной болезни сердца (КБС).

[043] В некоторых вариантах осуществления терапия  $\beta$ -блокатором включает в себя введение одного или большего количества  $\beta$ -блокаторов, выбранных из группы, состоящей из ацебутолола, атенолола, бетаксолола, бисопролола, метопролола, надолола, небиволола, пропранолола и соталола.

[044] В некоторых вариантах осуществления пиковая переносимость физических нагрузок пациента повышается и/или достигает максимума. В некоторых вариантах осуществления пациент достигает улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на около 2,2 мл/кг/мин. В некоторых вариантах осуществления пациент достигает (i) улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижения класса по NYHA на 1 или более или (ii) улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на 3,0 мл/кг/мин без ухудшения класса по NYHA.

[045] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет фракцию выброса  $>55\%$  перед введением ингибитора миозина. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет  $E/e' >14$  перед введением ингибитора миозина. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет толщину стенки левого желудочка  $\geq 15$  мм или  $\geq 13$  мм и семейный анамнез HCM перед введением ингибитора миозина.

[046] В некоторых вариантах осуществления пациент с сердечной гиперсократимостью имеет фракцию выброса  $>55\%$  и признаки оHCM, HCM и/или симптомы сердечной недостаточности перед началом первой фазы лечения.

[047] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора миозина, при этом указанный субъект имеет (1) повышенный уровень сердечного 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 (left ventricle ejection fraction — LVEF)  $\geq 52\%$  или  $\geq 50\%$ .

[048] В некоторых вариантах осуществления субъект, которого лечат ингибитором миозина, имеет (1) повышенный уровень сердечного 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.

[049] В некоторых вариантах осуществления такой субъект имеет фракцию выброса левого желудочка (LVEF)  $\geq 52\%$  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.

[050] 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.

[051] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом у субъекта повышен уровень сердечного тропонина I (сTnI) или сердечного тропонина T (сTnT). В некоторых вариантах осуществления сердечный тропонин представляет собой сTnI. В некоторых вариантах осуществления сердечный тропонин представляет собой сTnT. В некоторых вариантах осуществления сердечный тропонин представляет собой высокочувствительный сTnI (hs-сTnI). В некоторых вариантах осуществления сердечный тропонин представляет собой высокочувствительный сTnT (hs-сTnT). В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[052] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, при этом субъект страдает от симптома сердечно-сосудистого заболевания.

[053] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, при этом субъект страдает от симптома, выбранного из одышки, головокружения, боли в груди, обморока или ограничения повседневной активности. В некоторых вариантах осуществления ограничение повседневной активности выбрано из группы, состоящей из ограничения ухода за собой, передвижения или приема пищи.

[054] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект имеет повышенный уровень pro-BNP или BNP. В некоторых вариантах

осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[055] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект имеет (1) повышенный уровень сердечного тропонина I (сTnI) или сердечного тропонина T (сTnT) и (2) повышенный уровень pro-BNP. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[056] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект имеет повышенное E/e'. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[057] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект имеет повышенный уровень сердечного тропонина и повышенное E/e'. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[058] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект имеет повышенный уровень сердечного тропонина I (сTnI), и/или сердечного тропонина T (сTnT), и/или повышенный уровень pro-BNP, и/или повышенное E/e'. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[059] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект имеет нормальную или гиперсократительную фракцию выброса левого желудочка (LVEF). В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[060] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект имеет (1) повышенный уровень сердечного тропонина I (сTnI) или сердечного тропонина T (сTnT), и/или (2) повышенный уровень pro-BNP, и/или (3) повышенное E/e', и/или (4) нормальную или гиперсократительную фракцию выброса левого желудочка (LVEF). В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[061] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект страдает от диастолической дисфункции, гипертрофии левого желудочка (left ventricular hypertrophy — LVH), стенокардии, ишемии, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), рестриктивной кардиомиопатии (restrictive cardiomyopathy — RCM) или сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF); или при этом субъект страдает от стеноза аортального клапана, смешанной систолической и диастолической дисфункции LV, идиопатической гипертрофии RV, хронического заболевания почек, аортальной недостаточности, тетрады Фалло, митрального стеноза или острых коронарных синдромов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

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

[063] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен 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.

[064] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен 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.

[065] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект страдает от заболевания, включающего в себя oHCM, nHCM, HFpEF, гипертрофию левого желудочка (LVH) или стенокардию, при этом способ включает следующие этапы:

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

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

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

[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 введения модулятора или ингибитора миозина, если наблюдаются повышенные уровни сердечного тропонина и повышенные уровни NT-proBNP или BNP.

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

[069] В некоторых вариантах осуществления повышенное E/e' составляет более 10. В некоторых вариантах осуществления повышенное E/e' составляет более 13. В некоторых вариантах осуществления повышенное E/e' составляет более 14.

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

[071] В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает этап предоставления рекомендаций субъекту относительно тестирования на предмет

повышенных уровней сердечного тропонина (т. е. сTnI или сTnT), и/или повышенных уровней NT-proBNP или BNP, и/или повышенного E/e', а затем введения модулятора или ингибитора миозина, если наблюдаются повышенные уровни сердечного тропонина, повышенные уровни NT-proBNP или BNP и/или повышенное E/e'.

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

[073] 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.

[074] 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.

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

[076] 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 заболевания у субъекта.

[077] 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  $VE/VCO_2$  или наклон  $VE/VCO_2$  во время физической нагрузки 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.

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

[079] В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается риск развития серьезного сердечно-сосудистого события. В некоторых вариантах осуществления серьезное сердечно-сосудистое событие выбрано 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) сердечного тропонина и/или NT-proBNP или BNP

[080] В некоторых вариантах осуществления у пациентов была диагностирована HCM, и им показано хирургическое вмешательство или чрескожная абляция для лечения заболевания. В некоторых вариантах осуществления HCM представляет собой обструктивную HCM. В некоторых вариантах осуществления HCM представляет собой необструктивную HCM.

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

[082] 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.

[083] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ снижения смертности у субъекта, страдающего от симптома, вызванного сердечно-сосудистым заболеванием, включающий введение субъекту терапевтически эффективного начального количества модулятора или ингибитора миозина для достижения желаемого стабильного клинического состояния с последующим введением сниженной дозы модулятора или ингибитора миозина для поддержания или улучшения желаемого клинического состояния.

[084] 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 выбрано из группы, состоящей из ограничения ухода за собой, передвижения или приема пищи. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из оНСМ, пНСМ, HFpEF, LVH или стенокардии. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[085] В некоторых вариантах осуществления серьезное сердечно-сосудистое событие выбрано из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения заболевания и инфаркта миокарда.

[086] В некоторых вариантах осуществления схема со сниженной суточной дозой включает в себя количество мавакамтена в около 3, 4 или 5 раз меньше по сравнению с количеством мавакамтена, необходимым 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.

[087] В некоторых вариантах осуществления схема со сниженной дозой включает в себя 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 включает в себя менее 5 мг мавакамтена в сутки.

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

[089] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта после терапии по уменьшению перегородки (septal reduction therapy — 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.

[090] В некоторых вариантах осуществления схема со сниженной дозой включает в себя 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.

[091] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен 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 сердечного тропонина. В некоторых вариантах осуществления субъект из группы риска дополнительно имеет повышенный уровень pro-BNP. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[092] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен 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 в себя одышку, головокружение, боль в груди, обморок, утомляемость и ограничение повседневной активности.

[093] В некоторых вариантах осуществления ограничение повседневной активности выбрано из группы, состоящей из ограничения ухода за собой, передвижения 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 LVOT у пациента с оHCM. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[094] 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.

[095] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ уменьшения нежелательного явления у субъекта, связанного со снижением сердечного выброса, после лечения, включающего в себя модулятор или ингибитор миозина, при этом

способ включает этап введения субъекту терапевтической дозы бета-адренергического агониста. В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.

[096] 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.

[097] 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.

[098] 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 основе измеренной концентрации в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает мониторинг LVEF и/или мониторинг NT-proBNP и определение того, что субъект получил (или, вероятно, получил) сверхтерапевтическую дозу мавакамтена, на основе измеренных LVEF 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.

[099] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ снижения смертности у субъекта, имеющего оНСМ и толщину стенки межжелудочковой перегородки (interventricular septal — IVS)  $> 15$  мм, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества мавакамтена для уменьшения толщины стенки межжелудочковой перегородки (IVS) до  $\leq 15$  мм и поддержания толщины стенки IVS  $\leq 15$  мм.

[100] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ снижения смертности у субъекта, имеющего оНСМ и толщину стенки межжелудочковой перегородки (IVS)  $> 15$  мм, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества мавакамтена для уменьшения толщины стенки

межжелудочковой перегородки (IVS) до  $\leq 15$  мм и поддержания толщины стенки IVS  $\leq 15$  мм.

[101] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения оНСМ, включающий этап введения 2–15 мг 1 р/д мавакамтена субъекту, страдающему от оНСМ и имеющему толщину стенки межжелудочковой перегородки (IVS)  $\geq 15$  мм, до тех пор, пока толщина стенки IVS субъекта не уменьшится до  $\leq 15$  мм.

[102] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта мавакамтеном в течение более 28 недель или более 48 недель (т. е. может включать более длительное введение).

[103] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект имеет повышенный уровень сердечного тропонина и/или повышенное  $E/e'$ , при этом сердечный тропонин представляет собой сердечный тропонин I (сTnI) или сердечный тропонин T (сTnT). В некоторых вариантах осуществления субъект также имеет повышенный уровень NT-проBNP или BNP. В некоторых вариантах осуществления субъект также имеет повышенное  $E/e'$ .

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

[105] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от диастолической дисфункции, гипертрофии левого желудочка (LVH), злокачественной LVH, стенокардии, ишемии, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), рестриктивной кардиомиопатии (RCM) или сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

[106] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от стеноза аортального клапана, смешанной систолической и диастолической дисфункции LV, идиопатической гипертрофии RV, хронического заболевания почек, аортальной недостаточности, тетрады Фалло, митрального стеноза или острых коронарных синдромов.

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

[108] В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого события, при этом серьезное сердечно-сосудистое событие выбрано

из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.

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

[110] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, при этом субъект страдает от заболевания, включающего в себя оНСМ, пНСМ, HFpEF, диастолическую дисфункцию, гипертрофию левого желудочка (LVH), злокачественную LVH, ишемию или стенокардию, при этом способ включает следующие этапы: предоставление рекомендаций субъекту относительно тестирования на предмет повышенного уровня сердечного тропонина и/или повышенного E/e' и введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина, если субъект имеет повышенные уровни сердечного тропонина и/или повышенное E/e'.

[111] В некоторых вариантах осуществления измеряемый сердечный тропонин представляет собой cTnI или cTnT. В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает этап предоставления рекомендаций субъекту относительно тестирования на предмет повышенного E/e', а затем введения модулятора или ингибитора миозина, если наблюдаются повышенные уровни сердечного тропонина и повышенное E/e'.

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

[113] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку пикового потребления кислорода  $pVO_2$  и/или  $VE/VCO_2$  или наклона  $VE/VCO_2$  у субъекта во время физической нагрузки до и после введения терапевтически эффективного количества модулятора или ингибитора миозина. В некоторых вариантах осуществления пиковое потребление кислорода ( $pVO_2$ ) у субъекта увеличивается. В некоторых вариантах осуществления  $VE/VCO_2$  или наклон  $VE/VCO_2$  у субъекта улучшается. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой HFpEF, обструктивную HCM, необструктивную HCM.

[114] В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого события, например, при этом серьезное сердечно-сосудистое событие выбрано 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) сердечного тропонина и/или NT-проBNP или BNP.

[115] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после введения терапевтически эффективного количества модулятора или 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 большее количество классов по NYHA, или (ii) улучшение  $pVO_2$  по меньшей мере на 3,0 мл/кг/мин без ухудшения класса по NYHA.

[116] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему от HFrEF, включающий: измерение первого уровня NT-проBNP или BNP у субъекта; введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в течение первого периода лечения; измерение второго уровня NT-проBNP или BNP у субъекта; если второй уровень NT-проBNP или BNP не будет по меньшей мере на 15–75% ниже первого уровня NT-проBNP 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-проBNP или BNP будет по меньшей мере на 15–75% ниже первого уровня NT-проBNP или BNP, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

[117] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает: если второй уровень NT-проBNP или BNP не будет по меньшей мере на 40–60% ниже первого уровня NT-проBNP 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-проBNP или BNP будет по меньшей мере на 40–60% ниже первого уровня NT-проBNP или BNP, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения; или если второй уровень NT-проBNP или BNP не будет по меньшей мере на 50% ниже первого уровня NT-проBNP 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-проBNP или BNP будет по меньшей мере на 50% ниже

первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение первой дозы 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.

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

[119] В некоторых вариантах осуществления, если второй уровень NT-proBNP или BNP не будет по меньшей мере на 15–75% ниже первого уровня NT-proBNP или BNP и вторая LVEF не будет по меньшей мере на 10–20% меньше первой LVEF, 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 будет по меньшей мере на 15–75% ниже первого уровня NT-proBNP или BNP или вторая LVEF будет по меньшей мере на 10–20% меньше второй LVEF, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения; или

если второй уровень NT-proBNP или BNP не будет по меньшей мере на 40–60% ниже первого уровня NT-proBNP или BNP и вторая LVEF не будет по меньшей мере на 10–20% меньше первой LVEF, 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 будет по меньшей мере на 40–60% ниже первого уровня NT-proBNP или BNP или вторая LVEF будет по меньшей мере на 10–20% меньше второй LVEF, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения; или

если второй уровень NT-proBNP или BNP не будет по меньшей мере на 50% ниже первого уровня NT-proBNP или BNP и вторая LVEF не будет по меньшей мере на 15% меньше первой LVEF, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающая первую дозу, в течение второго периода лечения; и если второй уровень NT-proBNP или BNP будет по меньшей мере на 50% ниже первого уровня NT-proBNP или BNP или вторая LVEF будет по меньшей мере на 15% меньше второй LVEF, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтического приемлемой соли в течение второго периода лечения.

[120] В некоторых вариантах осуществления первый уровень NT-proBNP или BNP измеряют 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 измеряют 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.

[121] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему от HFpEF, включающий:

измерение первого уровня сердечного тропонина у субъекта;

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

измерение второго уровня сердечного тропонина у субъекта;

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

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

[122] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает:

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

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

[123] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает:

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

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

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

[125] В некоторых вариантах осуществления, если второй уровень сердечного тропонина не будет по меньшей мере на 10–50% ниже первого уровня сердечного тропонина и вторая LVEF не будет по меньшей мере на 10–20% меньше первой LVEF, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и если второй уровень сердечного тропонина будет по меньшей мере на 10–50% ниже первого уровня сердечного тропонина или вторая LVEF будет по меньшей мере на 10–20% меньше второй LVEF, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения, или

если второй уровень сердечного тропонина не будет по меньшей мере на 20–40% ниже первого уровня сердечного тропонина и вторая LVEF не будет по меньшей мере на 10–20% меньше первой LVEF, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и если второй уровень сердечного тропонина будет по меньшей мере на 20–40% ниже первого уровня сердечного тропонина или вторая LVEF будет по меньшей мере на 10–20% меньше второй LVEF, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения, или

если второй уровень сердечного тропонина не будет по меньшей мере на 30% ниже первого уровня сердечного тропонина и вторая LVEF не будет по меньшей мере на 15% меньше первой LVEF, то введение второй дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли, превышающей первую дозу, в течение второго периода лечения; и если второй уровень сердечного тропонина будет по меньшей мере на 30% ниже первого уровня сердечного тропонина или вторая LVEF будет по меньшей мере на 15% меньше второй LVEF, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

[126] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает 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. В некоторых вариантах осуществления измерение второго уровня NT-proBNP или BNP в конце, после или в течение четырех недель до окончания первого периода лечения.

[127] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает: если второй уровень сердечного тропонина не будет по меньшей мере на 10–50% ниже первого уровня сердечного тропонина и второй уровень NT-proBNP или BNP не будет более чем на 20–60% выше 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 при этом, если второй уровень сердечного тропонина будет по меньшей мере на 10–50% ниже первого уровня сердечного тропонина или второй уровень NT-proBNP или BNP будет более чем на 20–60% выше первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения, или

если второй уровень сердечного тропонина не будет по меньшей мере на 20–40% ниже первого уровня сердечного тропонина и второй уровень NT-proBNP или BNP не будет более чем на 40–55% выше 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 сердечного тропонина будет по меньшей мере на 20–40% ниже первого уровня сердечного тропонина или второй уровень NT-proBNP или BNP будет более чем на 40–55% выше первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения, или

если второй уровень сердечного тропонина не будет по меньшей мере на 30% ниже первого уровня сердечного тропонина и второй уровень NT-proBNP или BNP не будет более чем на 50% выше 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 сердечного тропонина будет по меньшей мере на 30% ниже первого уровня сердечного тропонина или второй уровень NT-proBNP или BNP будет более чем на 50% выше первого уровня NT-proBNP или BNP, то введение первой дозы мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в течение второго периода лечения.

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

[129] 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.

[130] 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.

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

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-проBNP или BNP; и

эхокардиографические признаки медиального соотношения  $E/e' \geq 15$  или увеличения левого предсердия на фоне длительного лечения петлевыми диуретиками.

[132] В некоторых вариантах осуществления сердечный тропонин представляет собой сердечный тропонин I (сTnI) или сердечный тропонин T (сTnT), высокочувствительный сTnI (hs-сTnI). В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень тропонина превышает верхнюю границу нормы (upper limit of normal — ULN). В некоторых вариантах осуществления ULN составляет около 0,014 нг/мл для сTnT. В некоторых вариантах осуществления ULN составляет около 47 пг/мл для сTnI.

[133] В некоторых вариантах осуществления повышенное E/e' составляет более 10. В некоторых вариантах осуществления E/e' представляет собой среднее E/e'. В некоторых вариантах осуществления повышенное E/e' составляет более 13. В некоторых вариантах осуществления повышенное E/e' составляет более 14.

[134] В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень BNP составляет более 35 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень NT-proBNP составляет более 125 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень NT-proBNP составляет более 250 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень NT-proBNP составляет более 300 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень T-proBNP составляет более 450 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления субъекту 74 года или меньше, причем уровень NT-proBNP составляет более 125 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления субъекту 75 лет или больше, причем уровень NT-proBNP составляет более 125 пг/мл.

[135] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от диастолической дисфункции, повышенного давления наполнения, повышенного давления наполнения левого желудочка, увеличения левого предсердия, сохраненной систолической функции или систолической гиперсократимости.

[136] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от гипертрофии левого желудочка (LVH), злокачественной LVH, стенокардии, ишемии, гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или рестриктивной кардиомиопатии (RCM).

[137] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

[138] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от одышки, утомляемости, учащенного сердцебиения (фибрилляции предсердий), боли и дискомфорта в груди, головокружения, обморока, учащенного сердцебиения, ограничения повседневной активности или отека.

[139] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от диастолической дисфункции миокарда, повышенного давления наполнения LV, гипертрофии стенки левого

желудочка, увеличения левого предсердия, нормальной или гиперсократимости, повреждения и фиброза миокарда или нарушения энергетики миокарда.

[140] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от сниженной переносимости физической нагрузки, усталости, утомляемости, увеличения времени восстановления после физической нагрузки, припухлости голеностопного сустава.

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

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

[143] В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается риск серьезного сердечно-сосудистого события, например, при этом серьезное сердечно-сосудистое событие выбрано из группы, состоящей из смерти, госпитализации по поводу ухудшения состояния и инфаркта миокарда.

[144] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора миозина, при этом субъект имеет LVEF более 52 и один или большее количество из повышенного уровня сердечного тропонина, повышенного уровня NT-проBNP или BNP и повышенного  $E/e'$ .

[145] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет сохраненную систолическую функцию или нормальную или систолическую 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 у субъекта имеется диастолическая дисфункция.

[146] 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 снижение характеризуется улучшением среднего  $E/e'$ . В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется гипертрофия левого желудочка или увеличение размеров левого предсердия. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется умеренная гипертрофия левого желудочка.

[147] В некоторых вариантах осуществления лечение заболевания модулятором или ингибитором миозина приводит к 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.

[148] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет LVEF более 50% и одно или большее количество из повышенного уровня сердечного тропонина, повышенного уровня NT-proBNP или BNP и повышенного E/e', причем сердечный тропонин представляет собой сердечный тропонин T (сTnT), и/или сердечный сTnI, и/или высокочувствительный сTnI (hs-cTnI), при этом повышенное E/e' составляет более 10 или 13, или при этом E/e' представляет собой среднее E/e', при этом BNP составляет более 35 пг/мл, при этом NT-proBNP составляет более 125 пг/мл или при этом NT-proBNP составляет более 200 или 300 пг/мл.

[149] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ диагностики сердечно-сосудистых заболеваний посредством эхокардиограммы (ЭХО), магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) или кардиального катетера.

[150] В настоящем документе также раскрыт способ лечения субъекта, страдающего от оНСМ, включающий введение субъекту модулятора миозина, причем субъекту показана терапия по уменьшению перегородки (SRT).

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

[152] 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.

[153] 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  $\geq 13$  мм и имел семейный анамнез НСМ. В некоторых вариантах осуществления до введения модулятора миозина субъект имел толщину стенки межжелудочковой перегородки (IVS) до  $\geq 15$  мм.

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

[155] В некоторых вариантах осуществления перед лечением у субъекта диагностируют класс III или IV по NYHA или класс II по NYHA с симптомами при физической нагрузке. В некоторых вариантах осуществления симптомы при физической нагрузке представляют собой обмороки или предобморочные состояния, обусловленные физической нагрузкой.

[156] В некоторых вариантах осуществления перед лечением субъект имеет динамический градиент LVOT в покое или при провокации  $\geq 50$  мм рт. ст., ассоциированный с гипертрофией перегородки. В некоторых вариантах осуществления провокацию определяют во время пробы Вальсальвы или физической нагрузки.

[157] В некоторых вариантах осуществления перед лечением субъект имеет LVEF  $\geq 60\%$ .

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

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

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

[161] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество мавакактена 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 сутки в течение 16 или более недель. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вводят один раз в сутки в течение 32 или более недель. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вводят один раз в сутки 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.

[162] 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.

[163] 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.

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

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

[166] В некоторых вариантах осуществления оценка включает в себя оценку одного или большего количества кардиальных биомаркеров. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество кардиальных биомаркеров включают в себя NT-проBNP или BNP. В некоторых вариантах осуществления один или несколько кардиальных биомаркеров включают в себя сердечный тропонин. В некоторых вариантах осуществления сердечный тропонин представляет собой сердечный тропонин I (сTnI) или

высокочувствительный сTnI (hs-cTnI). В некоторых вариантах осуществления сердечный тропонин представляет собой сердечный тропонин Т (сTnТ) или высокочувствительный сTnТ (hs-cTnТ).

[167] В некоторых вариантах осуществления основные физиологические показатели включают в себя температуру, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания или кровяное давление.

[168] В некоторых вариантах осуществления оценка включает в себя анализ у субъекта градиента LVOT, фракции выброса левого желудочка (LVEF), давления наполнения левого желудочка (LV) или размера левого предсердия.

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

[170] В некоторых вариантах осуществления оценка заключается в анализе изменений функциональных классов по NYHA, баллов KCCQ-23, уровней NT-proBNP или BNP, уровней сердечного тропонина или градиента LVOT у субъекта. В некоторых вариантах осуществления сердечный тропонин представляет собой сердечный тропонин I (сTnI) или высокочувствительный сTnI (hs-cTnI). В некоторых вариантах осуществления сердечный тропонин представляет собой сердечный тропонин Т (сTnТ) или высокочувствительный сTnТ (hs-cTnТ).

[171] В некоторых вариантах осуществления оценка включает в себя анализ градиента LVOT и/или LVEF. В некоторых вариантах осуществления способ включает увеличение дозы мавакамтена, если градиент LVOT у субъекта превышает 30 мм рт. ст., а LVEF у субъекта превышает или равна 50%.

[172] В некоторых вариантах осуществления субъекту проводят повторную оценку на неделе 16, неделе 32, неделе 80 и/или неделе 128 на соответствие критериям проведения SRT. В некоторых вариантах осуществления оценка показывает, что способ по любому из пп. 1–33 снижает необходимость проведения субъекту SRT. В некоторых вариантах

осуществления оценка показывает, что способ по любому из пп. 1–33 устраняет необходимость SRT для субъекта.

[173] В некоторых вариантах осуществления субъект является рефрактерным к стандартному лечению оНСМ. Термин «рефрактерный» относится к заболеванию субъекта, в данном случае оНСМ, не отвечающему 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 LVOT больше или равен 50 мм рт. ст. Термин «стандартное лечение» относится к лечению заболевания, в данном случае оНСМ, которое обычно применяется и признано специалистами в области медицины. В одном варианте осуществления стандартное лечение оНСМ включает в себя 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 мавакамтеном, или его фармацевтически приемлемой солью субъект достиг максимально переносимого медицинского воздействия при применении стандартного лечения оНСМ и у него сохранились симптомы класса III или IV по NYHA, а градиент LVOT превышал или был равен 50 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления перед лечением ингибитором миозина, или мавакамтеном, или его фармацевтически приемлемой солью субъект достиг максимально переносимого медицинского воздействия при применении бета-блокатора, блокатора кальциевых каналов и/или дизопирамида и у него сохранились симптомы класса III или IV по NYHA, а градиент LVOT превышал или был равен 50 мм рт. ст.

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

[175] В некоторых вариантах осуществления субъект, страдающий от оНСМ, который подлежит лечению для уменьшения вероятности проведения SRT, классифицируется как имеющий класс IV по NYHA. В некоторых вариантах осуществления оНСМ является симптоматической оНСМ. В некоторых вариантах осуществления субъект, страдающий от

HCM, который подлежит лечению для уменьшения вероятности проведения SRT, соответствует критериям включения и критериям невключения из примера б.

[176] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения или облегчения одышки у пациента с диагностированной симптоматической обструктивной HCM, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки в течение более чем двадцати одной недели.

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

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

[179] В некоторых вариантах осуществления указанный опросник представляет собой HCMSEQ-SoB.

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

[181] В некоторых вариантах осуществления мавакамтен вводят в течение по меньшей мере тридцати недель.

[182] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет LVEF >50%.

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

[184] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество приводит к градиенту LVOT после физической нагрузки у пациента менее чем около 50 мм рт. ст. или менее чем около 30 мм рт. ст.

[185] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ повышения качества жизни пациента с диагностированной симптоматической обструктивной HCM, 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 KCCQ по сравнению с состоянием до лечения мавакамтеном или его фармацевтически приемлемой солью.

[186] В некоторых вариантах осуществления балл по KCCQ основан на применении одного или всех из следующих опросников: KCCQ-CSS, KCCQ-OSS или KCCQ-TSS.

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

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

[189] В некоторых вариантах осуществления уменьшение одышки определяется по баллу HCMSQ-SoB.

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

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

[192] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет LVEF >50%.

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

[194] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество приводит к градиенту LVOT после физической нагрузки у пациента менее чем около 30 мм рт. ст. или менее чем около 50 мм рт. ст.

[195] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения симптоматической обструктивной HCM у нуждающегося в этом пациента, включающий:

введение пациенту мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли в исходной дозе от около 2,5 до около 5 мг в сутки; и  
титрование исходной дозы до второй дозы от около 2,5 до около 15 мг в сутки;  
при этом пациент достигает одного или большего количества из следующих критериев:

- улучшение пикового потребления кислорода (pVO<sub>2</sub>) по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижение на один или большее количество классов по функциональной классификации NYHA;
- улучшение pVO<sub>2</sub> на 3,0 мл/кг/мин или более без ухудшения функционального класса по NYHA;
- улучшение пикового градиента LVOT после нагрузки;
- улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс;
- улучшение pVO<sub>2</sub>;

- улучшение балла по KCCQ;
- улучшение балла по HCMSQ;
- пиковый градиент LVOT после нагрузки < 50 мм рт. ст.;
- пиковый градиент LVOT после нагрузки < 30 мм рт. ст.;
- улучшение уровней NT-proBNP; и
- улучшение уровней hs-cTnI.

[196] В некоторых вариантах осуществления пациент достигает одного или большего количества из следующих критериев:

- улучшение балла 5-мерного 5-уровневого вопросника EuroQol;
- улучшение балла по опроснику «Ухудшение производительности труда и активности»;
- улучшение балла по опроснику «Общее впечатление пациента об изменении» и опроснику «Общее впечатление пациента о степени тяжести»;
- улучшение результатов ежедневного подсчета шагов и других акселерометрических параметров.

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

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

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

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

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

[202] В некоторых вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению, имеет (а) оНСМ, классифицированную как NYHA II или NYHA III, (b) пиковый градиент LVOT > 50 мм рт. ст., определенный с помощью эхокардиографии в покое, после проведения пробы Вальсальвы или после физической нагрузки, и (с) LVEF > 55%.

[203] В некоторых вариантах осуществления пациент соответствует критериям включения и/или невключения, перечисленным в таблице 7.0 примера 7.

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

[205] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения симптоматической обструктивной HCM у нуждающегося в этом пациента, включающий:

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

титрование исходной дозы до второй дозы от около 2,5 до около 15 мг в сутки для достижения градиента LVOT Вальсальвы у пациента менее чем около 30 мм рт.ст.;

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

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

[206] В некоторых вариантах осуществления пациент достигает одного или большего количества из следующих критериев:

- улучшение балла 5-мерного 5-уровневого вопросника EuroQol;
- улучшение балла по опроснику «Ухудшение производительности труда и активности»;

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

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

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

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

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

[211] В некоторых вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению, соответствует критериям включения, перечисленным в таблице 7.0 примера 7.

[212] В некоторых вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению, соответствует критериям невключения, перечисленным в таблице 7.0 примера 7.

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

[214] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен 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 сутки;

(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 сутки.

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

[216] 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 порогового значения фракции выброса.

[217] В некоторых вариантах осуществления этап (c) способа дополнительно включает возобновление введения пациенту терапевтически эффективного количества мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки в течение по меньшей мере около 4 недель.

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

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

[220] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество приводит к градиенту LVOT Вальсальвы у пациента менее чем около 30 мм рт. ст.

[221] 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 большее количество классов по функциональной классификации NYHA;
- улучшение  $pVO_2$  на 3,0 мл/кг/мин или более без ухудшения функционального класса по NYHA;
- улучшение пикового градиента LVOT после нагрузки;
- улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс;
- улучшение  $pVO_2$ ;
- улучшение балла по KCCQ;
- улучшение балла по HCMSQ;
- пиковый градиент LVOT после нагрузки  $< 50$  мм рт. ст.;
- пиковый градиент LVOT после нагрузки  $< 30$  мм рт. ст.;
- улучшение уровней NT-proBNP;
- улучшение уровней hs-cTnI;

[222] В некоторых вариантах осуществления пациент достигает одного или большего количества из следующих критериев:

- улучшение балла 5-мерного 5-уровневого вопросника EuroQol;
- улучшение балла по опроснику «Ухудшение производительности труда и активности»;
- улучшение балла по опроснику «Общее впечатление пациента об изменении» и опроснику «Общее впечатление пациента о степени тяжести»;
- улучшение результатов ежедневного подсчета шагов и других акселерометрических параметров.

[223] В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается улучшение пикового градиента LVOT после нагрузки и улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс.

[224] В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается улучшение пикового градиента LVOT после нагрузки < 50 мм рт. ст. и улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс.

[225] В некоторых вариантах осуществления у пациента достигается улучшение пикового градиента LVOT после нагрузки < 30 мм рт. ст. и улучшение функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс.

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[226] На Фиг. 1А представлен график среднего градиента LVOT (в покое) для субъектов из примера 1. На Фиг. 1В представлен график среднего градиента LVOT (Вальсальва) для субъектов из примера 1. На Фиг. 1С представлен график среднего градиента LVOT (после нагрузки) для субъектов из примера 1. На Фиг. 1D представлен график средней LVEF для субъектов из примера 1.

[227] На Фиг. 2А представлен график, демонстрирующий изменение функционального класса по NYHA за 48 недель исследования из примера 1. На Фиг. 2В представлен график изменения общего суммарного балла по KCCQ за 48 недель исследования из примера 1.

[228] На Фиг. 3А представлен график измерений толщины стенки перегородки за 48 недель исследования из примера 1. На Фиг. 3В представлен график измерений толщины задней стенки за 48 недель исследования из примера 1.

[229] На Фиг. 4 представлена схема исследования из примера 2.

[230] На Фиг. 5А представлен график EDP (end-diastolic pressures, конечно-диастолического давления) для МУК-581 по сравнению с контролем. На Фиг. 5В представлен график  $E_{cd}$  (ригидность) для МУК-581 по сравнению с контролем. На Фиг. 5С показаны параллельные графики для  $\tau_{w}$  и  $dP/dt_{min}$  для МУК-581 по сравнению с контролем, демонстрирующие улучшенную комплаентность и раннее расслабление.

[231] На Фиг. 6А представлен график фракции выброса (ejection fraction — EF) для исследования из примера 2. На Фиг. 6В представлен график объема левого предсердия (left atrial — LA) для исследования из примера 2. На Фиг. 6С представлен график  $WT_d$  (диастолическая толщина стенки над левым желудочком) для исследования из примера 2. На Фиг. 6D представлен график  $T1_{pre}$  для исследования из примера 2. На Фиг. 6Е представлен график внеклеточного объема (extracellular volume — ECV) для исследования из примера 2. На Фиг. 6F представлен график сердечного выброса (cardiac output — CO) для исследования из примера 2. На Фиг. 6G представлен график  $PV_{aorta}$  для исследования из примера 2. На Фиг. 6H представлен график массы левого желудочка (left ventricular — LV) для исследования из примера 2. На Фиг. 6I представлен график фракции выброса (EF) для исследования из примера 2.

[232] На Фиг. 7 представлена схема исследования из примера 3.

[233] На Фиг. 8 представлен график среднего геометрического NT-proBNP до 24-й недели в примере 3.

[234] На Фиг. 9 представлен график среднего геометрического cTnI в субпопуляции с повышенным уровнем cTnI до 24-й недели в примере 3.

[235] На Фиг. 10 представлена гистограмма процентного изменения уровня cTnI от исходного уровня на 16-й неделе в субпопуляции с повышенным уровнем cTnI в примере 3.

[236] На Фиг. 11А представлена гистограмма процентного изменения уровня hs-cTnI у участников в примере 3. На Фиг. 11В представлена гистограмма процентного изменения уровня hs-cTnI у участников в примере 3.

[237] На Фиг. 12 показаны графики, демонстрирующие связь между изменением уровня NT-proBNP от исходного уровня на 4-й неделе по сравнению с уровнем cTnI.

[238] На Фиг. 13 представлена гистограмма поисковой составной функциональной конечной точки из примера 3.

[239] На Фиг. 14 представлена гистограмма, демонстрирующая корреляцию между уровнем NT-proBNP и  $rVO_2$  в различных исследованиях и различных группах лечения.

[240] На Фиг. 15 представлена схема исследования из примера 6.

[241] На Фиг. 16 представлена схема исследования из примера 7.

[242] На Фиг. 17 представлена лесовидная диаграмма эффекта лечения на градиент LVOT после нагрузки по подгруппам исследования из примера 7.

[243] На Фиг. 18 представлена лесовидная диаграмма эффекта лечения на основную составную конечную точку по подгруппам исследования из примера 7.

[244] На Фиг. 19 представлена схема исследования из примера 1, демонстрирующая переход к открытому исследованию продления терапии.

[245] На Фиг. 20 представлена схема исследования из примера 1, демонстрирующая протокол дозирования для исследования.

[246] На Фиг. 21А представлен график зависимости SRX от концентрации для мавакамтена (MYK-461) и MYK-581. На Фиг. 261 представлен график зависимости скорости DRX-АТФазы от концентрации. На Фиг. 21С представлен график зависимости скорости SRX-АТФазы от концентрации.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

### **[247] Определения**

[248] Несмотря на то что в данном документе были показаны и описаны различные варианты осуществления и аспекты настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления и аспекты 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.

[249] 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.

[250] Следующие документы полностью включены 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., Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation, *European Journal of Heart Failure* (2016) 18, 588-598
- 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. В: Adam et al., eds., *GeneReviews®*, Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

[251] 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*, 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 1994); Sambrook et al., *MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL*, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, 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 предоставлены для облегчения понимания определенных терминов, часто используемых в данном документе, и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

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

[253] 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.

[254] 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.

[255] В контексте данного документа термины «лечение», или «лечить», или «смягчать», или «облегчать», или «снижать» 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 облегчение симптомов основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтическая польза достигается за счет устранения или облегчения одного или большего количества физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у субъекта наблюдается улучшение, несмотря на то что субъект все еще может страдать от основного заболевания. Лечение включает в себя замедление развития клинических симптомов заболевания путем введения композиции; подавление заболевания, то есть 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, некоторые способы, описанные в данном

документе, лечат гипертрофическую кардиомиопатию (HCM) путем уменьшения или снижения частоты случаев возникновения или прогрессирования HCM; или лечат HCM, уменьшая симптомы HCM. Симптомы или результаты анализов, указывающие на HCM, известны или могут быть определены специалистом в данной области техники и могут включать в себя, 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 (LVOT) и повышенный градиент LVOT после нагрузки.

[256] «Пациент», или «субъект», или «субъект, нуждающийся в этом» относится к живому организму, страдающему или предрасположенному к заболеванию или состоянию, которое можно лечить с использованием способов, представленных в данном документе. Термин не обязательно указывает, что у субъекта было диагностировано определенное заболевание, но обычно относится к индивидууму под наблюдением врача. Неограничивающие примеры включают в себя людей, других млекопитающих, крупный рогатый скот, 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.

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

[258] Термин «фармацевтически приемлемый» или «физиологически приемлемый» относится к соединениям, солям, композициям, дозированным формам и другим материалам, которые можно использовать при приготовлении фармацевтической композиции, подходящей для фармацевтического применения у животного или человека.

[259] Термин «эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для достижения заявленной цели (например, достижения эффекта, для которого его вводят, лечения заболевания, снижения активности фермента, уменьшения одного или большего количества симптомов заболевания или состояния, снижения репликации вируса в клетке). Примером «эффективного количества» является количество, достаточное для обеспечения лечения или снижения симптома или симптомов заболевания, которое также может

называться «терапевтически эффективным количеством». 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-кратный, 1,5-кратный, 2-кратный, 5-кратный или больший эффект по сравнению с контролем.

[260] «Повышенный уровень тропонина» или «повышенный тропониновый уровень» относится к концентрации сложного белка сердечного тропонина (сTn) в образце крови, которая превышает 99<sup>й</sup> перцентиль эталонной концентрации у здорового населения. Верхний предел нормы (ULN) обычно наиболее точно определяется индивидуальным подходом к анализу или обнаружению. Сердечные тропонины образуют тримерный комплекс (T:I:C), связанный с тонким филаментом. В соответствии с данным изобретением сердечный тропониновый комплекс или его вариации белковых компонентов, составляющих комплекс, который измеряют в образце крови, является предпочтительным посредством обнаружения сердечного тропонина I (сTnI) или сердечного тропонина T (сTnT). В одном варианте осуществления образец крови представляет собой образец плазмы или сыворотки. В другом варианте осуществления повышенный уровень тропонина выявляют с помощью иммунологического анализа.

[261] 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 (Limit of Quantification — 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  $\leq 10\%$  КВ. В другом варианте осуществления иммунологический анализ имеет предел обнаружения (limit of detection — LOD)  $\leq 0,010$  нг/мл с точностью 10% коэффициента вариации (КВ). В другом варианте осуществления повышенный уровень тропонина превышает верхнюю границу нормы (ULN), где ULN составляет 0,014 нг/мл для сTnT или 47 пг/мл для сTnI. В другом варианте осуществления нижний предел количественного определения (lower limit of quantification — LLOQ) для сTnT составляет 0,003 нг/мл, а LLOQ для сTnI составляет 2,5 пг/мл. В одном варианте осуществления «высокая чувствительность» анализа на 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.

[262] Мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide — BNP) представляет собой натрийуретический гормон, первоначально идентифицируемый в головном мозге, но высвобождаемый главным образом из сердца, в частности, из желудочков. Расщепление прогормона proBNP из 108 аминокислот дает биологически активный BNP из 32 аминокислот, а также биологически инертный N-концевой pro-BNP из 76 аминокислот (NT-proBNP). Каждый из биологически активного BNP, proBNP и NT-proBNP можно измерить в крови. BNP высвобождается в ответ на растяжение миоцитов, вызванное расширением объема желудочков или перегрузкой давлением.

[263] Термины «повышенный уровень proBNP», «повышенный уровень NT-proBNP», «повышенный уровень pro-BNP» и «повышенный уровень NT-ProBNP» являются взаимозаменяемыми 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.

[264] 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 (ULN) для любого конкретного анализа указана в спецификации продукта. В некоторых вариантах осуществления такая ULN составляет 125 пг/мл. ULN может варьироваться в зависимости от характеристик пациента, таких как раса, индекс массы тела (BMI), возраст и пол. Например, у афроамериканцев ULN может быть ниже 125 пг/мл. Исследования демонстрируют, что может существовать обратная зависимость между BMI и уровнями NT-proBNP. ULN 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.

[265] Термин «повышенный уровень BNP» или «повышенный BNP» относится к концентрации мозгового натрийуретического пептида в образце крови, превышающей норму. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень BNP превышает

верхнюю границу нормы, установленную данным анализом. Верхний предел нормы (ULN) обычно наиболее точно определяется индивидуальным подходом к анализу или обнаружению. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень BNP составляет  $>100$  пг/мл.

[266]  $E/e'$  относится к соотношению между скоростью раннего митрального притока и ранней диастолической скоростью митрального кольца ( $E/e'$ ).  $E/e'$  представляет собой эхокардиограмму (ЭХО), приблизительную оценку повышенного давления наполнения левого желудочка.  $E/e'$  можно измерить и рассчитать как медиальное или септальное соотношение  $E/e'$ , латеральное соотношение  $E/e'$  или как среднее соотношение  $E/e'$ . В некоторых вариантах осуществления  $E/e'$  представляет собой значение  $E/e'_{\text{средн.}}$ . Повышенное  $E/e'$  относится к значению соотношения, которое превышает верхнюю границу 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  $E/e'_{\text{септальн.}} > 15$ . В другом варианте осуществления повышенное  $E/e'$  представляет собой  $E/e'_{\text{латеральн.}} > 13$  или в другом варианте осуществления —  $> 12$ .

[267] Термин «желаемое клиническое состояние» относится к лучшему клиническому состоянию, измеренному с помощью любого одного или комбинации показателей, выбранных из группы, состоящей из: нормальной LVEF (52–74%), нормальной LVOT (градиент покоя, градиент Вальсальвы или градиент после нагрузки  $<30$  мм рт. ст.), нормальной толщины межжелудочковой перегородки (IVS) (6–10 мм), нормальной толщины задней стенки LV (6–10 мм), нормальной массы или индекса массы левого желудочка, нормальной величины LAVI (16–34 мл/м<sup>2</sup>), нормального латерального  $E/e'$  ( $<8$ ), нормального уровня NT-proBNP ( $<125$  пг/мл); нормальной общей оценки симптомов по KCCQ и нормальных уровней сTnI (ниже повышенных уровней тропонина).

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

[269] Термин «субъект с риском развития HCM или LVH» представляет собой 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 HCM или LVH, симптом HCM или LVH, или клиническое подозрение на раннюю

гипертрофию LV или HCM. В одном варианте осуществления у пациента существует риск развития nHCM.

[270] «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, связанную с HCM или LVH, либо (б) семейной предрасположенности, при которой в семейном анамнезе субъекта имеется развитие 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 имеется 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.

[271] «Уменьшение вероятности того, что субъекту будет проведена терапия по уменьшению перегородки (SRT)» или т.п. относится к клинически значимому снижению вероятности того, что субъект подвергнется 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, составляет 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 варианте осуществления снижение вероятности того, что субъекту будет проведена SRT, относится к (1) уменьшению желания пациента пройти SRT и/или (2) результирующему изменению соответствия рекомендациям для проведения SRT таким образом, что пациент больше не соответствует критериям для проведения SRT.

[272] «Уменьшить краткосрочную вероятность 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, составляет 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 субъекту будет проведена SRT, сохраняется в течение периода времени от 16 недель до 32 недель.

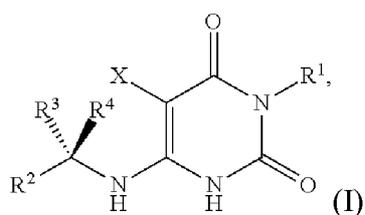
[273] В контексте настоящего документа термин «уменьшенная доза  $\beta$ -блокатора» относится к меньшему количеству  $\beta$ -блокатора, вводимому индивидууму за один этап введения, при соответствующем уменьшении частоты дозирования или без него. Например, если индивид ранее получал 10 мг  $\beta$ -блокатора один раз в сутки, некоторые примеры уменьшенной дозы  $\beta$ -блокатора будут составлять 1, 3, 5, 7 или 9 мг один раз в сутки; некоторые другие примеры уменьшенной дозы  $\beta$ -блокатора будут составлять 1, 3, 5, 7 или 9 мг один раз через день.

[274] В контексте настоящего документа фраза «менее частая доза  $\beta$ -блокатора» относится к менее частому введению  $\beta$ -блокатора индивидууму при соответствующем уменьшении количества  $\beta$ -блокатора, вводимого за один этап введения, или без него. Например, если индивид ранее получал 10 мг  $\beta$ -блокатора один раз в сутки, некоторые примеры менее частой дозы  $\beta$ -блокатора будут составлять 10 мг один раз через день или 10 мг один раз в неделю; некоторые другие примеры менее частой дозы  $\beta$ -блокатора будут составлять 5 мг один раз через день или 5 мг один раз в неделю.

[275] В контексте настоящего документа фраза «получающий терапию  $\beta$ -блокатором» относится к индивидууму, который получал один или большее количество  $\beta$ -блокаторов перед началом лечения модулятором миозина или ингибитором миозина (например, мавакамтеном). Индивидуум, получающий терапию  $\beta$ -блокатором, может продолжать эту же терапию  $\beta$ -блокатором после начала лечения модулятором миозина или ингибитором миозина. Индивидуум может в качестве альтернативы продолжать терапию  $\beta$ -блокатором, но она будет изменена (например, уменьшена доза или снижена частота дозирования) после начала лечения модулятором миозина или ингибитором миозина. Также в качестве еще одной альтернативы, индивидуум может прекратить терапию  $\beta$ -блокатором после начала лечения модулятором миозина или ингибитором миозина.

### **Ингибиторы миозина**

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



или его фармацевтически приемлемую соль, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил или фенил, где  $R^1$  необязательно замещен одним или двумя атомами галогена;

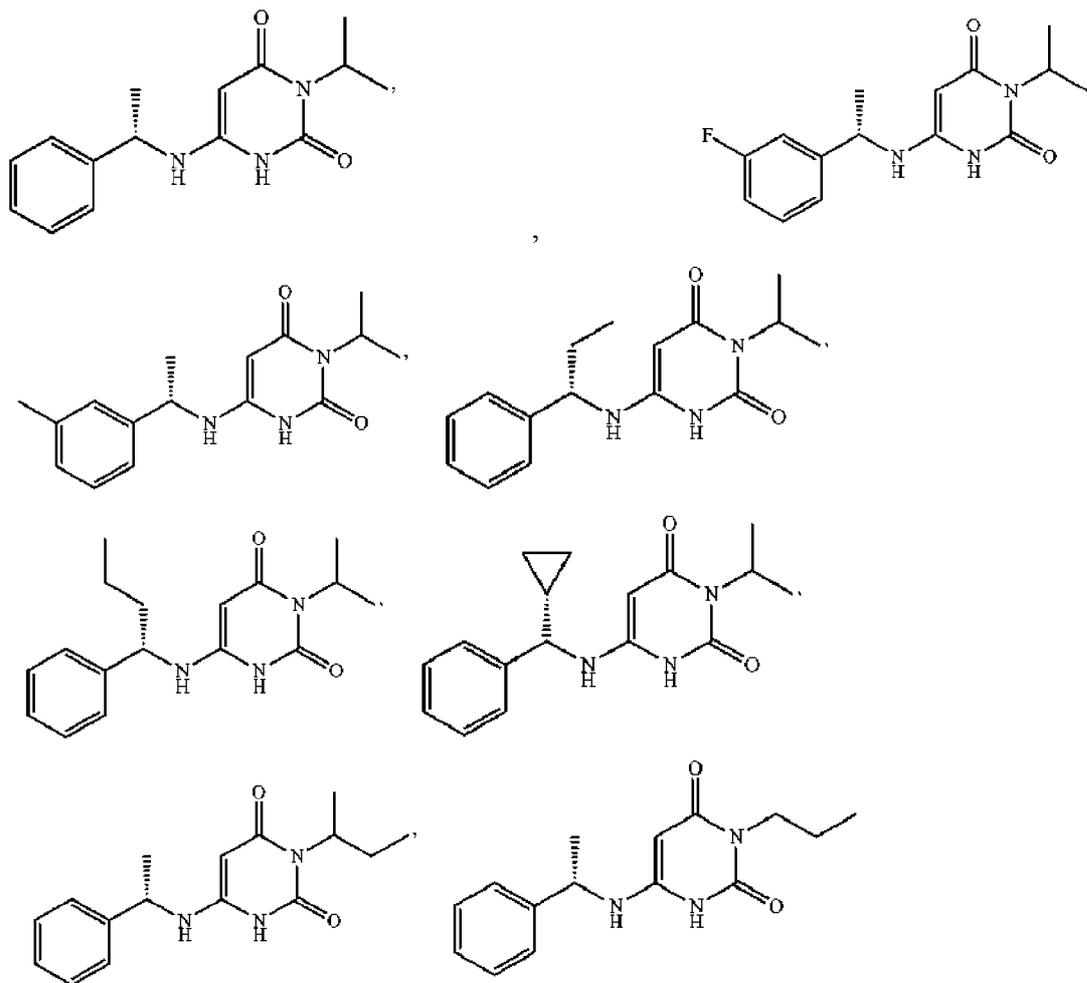
$R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя галогенами;

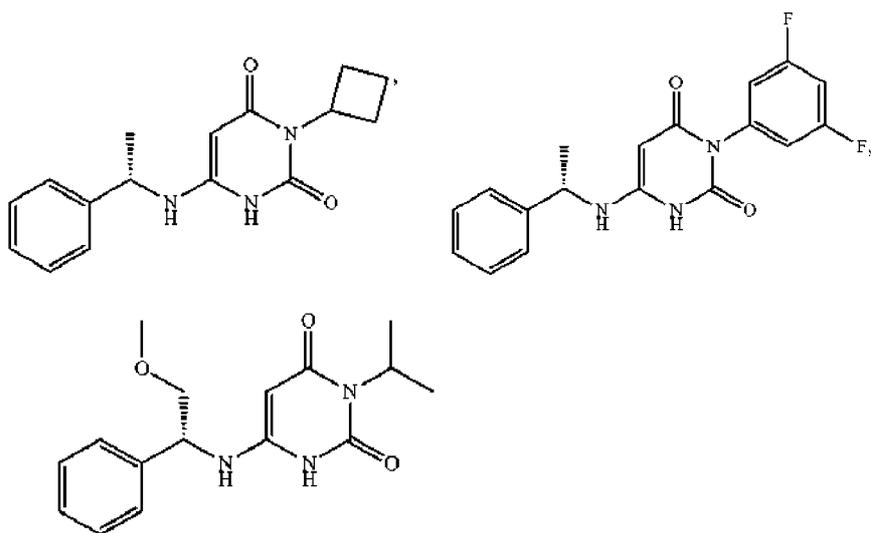
$R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкил или  $C_{3-8}$  циклоалкил, где каждый  $R^3$  необязательно замещен галогеном, гидроксиллом или  $C_{1-2}$  алкокси;

$R^4$  представляет собой H; и

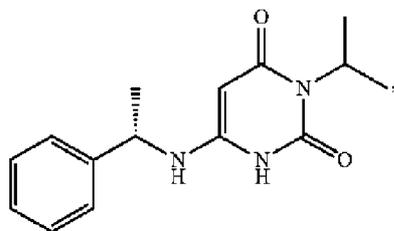
X представляет собой H.

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





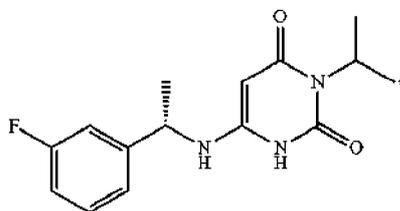
[278] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина формулы (I) представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль, имеющий следующую структуру:



мавакамтен.

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

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

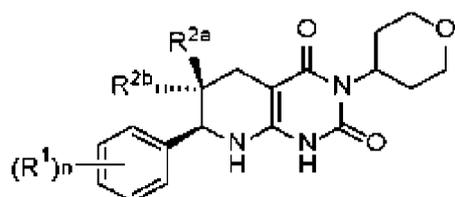


МУК-581.

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

[282] Ингибиторы миозина формулы (I), в том числе соединения группы (I), мавакактен или МУК-581, или их фармацевтически приемлемая соль, могут быть получены в соответствии со способами получения, описанными в патенте США № 9181200, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

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

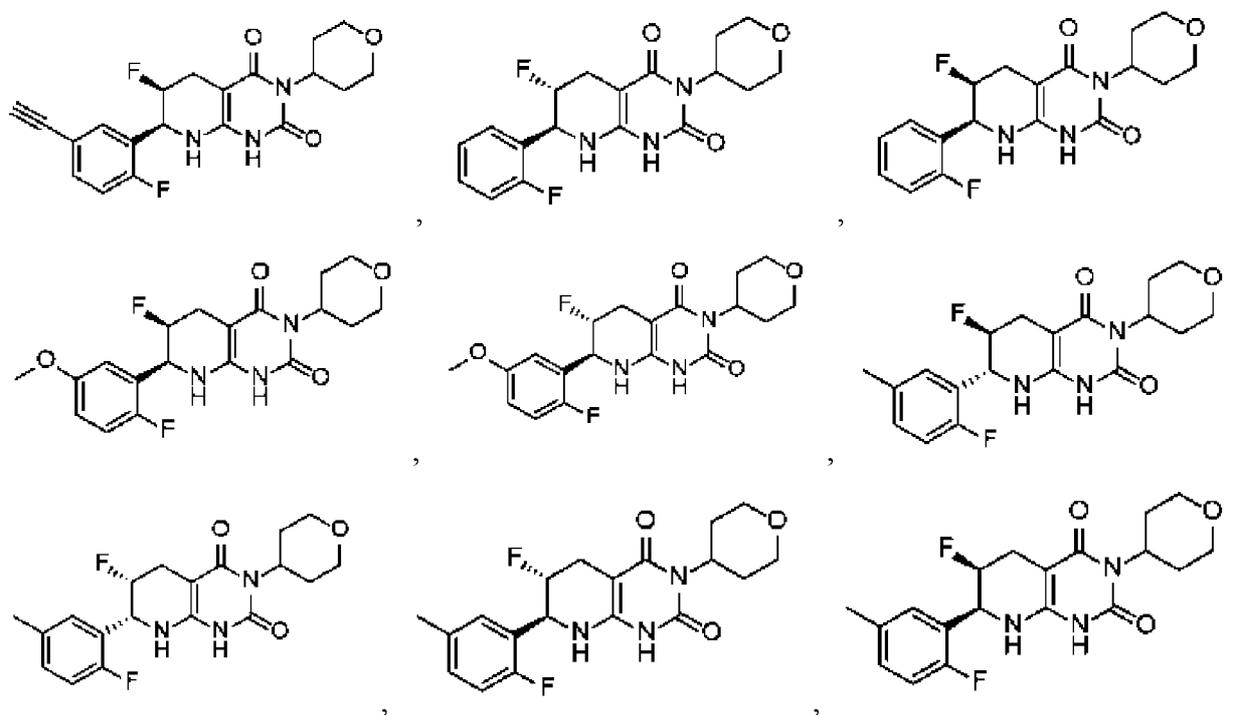


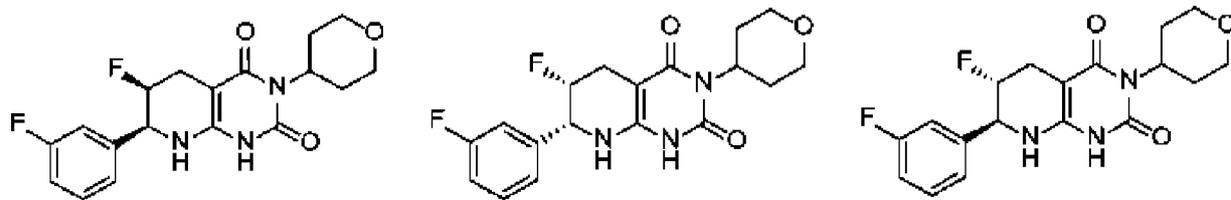
(II),

или его фармацевтически приемлемую соль, где

$R^1$  представляет собой фтор, хлор,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкокси 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, а другой из  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляет собой H.

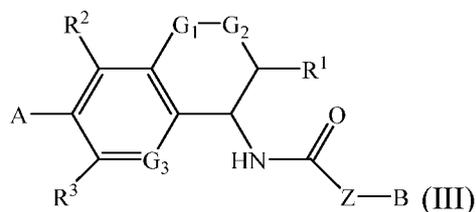
[284] В некоторых вариантах осуществления ингибитор миозина формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль выбирают из группы (II), состоящей из:





[285] 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., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

[286] 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  $R^8$  каждый независимо представляет собой 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,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $-O-$ ,  $-N(R^9)-$ ,  $-R^XO-$ ,  $-OR^Y$  или  $-R^ZS-$ ;

$R^9$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил или циклоалкил;

A выбран из группы, состоящей из замещенного  $C_2$  алкинила, незамещенного  $C_2$  алкинила, замещенного фенила, незамещенного фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего по меньшей мере один кольцевой атом N, причем 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным или замещенным одним или большим количеством  $R^{10}$  заместителей:

каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой замещенный или незамещенный  $C_1$ - $C_6$  алкил, замещенный или незамещенный  $C_2$ - $C_6$  алкенил, замещенный или незамещенный  $C_2$ - $C_6$  алкинил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный

гетероциклоалкил или  $-C(O)OR^a$ ;

В выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила, причем C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил из В является незамещенным или замещенным одним или большим количеством заместителей R<sup>11</sup>;

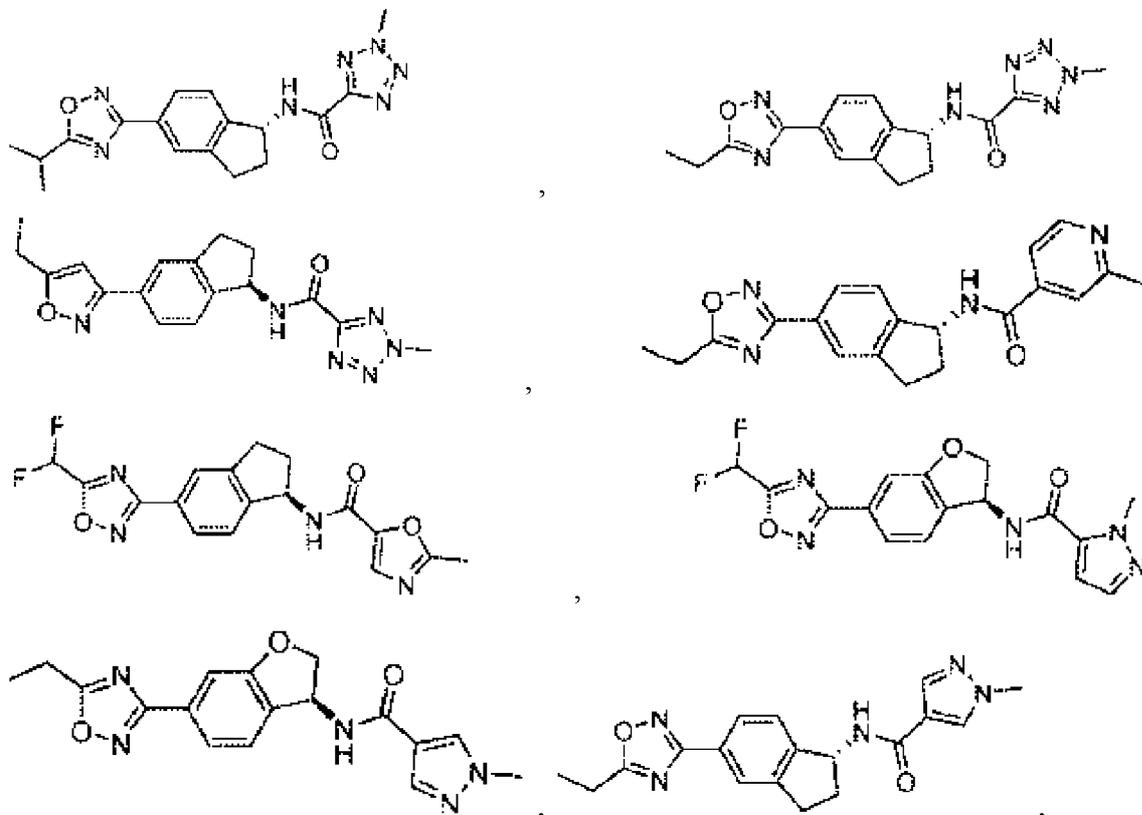
каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного арила, незамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, замещенного одним или большим количеством заместителей R<sup>12</sup>, замещенного или незамещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, замещенного или незамещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, галогена,  $-OR^b$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^d$ , оксо и  $-NR^eR^f$ ;

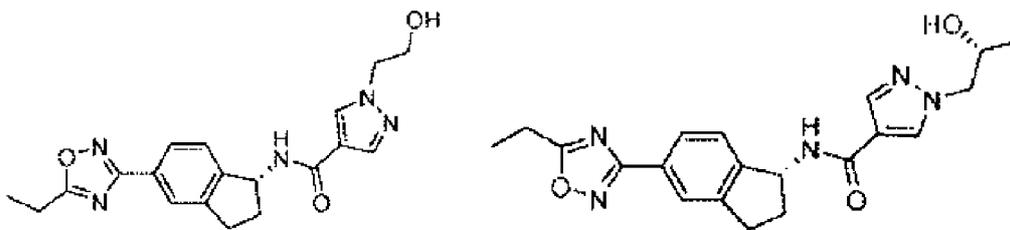
каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OR^b$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-C(O)OR^h$  и  $-C(O)NR^iR^j$ ;

каждый R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup> и R<sup>j</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил; и

R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> каждый представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

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





[288] 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 заявке № WO 2019/144041, опубликованной 25 июля 2019 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

[289] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы миозина включают в себя соединения, описанные в публикациях заявок на патенты PCT, опубликованных как WO2020/005887, WO2020/005888, WO2020/047447, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

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

[291] В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (II), (III), и/или соединение групп (I), (II), (III), и/или мавакамтен, и/или МҮК-581 вводят в виде стандартной дозы.

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

[293] В некоторых вариантах осуществления мавакамтен и/или МҮК-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.

[294] В некоторых вариантах осуществления мавакамтен и/или МҮК-581 вводят ежедневно в начальной терапевтической дозе 2,5 мг в сутки и необязательно увеличивают до 5 мг в сутки при наличии определенных условий.

[295] В некоторых вариантах осуществления мавакамтен и/или МҮК-581 вводят на постоянной основе 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.

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

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

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

[299] 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 в себя дозы низкой интенсивности по сравнению с дозами, применяемыми для первичного лечения.

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

[301] 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.

[302] 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 LVOT после нагрузки или в состоянии покоя до уровня менее 30 мм рт. ст. (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 LVOT после нагрузки (стресса) можно измерить любыми способами, известными в данной области техники.

[303] 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).

[304] 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 сердцебиения
- Класс II: незначительное ограничение физической активности. Комфорт в покое, однако обычная физическая активность вызывает чрезмерную одышку, усталость или сердцебиение.
- Класс III: значительное ограничение физической активности. Комфорт в покое, однако меньшая, чем обычно, физическая активность вызывает чрезмерную одышку, усталость или сердцебиение.
- Класс IV: выполнение любой физической активности вызывает дискомфорт. Симптомы могут присутствовать в покое. При любых физических нагрузках дискомфорт усиливается.

[305] 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 уменьшается 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 уменьшается с класса III до класса II. В некоторых вариантах осуществления функциональная классификация NYHA уменьшается с класса III до класса I. В некоторых вариантах осуществления функциональная классификация NYHA уменьшается с класса II до класса I.

[306] 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 класса по функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) у субъектов.

[307] 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  $VO_2$ .

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

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

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

[311] В некоторых вариантах осуществления способ лечения субъекта модулятором миозина (например, мавакамтеном), как описано в настоящем документе, приводит к улучшению одной или большего количества клинических конечных точек, например, одной или большего количества функциональных конечных точек или одной или большего количества конечных точек исхода. В некоторых вариантах осуществления улучшенная клиническая конечная точка представляет собой симптом, выбранный из группы, состоящей из одышки (например, как измерено по изменению индекса одышки), утомляемости (например, как измерено по изменению пикового значения  $VO_2$  или класса по NYHA), учащенного сердцебиения (например, как измерено по изменению фибрилляции предсердий), дискомфорта в груди, отека, преждевременной смерти или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления улучшенная клиническая конечная точка представляет собой функциональную конечную точку, выбранную из группы, состоящей из пикового значения  $VO_2$ ,  $VE/VCO_2$ , наклона  $VE/VCO_2$ , теста шестиминутной ходьбы, баллов по подшкале KCCQ, балла по шкале оценки боли в груди Канадского сердечно-сосудистого общества, балла по Сизтловскому опроснику для больных стенокардией или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления улучшенная клиническая конечная точка представляет собой конечную точку исхода, выбранную из группы, состоящей из снижения смертности, снижения частоты госпитализаций или повторных госпитализаций, снижения частоты количества значительных неблагоприятных сосудистых событий (major adverse cardiovascular events —

MAVE), снижения количества эпизодов фибрилляции предсердий, снижения количества эмболических осложнений 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.

[312] 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 балла Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (КССQ).

[313] 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.

[314] КССQ представляет собой опросник для самостоятельного заполнения, содержащий 23 пункта, который был разработан для независимой оценки того, как субъект воспринимает состояние своего здоровья и как сердечная недостаточность повлияла на качество его жизни (КЖ) за 2-недельный период оценки. В КССQ общий суммарный балл можно получить на основе оценок физических функций, симптома (частоты и степени тяжести), социальной функции и качества жизни. Баллы преобразуют в диапазон значений 0–100, где более высокие баллы соответствуют лучшему состоянию здоровья.

[315] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (II) или группы (II) находится в суточной дозе, которая в достаточной степени снижает градиент LVOT менее 30 мм рт. ст. Схема со сниженной дозой или низкая доза может быть в 2–5 раз ниже, чем суточная доза.

[316] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) или группы (III) находится в суточной дозе, которая в достаточной степени снижает градиент LVOT менее 30 мм рт. ст. Схема со сниженной дозой может быть в 2–5 раз ниже, чем суточная доза.

[317] Некоторые из симптомов и признаков, имеющиеся у субъектов с HCM, включают в себя, 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 и шумы в сердце.

[318] Индивидуумов с HCM можно дополнительно разделить на основе наличия или отсутствия обструкции выводного тракта левого желудочка (LVOT). Наличие обструкции LVOT, т.е. обструктивной HCM (oHCM), связано с более тяжелыми симптомами и более высоким риском сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Для этой подгруппы субъектов существуют ограниченные данные, демонстрирующие пользу от медикаментозного лечения (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, дигопирамид), и субъекты с устойчивыми симптомами могут быть направлены на инвазивную терапию по уменьшению перегородки.

[319] Индивидуумы без обструкции выводного тракта в состоянии покоя или после провокации, т.е. с необструктивной HCM (nHCM), составляют примерно одну треть пациентов с HCM, находящихся на лечении. Субъекты без обструкции LVOT обычно жалуются на одышку и/или стенокардию и их состояние может прогрессировать до выраженной сердечной недостаточности. В основе патофизиологии nHCM у субъектов лежит гиперконтрактивный, ригидный желудочек, ведущий к нарушению диастолической функции и повышенному давлению наполнения.

[320] Необструктивная HCM (nHCM) часто клинически характеризуется градиентом давления менее 30 мм рт. ст. по ходу LVOT у индивидуума в состоянии покоя, во время или сразу после пробы Вальсальвы или после нагрузки.

[321] В некоторых вариантах осуществления у индивидуума с nHCM градиент давления LVOT составляет менее 25 мм рт. ст. или менее 20 мм рт. ст.

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

[323] На сегодняшний день для субъектов с симптоматической nHCM не существует одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) медикаментозных методов лечения, а также не существует других способов оперативного вмешательства, кроме пересадки сердца. Следовательно, существует потребность в новых методах лечения пациентов с nHCM.

[324] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему от nHCM.

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

[326] В некоторых вариантах осуществления исходную дозу титруют до более высокой дозы. Например, исходную дозу могут 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 дозы путем титрования.

[327] В некоторых вариантах осуществления исходную дозу, вводимую субъекту, страдающему от nHCM, повышают путем титрования до более высокой дозы на основе измерения уровня NT-proBNP или BNP либо изменения уровня NT-proBNP или BNP у субъекта.

[328] В некоторых вариантах осуществления исходную дозу повышают путем титрования до более высокой дозы, если уровень NT-proBNP не снизился на по меньшей мере 20–60% (например, на по меньшей мере 30–50% или по меньшей мере 40%) в ходе лечения первой дозой в течение начального периода лечения.

[329] В некоторых вариантах осуществления исходную дозу повышают путем титрования до более высокой дозы, если уровень NT-proBNP не снизился на по меньшей мере 20–60% (например, на по меньшей мере 30–50% или по меньшей мере 40%) в ходе лечения первой дозой в течение начального периода лечения, и NT-proBNP составляет более 125–400 пг/мл, например, более 300 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления уровень NT-proBNP или BNP измеряют через 6–10 недель (например, около 8 недель) после введения исходной дозы.

[330] В некоторых вариантах осуществления, если уровень NT-proBNP снизился на 40% или более, лечение продолжают с исходной дозой 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).

[331] В некоторых вариантах осуществления более высокую дозу или дальнейшую исходную дозу вводят субъекту, страдающему от nHCM, в течение второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления дозу второго периода лечения повышают путем титрования до более высокой дозы на основе измерения уровня NT-proBNP или BNP либо изменения уровня NT-proBNP или BNP у субъекта. В некоторых вариантах осуществления дозу второго периода лечения повышают путем титрования до более высокой дозы, если уровень NT-proBNP не снизился на по меньшей мере 20–60%

(например, на по меньшей мере 30–50% или по меньшей мере 40%) в ходе лечения в течение начального и второго периодов лечения, и NT-proBNP составляет более 125–400 пг/мл, например, более 300 пг/мл.

[332] 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 в течение начального и второго периодов лечения, и определяется класс 3 по NYHA.

[333] В некоторых вариантах осуществления способ введения мавакамтена или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему от nHSM, может включать уменьшение исходной дозы путем титрования, если LVEF снизится в ходе лечения, например, если LVEF будет составлять менее 80–90% (например, менее 85%) от исходного уровня или LVEF будет составлять менее 55%. В некоторых вариантах осуществления способ может включать уменьшение исходной дозы путем титрования, если уровень NT-proBNP или BNP повысится в ходе лечения, например, если повышение составит более 20–40% (например, более 30%).

[334] 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 активного расслабления, так и нарушения камерной жесткости (диабетическая HFpEF). Диастолическую дисфункцию могут диагностировать с помощью одного или большего количества методов и измерений, включая: инвазивные процедуры, такие как процедуры с использованием катетера, E/e', размер левого предсердия и уровень BNP или NT-proBNP.

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

[336] LVH, характеризующуюся толщиной стенки, могут диагностировать с помощью одного или большего количества методов и измерений, включая: эхокардиограмму, МРТ сердца, неинвазивные методы визуализации (например, доплерография тканей) и E/e'.

[337] Субъекты, нуждающиеся в лечении диастолической дисфункции, включают в себя субъектов из популяции пациентов, характеризующейся nHSM, LVH или HFpEF. Субъекты, нуждающиеся в лечении диастолической дисфункции, включают в себя субъектов, у которых наблюдается ригидность левого желудочка, измеряемая с помощью

эхокардиографии, или ригидность левого желудочка, измеряемая с помощью кардиального магнитного резонанса.

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

[339] В некоторых вариантах осуществления субъект с HFpEF имеет фракцию выброса  $\geq 50\%$  и признаки нарушенной диастолической функции. Нарушенная диастолическая функция включает в себя нарушение расслабления, наполнения, диастолическую растяжимость или ригидность левого желудочка. Эти признаки можно оценить с помощью эхокардиографии. В некоторых вариантах осуществления считается, что субъекты имеют нарушение диастолической функции, когда присутствует по меньшей мере одна из следующих характеристик: септальная  $e' < 7$  см/сек; латеральная  $e' < 10$  см/сек, среднее соотношение  $E/e' > 14$ ; индекс объема LA  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>; пиковая скорость TR  $> 2,8$  м/сек. В некоторых вариантах осуществления считается, что субъекты имеют нарушение диастолической функции, когда присутствуют по меньшей мере три из перечисленных выше характеристик.

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

[341] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в этом, проявляется ригидность левого желудочка, измеряемая с помощью эхокардиографии. Считается, что субъект имеет ригидность левого желудочка, измеряемую с помощью эхокардиографии, когда присутствует по меньшей мере одна из следующих характеристик: митральное соотношение  $E/A > 0,8$ ; септальная  $e' < 7$  см/сек; латеральная  $e' < 10$  см/сек, среднее  $E/e' \geq 14$ ; индекс объема LA  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>; 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.

[342] 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 настоящий документ для всех целей.

[343] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в этом, проявляется ригидность левого желудочка, измеряемая с помощью кардиального магнитного резонанса. Кардиальный магнитный резонанс используют 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.

[344] В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, страдает от диастолической дисфункции, гипертрофии левого желудочка, обструкции выводного тракта левого желудочка, увеличения толщины стенки левого желудочка (или индекса массы), увеличения толщины стенки межжелудочковой перегородки (IVS), плохой или пониженной эластичности сердца, плохого или пониженного диастолического расслабления левого желудочка, аномально высокого давления левого предсердия, пониженного соотношения  $E/e'$ , снижения толерантности к физическим нагрузкам или работоспособности, пониженного пикового потребления кислорода ( $VO_2$ ), повышенного диастолического давления левого желудочка или любой их комбинации.

[345] 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 сердечного тропонина I. В другом варианте осуществления субъект с HCM, нуждающийся в этом, имеет предрасположенность к развитию HCM.

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

[347] В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу корректируют в соответствии с требованиями отдельного субъекта. Например, общую суточную дозу могут корректировать через 4–16 недель (например, через 4, 5, 6, 7, 8, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 недель или любое количество дней в промежутке) после 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.

[348] 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.

[349] В некоторых вариантах осуществления требования отдельного субъекта, используемые для корректировки общей суточной дозы, представляют собой фракцию выброса левого желудочка в покое и пиковый градиент выводного тракта левого желудочка (LVOT) в покое. В качестве неограничивающего примера, в некоторых вариантах осуществления общая суточная доза мавакамтена составляет 5 мг, и указанную дозу увеличивают, когда фракция выброса левого желудочка (LVEF) в покое у субъекта составляет  $\geq 55\%$ , а пиковый градиент выводного тракта левого желудочка (LVOT) в покое составляет  $\geq 30$  мм рт.ст.

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

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

[352] 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 (LVEF) у субъекта.

[353] В некоторых вариантах осуществления способ, предложенный в настоящем документе, также включает измерение фракции выброса левого желудочка (LVEF) 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 LVEF (исходный уровень).

[354] В некоторых вариантах осуществления способ, предложенный в настоящем документе, также включает измерение LVEF у субъекта иногда (например, 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 имитации соединения формул (I), (II), (III), и/или соединения групп (I), (II), (III), и/или

мавакаптена, и/или МУК-581, тем самым обеспечивая второе значение LVEF, и вычисление процентного изменения второго значения LVEF по сравнению с первым значением LVEF. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу корректируют в соответствии с процентным изменением LVEF. В оптимальном варианте LVEF поддерживается в пределах нормы.

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

[356] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), (II) или (III), и/или соединения группы (I), (II) или (III), и/или мавакаптена, и/или МУК-581 можно корректировать в соответствии с уровнем сердечного тропонина I у субъекта. Уровень сердечного тропонина I может быть измерен любым из способов, известных специалисту в данной области техники, или в соответствии с описанием процедуры в клинически валидированном анализе, таком как анализ Abbott ARCHITECT Stat Troponin-I 2K41 или анализ Siemens' Advia Centur<sup>®</sup> High Sensitivity Troponin I (ТНИ). Уровень сердечного тропонина T может быть измерен любым из способов, известных специалисту в данной области техники, или в соответствии с описанием процедур в анализе Roche's Elecsys Troponin T hs. Уровни BNP могут быть измерены любым из способов, известных специалисту в данной области техники, или в соответствии с описанием процедур для системы иммуноанализа ADVIA Centaur ХРТ/ХР/СР.

[357] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), (II) или (III), и/или соединения группы (I), (II) или (III), и/или мавакаптена, и/или МУК-581 можно корректировать в соответствии с уровнем NT-proBNP или BNP у субъекта. Уровень NT-proBNP у субъекта может быть измерен любым из способов, известных специалисту в данной области техники, или в соответствии с описанием процедур в иммуноанализе Roche's Elecsys proBNP II.

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

тропонина I. В другом варианте осуществления субъект дополнительно имеет предрасположенность к развитию НСМ.

[359] 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.

[360] В некоторых вариантах осуществления 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 через по меньшей мере 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 соединения.

[361] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество можно корректировать на основе «минимальных» измерений. «Минимальные» измерения (концентрации или любое фармакодинамическое измерение) относятся к измерениям, выполненным непосредственно перед введением 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 индивидуум «достигает и поддерживает» определенную концентрацию соединения в плазме крови, минимальное измерение у индивидуума не опускается ниже эталонного минимального уровня или не поднимается выше эталонного максимального уровня.

#### **Фармацевтическая композиция**

[362] Фармацевтические композиции для введения соединения формул (I), (II), (III), и/или соединения групп (I), (II), (III), и/или мавакамтена, и/или МУК-581 или их фармацевтически приемлемой соли могут быть удобно представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть приготовлены любым из способов, известных в области фармации и доставки лекарственных средств. Все способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, содержащим один или большее количество 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 фармацевтической композиции активный ингредиент, как правило, добавляют в количестве, достаточном для получения желаемого эффекта на сократимость миокарда (т.е. для уменьшения часто избыточной систолической

сократимости при НСМ) и для улучшения расслабления левого желудочка в диастоле. Такая улучшенная релаксация может облегчить симптомы гипертрофической кардиомиопатии и диастолической дисфункции другой этиологии. Она также может облегчить эффекты диастолической дисфункции, вызывающей нарушение коронарного кровотока, путем улучшения последнего как дополнительного средства при стенокардии и ишемической болезни сердца. Она также может обеспечивать преимущества при неблагоприятном ремоделировании левого желудочка при НСМ и других причинах гипертрофии левого желудочка вследствие хронического объема или перегрузки давлением, обусловленных, например, клапанным пороком сердца или системной гипертензией.

[363] Фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (II), (III), и/или соединение групп (I), (II), (III), и/или мавакамтен, и/или МҮК-581 или их фармацевтически приемлемую соль, могут находиться в форме, подходящей 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, перорального 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, для получения 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. Указанные вспомогательные вещества могут представлять 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 альгиновую кислоту; связующие агенты, например, РVP, целлюлозу, ПЭГ, крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия или могут быть покрыты (энтеросолюбильным или иным покрытием) известными методами, чтобы замедлить распад и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. 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.

[364] Составы для перорального применения могут также 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 водной 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 ПЭГ и т.п.

[365] В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (II), (III), и/или соединение групп (I), (II), (III), и/или мавакамтен, и/или МУК-581 можно применять в виде фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтически приемлемой соли включают в себя 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**

[366] Настоящее изобретение включает в себя 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 единичной дозе составляет от около 2 до 5 мг, от около 5 до 10 мг, около 2,5 мг или 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**

[367] 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 (standard of care — SOC) для лечения заболевания сердца у пациента или другой терапией, пригодной для лечения соответствующего заболевания или нарушения. Дополнительный терапевтический агент можно вводить способом и в количестве, обычно применяемом для указанного агента, или в уменьшенном количестве, и его можно вводить одновременно, последовательно или параллельно с ингибитором миозина.

[368] В определенных вариантах осуществления ингибитор миозина вводят с другим терапевтическим агентом, таким как бета-блокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (angiotensin converting enzyme — ACE), антагонист рецептора ангиотензина (например, блокатор рецептора ангиотензина II), ингибитор ангиотензинового рецептора/неприлизина (angiotensin receptor neprilysin inhibitor — ARNI) (например, сакубитрил/валсартан), антагонист минералокортикоидных рецепторов (например, ингибитор альдостерона, такой как калийсберегающий диуретик, такой как эплеренон, спиронолактон или канренон), препарат для снижения уровня холестерина (например, статин), ингибитор нейтральной эндопептидазы (neutral endopeptidase inhibitor — NEPi), положительный инотропный агент (например, дигоксин, пимобендан, 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, ингибитор пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin kexin-type 9 — PCSK9), сосудорасширяющий агент (например, блокатор кальциевых каналов, ингибитор фосфодиэстеразы, антагонист эндотелиновых рецепторов, ингибитор ренина или модулятор миозина гладких мышц), диуретик (например, фуросемид), варфарин, ингибитор RAAS, антиаритмический препарат, антикоагулянт, антитромботический агент, антиагрегант или любую их комбинацию.

[369] Пригодные ARB могут включать в себя, например, A-81988, A-81282, VIBR-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, ХН-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731 и золазартан.

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

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

[372] В одном варианте осуществления антиаритмическое лекарственное средство представляет собой дизопирамид.

[373] 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**

### **Сокращения:**

НЯ	нежелательное явление
НЯОИ	нежелательное явление, представляющее особый интерес
ЩФ	щелочная фосфатаза
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АSА	спиртовая септальная абляция
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВР	кровяное давление
СРЕТ	кардиопульмональный нагрузочный тест
СV	сердечно-сосудистый
ДПЛ	поражение печени лекарственными препаратами
ЕС	комитет по этике; относится к IRB или IEC или эквивалентной
ЭКГ	электрокардиограмма
eCRF	электронная индивидуальная регистрационная карта

EDC	электронный сбор данных
EOS	конец исследования
ET	раннее прекращение
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов
FSH	фолликулостимулирующий гормон
GCP	надлежащая клиническая практика
HCM	гипертрофическая кардиомиопатия
ЧСС	частота сердечных сокращений
IUD	внутриматочное устройство
IUS	внутриматочная система
IXRS	интерактивная система ответов
KCCQ	Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией
LV	левый желудочек
LVEF	фракция выброса левого желудочка
LVOT	выводной тракт левого желудочка
MAD	многократно возрастающая доза
MedDRA	медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности
NT-proBNP	N-концевой натрийуретический пептид рго b-типа
NYHA	Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
oHCM	обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия
ФД	фармакодинамический (фармакодинамика)
ФК	фармакокинетический (фармакокинетика)
PM	слабый метаболизатор
1 р/д	один раз в день
QoL	качество жизни
QTc	скорректированный интервал QT
QTcF	корректированный по Fridericia интервал QT
SAD	однократно возрастающая доза
СНЯ	серьезное нежелательное явление
CO	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 во время лечения
TTE	трансторакальная эхокардиография
ULN	верхний предел нормы

**Пример 1. Наблюдения, полученные на неделе 48, в ходе исследования мавакамтена PIONEER-OLE**

[374] В клиническом исследовании фазы 2 (PIONEER-HCM) с участием субъектов с обструктивной HCM мавакамтен уменьшал или устранял обструкцию выводящего тракта левого желудочка, что приводило к улучшению самочувствия субъектов (как измерено с помощью классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации и Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией), а также к улучшению функции сердца (на основе пикового значения  $VO_2$ , измеренного с помощью кардиопульмонального нагрузочного теста). Heitner, SB, et al., (April 2019 online) *Ann. Intern. Med.* 170(11):741-748

[375] Далее описано следующее: (1) дизайн исследования PIONEER OLE, которое представляет собой открытое многоцентровое исследование фазы 2 с участием взрослых людей с симптоматической оHCM, которые ранее завершили участие в исследовании PIONEER-HCM, и (2) наблюдения, полученные на неделе 48, по отношению к субъектам, получающим лечение мавакамтеном в исследовании PIONEER-OLE, которое продолжается в настоящее время.

**Цели исследования PIONEER-OLE:**

- (a) Основная цель: оценить долгосрочную безопасность и переносимость мавакамтена у лиц с симптоматической обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (оHCM).
- (b) Второстепенные цели: оценить у лиц с симптоматической оHCM долгосрочные эффекты мавакамтена на обструкцию выводящего тракта левого желудочка (LVOT), на функциональные возможности и симптомы оHCM.
- (c) Фармакокинетическая цель: провести популяционные фармакокинетические анализы у лиц с симптоматической оHCM, получающих мавакамтен.

**Дизайн и план исследования:**

[376] Исследование было разработано, как продемонстрировано на Фиг. 19 и 20. Все субъекты начинали лечение с дозы 5 мг 1 р/д.

[377] Для обеспечения максимальной безопасности начальная доза для всех субъектов будет составлять 5 мг. Субъекты осуществят визит в исследовательский центр на неделе 4 ( $\pm 4$  дня) для забора ФК-образцов для измерения уровней лекарственного средства и для прохождения эхокардиографии для определения градиента LVOT (в покое, после проведения пробы Вальсальвы и после физической нагрузки) и фракции выброса левого желудочка (LVEF). Субъекты осуществят 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 ФК-моделирования (т. е. 5, 10 или 15 мг мавакамтена 1 р/д).

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

[379] 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 LVEF, фармакокинетика или клиническая оценка исследователя при обсуждении с медицинским наблюдателем. Субъектам разрешается продолжать фоновую терапию бета-блокаторами или блокаторами кальциевых каналов.

[380] На неделе 48 и на неделе 72 будет проведена стресс-эхокардиограмма для оценки градиента LVOT после нагрузки и для определения необходимости дальнейшей коррекции дозы.

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

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

- (a) LVEF  $< 55\%$ , и/или
- (b) градиент LVOT  $< 30$  мм рт. ст. после нагрузки, и/или
- (c) «минимальная» концентрация мавакамтена в плазме составляет  $> 350$  нг/мл, и/или
- (d) увеличение дозы не является оправданным согласно клиническому суждению исследователя.

[382] Правило снижения дозы. Дозу могут снизить или прекратить ее прием в случае преувеличенного фармакологического эффекта в любой момент в ходе исследования на основе клинической оценки исследователя.

[383] Временное прекращение приема. Если результаты, представленные центральными лабораториями после любого из визитов в исследовательский центр, демонстрируют, что концентрация мавакамтена в плазме составляет  $\geq 1000$  нг/мл, или LVEF  $< 45\%$  (центральное считывание), или скорректированный по Fridericia интервал QT (QTcF) соответствует описанным ниже критериям, субъекта уведомит исследовательский центр/исследователь относительно дальнейших инструкций:

- (a) если комплекс QRS узкий ( $< 120$  мс), то критерием для временного прекращения является меньшее из следующих значений: увеличение по сравнению с исходным уровнем на  $15\%$  QTcF ИЛИ QTcF  $\geq 520$  мс,

(b) если комплекс QRS широкий ( $\geq 120$  мс), то критерием для временного прекращения является меньшее из следующих значений: увеличение по сравнению с исходным уровнем на 15% QTcF ИЛИ QTcF  $\geq 550$  мс,

(c) если субъект принимает дозу 5 мг, 10 мг или 15 мг, прием исследуемого препарата будет временно прекращен, а субъект вернется в исследовательский центр для прохождения незапланированного визита (с проведением электрокардиограммы (ЭКГ) и ТТЕ) через 2–4 недели.

Если на незапланированном визите LVEF  $\geq 55\%$ , а QTcF  $< 500$  мс, прием исследуемого препарата будет возобновлен в более низкой дозе, как показано ниже (предыдущая доза → доза при возобновлении):

(a) 5 мг → возобновить 5 мг,

(b) 10 мг → 5 мг,

(c) 15 мг → 10 мг.

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

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

[386] После недели 6 дополнительные визиты в исследовании будут осуществляться на неделе 8 ( $\pm 7$  дней), неделе 12 ( $\pm 7$  дней) и затем каждые 12 недель ( $\pm 7$  дней). С субъектами также будут связываться по телефону между визитами в клинику, на неделе 18 и каждые 12 недель после этого. Визит в конце исследования (EOS) произойдет через 12 недель ( $\pm 7$  дней) после последнего введения исследуемого препарата. Визиты (включая скрининговый визит, который служит в качестве исходного уровня) будут включать в себя измерение показателей жизненно важных функций, целевые физикальные обследования, ЭКГ, лабораторные тесты для оценки безопасности, измерение уровня N-концевого натрийуретического пептида рго b-типа (NT-proBNP), оценку нежелательных явлений (НЯ), определение функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), балла Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ) и применение сопутствующих лекарственных 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, помимо прочего, оценку градиента LVOT 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 LVOT после нагрузки) также будет выполняться на исходном уровне, на неделях 4, 48, 72, 156/ET и 168/EOS.

[387] Субъекты будут наблюдаться до завершения процедур EOS. Информация о всех НЯ, включая серьезные нежелательные явления (СНЯ), 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.

[388] 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 снизили дозу, будут проходить визит последующего наблюдения 4–8 недель ( $\pm 7$  дней) спустя (чтобы повторить оценки на неделе 8, включая ТТЕ). На основе результатов и клинических симптомов, наблюдаемых в ходе визитов последующего наблюдения, будут приняты дальнейшие решения о дозе. 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:**

[389] Продолжительность исследования составляет 172 недели (до 4 недель скрининга, 156 недель лечения и 12 недель последующего наблюдения после лечения). В протокол исследования могут быть внесены поправки, разрешающие продление более чем на 3 года.

#### **Конечные точки исследования:**

[390] Конечные точки исследования включают в себя безопасность, переносимость и отдельные показатели эффективности с применением индивидуализированного дозирования. Ключевые измерения включают в себя градиент LVOT, LVEF, NT-proBNP.

Конечные точки безопасности включают в себя следующие:

1. Частота и тяжесть НЯ и СНЯ, возникших в связи с лечением,
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, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт»),
8. Частота обмороков,
9. Частота приступов,
10. Частота инсульта,
11. Частота LVEF  $\leq 45\%$  по данным эхокардиографии,
12. Интервалы QT и QTcF в динамике.

Эффективность и фармакодинамика включают в себя следующие показатели:

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

Фармакокинетические конечные точки включают в себя следующие:

Концентрация мавакамтена в плазме в динамике и популяционная ФК.

#### Исходные характеристики субъектов

<b>Характеристика</b>	<b>PIONEER-HCM n = 13</b>	<b>PIONEER-OLE N = 13</b>
Возраст, количество лет, среднее значение (СО)	56,5 (13,2)	57,8 (13,3)
Мужчины, n (%)	9 (69,2)	
Функциональный класс по 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		
LVEF в покое, %, среднее (СО)	73,0 (5,6)	72,0 (4,9)

Градиент LVOT, мм рт. ст., среднее (CO)		
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 (CO)	1601 (2702)	1836 (2886)

### Результаты исследования PIONEER-OLE:

**Результат 1. Результаты, наблюдаемые на неделе 48 в исследовании PIONEER-OLE: безопасность и эффективность сохранялись в течение одного года в открытом исследовании продления терапии с участием 12 субъектов с симптоматической обструктивной HCM.**

[391] 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 факты данных включали в себя постоянную безопасность и переносимость, а также устойчивые клинические преимущества, включая уменьшение градиента выводного тракта левого желудочка (LVOT), улучшение функционального класса по NYHA и улучшение нескольких биомаркеров в сторону нормы. 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).

[392] Данные для двенадцати субъектов через 48 недель в этом исследовании демонстрируют постоянную безопасность, сниженный профиль градиента LVOT и нормальную LVEF. Мавакамтен хорошо переносился в течение периода лечения продолжительностью один год. Нежелательных явлений (НЯ) со стороны сердца, 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 временными.

[393] Максимальная продолжительность терапии мавакамтенем составила 1,5 года. Изменений дозы из-за НЯ не осуществляли. У 3 субъектов наблюдали 4 СНЯ; это были не сердечно-сосудистые СНЯ и они не были связаны с исследуемым препаратом. Было одно сердечно-сосудистое НЯ (NSVT), не связанное с исследуемым препаратом. Из 64 НЯ большинство были легкими или умеренными и временными. 8 НЯ 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 НЯ и 1 серьезное НЯ, 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 ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) и обструкцией желчевыводящих путей; впоследствии у него была диагностирована холангиокарцинома Клацкина; субъект прекратил прием исследуемого препарата и досрочно прекратил участие в исследовании.

[394] Градиент LVOT, показатель обструкции левого желудочка, стабильно 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 с помощью пробы Вальсальвы. На неделе 48 градиент LVOT 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 он 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 субъектов, кроме двух. На Фиг. 1A–1C средний градиент LVOT в покое составлял 67,3 мм рт. ст. (стандартное отклонение [CO], 42,8) на исходном уровне и 14,0 мм рт. ст. (CO 9,7) на неделе 48 (среднее изменение  $-52,7$  мм рт. ст.,  $P=0,0005$ ). Аналогичные улучшения наблюдались для градиента LVOT с пробой Вальсальвы (среднее изменение  $-66,0$  мм рт. ст.,  $P=0,001$ ) и градиента LVOT после нагрузки (среднее изменение  $-85,1$  мм рт. ст.,  $P=0,001$ ) на неделе 48. Пять пациентов достигли градиента LVOT после нагрузки  $< 30$  мм рт. ст. Среднее изменение LVEF относительно исходного уровня составило  $-1,8\%$  ( $P=0,3013$ ) на неделе 48 (1D). LVEF 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 (LVEF) оставалась выше нормы (50%) у всех 12 пациентов во все моменты времени оценки. См. Фиг. 1D.

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

[395] На исходном уровне субъекты, включенные в исследование PIONEER-OLE, имели симптомы класса II или III по классификации NYHA. Класс по NYHA оценивали на неделе 24 и неделе 48 и были продемонстрированы улучшения: девять из двенадцати субъектов достигли бессимптомного статуса (класс I). См. Фиг. 2A.

Сообщалось также о положительных результатах согласно Канзасскому опроснику для пациентов с кардиомиопатией (КССQ), предназначенному для измерения восприятия субъектами состояния своего здоровья с сердечной недостаточностью и его влияния на повседневную деятельность. В исследовании PIONEER-OLE средние баллы по КССQ 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 балла по КССQ определяется как большее или равное 6. См. Фиг. 2В.

На Фиг. 2В баллы варьируются от 0 до 100. Более высокие баллы отражают лучшее состояние здоровья.

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

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

- Уровень NT-proBNP, признанного маркера стресса сердечной стенки, циркулирующего в крови, значительно 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, прогрессирования заболевания до терминальной стадии и инсульта по сравнению с субъектами с уровнями  $\geq 310$  пг/мл.
- $E/e'$ , эхокардиографический показатель давления наполнения левого желудочка, снизился со среднего показателя на исходном уровне 12,8 до 9,1.
- Индекс объема левого предсердия снизился до нормального уровня со среднего значения на исходном уровне 41 мл/м<sup>2</sup> до среднего значения 32 мл/м<sup>2</sup>. Объемы левого предсердия являются мерой давления наполнения левого желудочка, а повышенные объемы потенциально ассоциируются с 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 среднее значение толщины

межжелудочковой перегородки составляло 17 мм на исходном уровне и постепенно снизилось до 15 мм после 48 недель лечения мавакамтенем. Исследования с участием субъектов с HCM после вмешательств по уменьшению перегородки показали, что уменьшение толщины межжелудочковой перегородки у субъектов с HCM связано с улучшением градиента LVOT, функциональных возможностей и симптомов. Было обнаружено, что риск внезапной сердечной смерти у пациентов с HCM прогрессивно возрастает по мере увеличения толщины стенки более 15 мм.

[397] Впервые представленные ниже данные показывают, что толщина межжелудочковой перегородки уменьшалась у людей на неделе 12, 24, 36 и 48 благодаря лечению ингибитором миозина без изменений толщины задней стенки. Измерения биомаркеров, среднее значение (CO), напряжение сердечной стенки, диастолу и структурные изменения см. в таблице 1.1, таблице 1.2 и на Фиг. 3А и 3В.

[398] Наблюдалось значительное снижение уровня NT-proBNP в сыворотке. Медианный уровень NT-proBNP в сыворотке составил 136,5 пг/мл на неделе 48, что привело к изменению от исходного уровня на  $-472$  пг/мл ( $P=0,0005$ ). Аналогичное снижение медианных уровней NT-proBNP наблюдалось на неделе 60 (изменение по сравнению с исходным уровнем  $-481$  пг/мл,  $P=0,0005$ ). В отношении поисковых оценок мавакамтен улучшал показатели маркеров, связанных с наполнением желудочков. Наблюдалось значительное 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 значительное снижение индекса объема LA (среднее изменение от исходного уровня  $-9,8$  мл/м<sup>2</sup>,  $P=0,0269$ ). Систолическое переднее движение митрального клапана было отмечено у 12 из 13 пациентов на исходном уровне 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 от 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 ± СО	>12	6,4±1,3	8,4±2,3	7,9±2,2	8,7±2,8	8,0±1,6 (n=11)	1,6±1,1*
E/e' латеральн	<13	12,8 (±2,9)	9,8 (±2,5)	10,2 (±2,7)	8,5 (±2,3)	9,1 (±2,0) †	-3,4 (3,0)**
Индекс объема LA (мл/м2) Среднее ±СО	16–34	40,9 (±16,4)	31,8 (±8,4)	30,8 (±8,0)	30,4 (±8,7)	31,5 (±6,9)	-9,8 (±13,5)*
IVS (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

Мавакактен ассоциировался с уменьшением толщины межжелудочковой перегородки в течение 48 недель (среднее изменение от исходного уровня  $-1,2$  мм,  $P=0,1294$ ) без каких-либо заметных изменений толщины задней стенки. На неделе 48 также наблюдалось значительное снижение индекса массы LV (среднее изменение от исходного уровня  $-16,3$  г/м<sup>2</sup>,  $P=0,021$ ) и уменьшение максимальной толщины стенки LV (среднее изменение от исходного уровня  $-1,4$  мм,  $P=0,0259$ ).

Таблица 1.2

Параметр	Исходный	Неделя 12 N=13	Неделя 24	Неделя	Неделя 48
	уровень N=13		N=13	36 n=12	n=12
<b>Толщина межжелудочковой перегородки, мм</b>					
<b>Среднее±СО</b>	16,6±2,9	15,9±2,7	15,8±2,7	15,4±2,7	15,5±2,0
<b>Изменение по сравнению с</b>	–	-0,7±0,7	-0,7±1,1	-1,2±1,7	-1,2±2,3

исходным уровнем, среднее±СО					
<i>P</i> значение	–	0,0007	0,0215	0,0425	0,1294
<b>Толщина задней стенки LV, мм</b>					
<b>Среднее±СО</b>	11,7±2,2	11,9±2,2	11,8±2,0	11,7±1,7	11,1±1,9
<b>Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее±СО</b>	–	0,2±0,8	0,2±0,9	0,0±1,5	–0,5±1,9
<i>P</i> значение	–	0,3757	0,8394	0,8501	0,4697
<b>Индекс массы LV, г/м<sup>2</sup></b>					
<b>Среднее±СО</b>	103,0±25,8	101,1±26,1	99,4±25,1	95,8±22,3	86,0±18,7
<b>Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее±СО</b>	–	–1,9±8,0	–3,6±15,6	–6,4±17,5	–16,3±20,3
<i>P</i> значение	–	0,4548	0,2163	0,3013	0,0210
<b>Максимальная толщина стенки LV, мм</b>					
<b>Среднее±СО</b>	20,9±2,1	20,1±2,5	19,1±2,4	19,0±2,2	19,4±2,7
<b>Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее±СО</b>	–	–0,8±2,0	–1,8±1,8	–1,8±1,9	–1,4±2,2
<i>P</i> значение	–	0,0596	0,0034	0,0054	0,0259

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

[399] **Введение.** Гипертрофическая кардиомиопатия (HCM) представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся ремоделированием сердца, нарушением релаксации и непереносимостью физической нагрузки. Прямое ослабление 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 МУК-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 МУК-581 на генетической модели необструктивной HCM на крупных животных.

[400] **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 МУК-581 (n=10; п/о). Мини-свиней лечили в течение по меньшей мере 12 недель и оценивали, как продемонстрировано на схеме 1 ниже. Животные, получавшие лечение, получали постепенно увеличивающиеся дозы МУК-581 (5, 7,5 и 10 мг/сутки, перорально), чтобы учесть увеличение веса от  $6,4 \pm 0,3$  до  $28,3 \pm 1,1$  кг ( $P < 0,05$ ), как продемонстрировано на схеме 1 ниже. Через ~ 14 недель лечения все свиньи проходили *in vivo* cMR для оценки функции и геометрии LV, а также компонентов миокарда с помощью позднего усиления гадолинием (Late Gadolinium Enhancement — LGE) и методов картирования T1, включая оценки внеклеточного объема (ECV). Кроме того, подгруппа животных (МУК: n=6, CTRL: n=5) также подвергалась итоговым инвазивным оценкам гемодинамики, включая сердечный выброс (CO, с помощью термодилуции), независимую от нагрузки систолическую/диастолическую функцию (с помощью отношения давления к объему LV) и  $\beta$ -адренергический ( $\beta$ -AR) сердечный резерв (с помощью добутамина в дозе 5 мкг/кг/мин в/в). См. Фиг. 4.

[401] Модель мини-свиней можно получить с помощью способа, описанного в презентации, озаглавленной “A Minipig Genetic Model of Hypertrophic Cardiomyopathy Uncovers the Pathophysiological Mechanisms of Disease Evolution”, by E. Green *et al.*, at University of Iowa, Carver College of Medicine.

#### **Результаты:**

[402] У мутантных свиней R403Q лечение с помощью МУК-581 снизило ( $P < 0,05$ ) как EF ( $59 \pm 2$  против  $65 \pm 2\%$ ), так и массу LV ( $51 \pm 4$  против  $66 \pm 5$  г), сохранив при этом CO. У пролеченных свиней были меньшие объемы левого предсердия ( $16 \pm 1$  против  $29 \pm 4$  мл,  $P < 0,05$ ) с более низкими показателями времени T1 и ECV ( $27 \pm 1$  против  $32 \pm 2\%$ ,  $P < 0,05$ ),

что свидетельствует об улучшении структуры LV/комплаентности. Действительно, группа МҮК имела более низкое ( $P < 0,05$ ) конечно-диастолическое давление LV ( $9 \pm 1$  против  $23 \pm 4$  мм рт. ст.) и ригидность ( $1,3 \pm 0,2$  против  $3,5 \pm 0,3$  мм рт. ст./мл) с более быстрыми временными константами релаксации ( $45 \pm 3$  против  $71 \pm 5$  мс,  $P < 0,05$ ). Лечение также восстанавливало рекрутирование ударного объема  $\beta$ -AR ( $+15 \pm 4$  против  $-14 \pm 6\%$ ,  $P < 0,05$ ).

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

a. Длительный прием МҮК-581 сохранял конечно-диастолическое давление (EDP)/ригидность ( $E_{cd}$ )

- Улучшение complaentности и ранняя релаксация ( $\tau_w$ ;  $dP/dt$ ).

b. Длительный прием МҮК-581 восстанавливал  $\beta$ -AR сердечный резерв (провокация добутамином):

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

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

#### [405] **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 (об. LA), ослабляя интенсивность увеличения средней диастолической толщины стенки левого желудочка (WTd) и увеличения массы LV (масс. LV)

c. Длительный прием МҮК-581 сохранял структуру LV (сниженные T1 и ECV)

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

См. Фиг. 6A–I.

[406] Длительное прямое ослабление миозина с помощью заменителя мавакаптена МҮК-581 предотвращало ремоделирование сердца, характерное для заболевания в генетической модели HCM, и снижало смертность. Длительное лечение улучшало диастолическую функцию и сердечный резерв, одновременно уменьшая размер левого предсердия — известный прогностический показатель при HCM. Эти наблюдения свидетельствуют о

потенциальных благоприятных эффектах помимо устранения обструкции у субъектов с HCM, а также о том, что раннее и длительное введение мавакамтена подавляет развитие гипертрофии желудочка, беспорядка кардиомиоцитов, ослабляет гипертрофированную экспрессию генов.

[407] 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 МУК-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 пониманию авторами 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.

[408] Сравнительные исследования МУК-581 и мавакамтена продемонстрировали, что эти два соединения действуют одинаково с точки зрения ингибирования АТФазы и создания суперрелаксационных состояний (super relaxed states — SRX). В частности, исследования МУК-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. Фиг. 21А–С. Из-за этих сходств ожидается, что мавакамтен будет обладать аналогичными преимуществами в измерениях, связанных с HCM в этом примере 2.

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

[409] Это исследование фазы 2, разработанное для оценки безопасности и переносимости ряда воздействий в течение 16 недель лечения у субъектов с симптоматической необструктивной HCM. Требовалось, чтобы у всех субъектов была диагностирована необструктивная HCM с толщиной стенки левого желудочка  $\geq 15$  мм или  $\geq 13$  мм с наличием в семейном анамнезе HCM, с LVEF  $\geq 55\%$ , с классом II или III по классификации NYHA и уровнями NT-проBNP выше 300 пг/мл в покое. 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) Основная цель. Оценить безопасность и переносимость 16-недельного курса мавакамтена у индивидов с симптоматической пНСМ.
- (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 эффект 16-недельного курса мавакамтена на циркулирующие уровни N-концевого натрийуретического пептида рго b-типа (NT-proBNP),
  - 5. Оценить влияние 16-недельного курса мавакамтена на уровень ежедневной активности, измеряемый с помощью акселерометра,
  - 6. Оценить обратимость эффектов мавакамтена после прекращения 16-недельного курса лечения в течение приблизительно 8 недель.
- (c) Фармакокинетическая цель. Охарактеризовать фармакокинетический (ФК) профиль мавакамтена.

#### **Способы:**

[410] В этом двойном слепом исследовании приняли участие 59 индивидуумов с пНСМ (градиент выводного тракта левого желудочка  $<30$  мм рт. ст.; в покое или в состоянии провокации), с классом II или III по NYHA и LVEF  $\geq 55\%$ . Субъектов рандомизировали в соотношении 1:1:1 в одну из двух целевых концентраций препарата в плазме (группа 1:  $\sim 200$  нг/мл и группа 2:  $\sim 500$  нг/мл) или плацебо на 16 недель с последующим 8-недельным вымыванием. Исходная доза мавакамтена составляла 5 мг в сутки с одноэтапным титрованием дозы на неделе 6 в зависимости от концентрации препарата в плазме. Предварительно определенные критерии, включая LVEF (LVEF  $\leq 45\%$ ), определяли прекращение приема исследуемого препарата при наличии показаний. Кардиопульмональный нагрузочный тест проводили на исходном уровне и на неделе 16 для оценки влияния на переносимость физической нагрузки.

#### **Дизайн и план исследования:**

[411] Это исследование предназначено для оценки безопасности, переносимости, предварительной эффективности, ФД и ФК 2-х целевых концентраций препарата мавакамтен по сравнению с плацебо у субъектов с симптоматической nHSM. Схема исследования приведена на Фиг. 7.

[412] Приблизительно 60 субъектов с симптоматической nHSM были рандомизированы и получали 16-недельный курс доз мавакамтена, титрованных для достижения 1 из 2 целевых концентраций (группа 1: ~200 нг/мл; группа 2: ~500 нг/мл) или плацебо один раз в сутки (1 р/д). Коррекция дозы будет основываться на параметрах фармакокинетики. Оценки включают в себя оценку безопасности, стандартный кардиопульмональный нагрузочный тест (СРЕТ) с измерением пикового потребления кислорода, эхокардиографию для оценки фракции выброса левого желудочка (LVEF) и параметров диастолической функции, оценку симптомов, качества жизни, ежедневного количества шагов и уровня NT-proBNP в покое и после нагрузки. Кроме того, субъекты могут дать согласие на генотипирование гипертрофической кардиомиопатии и отбор образцов для изучения фармакогенетики.

[413] Субъектам, которые дали свое согласие и ранее получили результаты определения генотипа HSM, демонстрирующие наличие патогенной мутации, которая, как известно, связана с HSM, дальнейший анализ генотипа не проводили, если данные можно было получить из первичной документации клинической лаборатории и субъект дает согласие на передачу этой информации. Субъекты, которые не проходили тестирование, и субъекты, которые не получили результаты определения генотипа HSM, демонстрирующие наличие патогенной мутации, которая, как известно, связана с HSM, могут дать отдельное согласие на забор крови перед введением дозы в день 1 с целью проведения анализа генотипа HSM. У субъектов, давших согласие на проведение фармакогенетической оценки, образцы крови получали перед введением дозы для анализа генетических биомаркеров эффективности, безопасности, ФД или ФК параметров, как определено в будущих исследованиях, используя клинически значимые конечные точки, посредством дополнительного секвенирования ДНК или другого генетического тестирования.

[414] Уровни сердечного 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 сердечного тропонина T оценивали в образцах плазмы и сыворотки субъектов на исходном уровне и в различные моменты времени в исследовании (анализ Roche Elecsys Troponin T hs) (Ref. 08469873190), выполненный на анализаторе cobas e 801). Уровни NT-proBNP оценивали в образцах

плазмы и сыворотки, используя анализ Roche Elecsys proBNP II (Ref. 07027664190) на анализаторе cobas e 801.

[415]

**Ключевые критерии включения:**

1. Возраст на момент скрининга был не моложе 18 лет, масса тела на момент скрининга превышала 45 кг,

2. Диагноз nHCM (гипертрофированный и нерасширенный левый желудочек при отсутствии системной или другой известной причины) в соответствии с существующими рекомендациями Фонда Американского колледжа кардиологов / Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов, со следующими показателями:

- Толщина стенки левого желудочка (LV)  $\geq 15$  мм или
- Толщина стенки левого желудочка (LV)  $\geq 13$  мм с положительным семейным анамнезом HCM,

3. фракция выброса LV  $\geq 55\%$ ,

4. Пиковый градиент LVOT в покое И во время пробы Вальсальвы И после нагрузки  $< 30$  мм рт. ст.,

5. Максимальный внутрисердечный 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 в любое время или известная разрядка 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 при отсутствии антикоагулянтной терапии в течение по меньшей мере 4 недель перед скринингом и/или отсутствие достаточного контроля частоты сердечных сокращений в течение 6 месяцев,
7. Пациент в настоящее время получает дизопирамид или ранолазин,
8. Корректированный 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. Пациент получал инвазивную терапию по уменьшению перегородки (хирургическая микэтомия или чрескожная спиртовая абляция перегородки) в течение 6 месяцев до скрининга,
12. Документально подтвержденный анамнез LVOT в покое или после нагрузки или внутрисполостного 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 эпикардиальных коронарных артерий) или инфаркт миокарда за последние 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 течение 14 дней до скрининга запрещенные лекарственные средства, такие как ингибитор цитохрома P450 (CYP) 2C19 (например, омепразол), сильный ингибитор CYP 3A4 или зверобой.

#### **Исследуемое лечение:**

[416] Для оценки того, какие дозы мавакамтена приводили к улучшению диастолической функции у субъектов с nHCM, 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.

[417] 5 мг 1 р/д применяли в качестве исходной 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 в ходе визита на неделе 4. ФК-моделирование применяли для управления коррекцией заслепленной дозы в ходе визита на неделе 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, запивая 8 унциями воды.

[418] Целевая концентрация мавакамтена в плазме крови 200 нг/мл была целью у субъектов группы 1. Чтобы достичь 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; а если концентрация на неделе 4 составляла <110 нг/мл, дозу увеличивали до 10 мг 1 р/д.

[419] Целевая концентрация мавакамтена в плазме крови 500 нг/мл была целью у субъектов группы 2. Чтобы достичь 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; а если концентрация на неделе 4 составляла <175 нг/мл, дозу увеличивали до 15 мг 1 р/д.

[420] За субъектами устанавливали наблюдение на предмет нежелательных явлений (НЯ), включая высокую концентрацию в плазме крови, систолическую дисфункцию, удлинение интервала QT и снижение LVEF. Если достигался какой-либо из следующих порогов: ФК 1000 или более, QTcF 500 или LVEF 45%, субъекты прекращали прием препарата. В частности, высокую концентрацию в плазме крови определяли как концентрацию в плазме крови, превышающую или равную 1000 нг/мл; удлинение интервала QT определяли как QTcF, превышающее или равное 500 мс; а снижение LVEF определяли как LVEF, которая меньше или равна 45% (включая серьезные нежелательные явления (СНЯ) для LVEF, которая меньше или равна 30%).

[421] 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 LV анализировали вместе с другими эхокардиографическими показателями на исходном уровне, включая измерение диастолической функции. Стресс-эхокардиографию после нагрузки также выполняли после стандартного теста с физическим усилием до появления лимитирующих нагрузку симптомов, выполненного субъектами. Мгновенный пиковый градиент LVOT оценивали сразу после физической нагрузки. Также проводили кардиопульмональный нагрузочный тест (CPET). CPET 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. Оценивали потребление кислорода ( $VO_2$ ), выработку углекислого газа ( $VCO_2$ ), выдыхаемый объем (volume expired — VE),  $VE/VO_2$ , эффективность дыхания ( $VE/VCO_2$ ), дыхательный коэффициент, мощность кровотока и метаболический эквивалент задачи.

[422] 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.

#### **Конечные точки исследования:**

[423] Основной конечной точкой является частота и тяжесть нежелательных явлений, возникших во время лечения. Вторичные конечные точки включают в себя эхокардиографические измерения диастолической функции, уровни NT-проBNP, исходы, о которых сообщают субъекты, и физическую активность с помощью портативного акселерометра.

#### **Поисковые конечные точки:**

1. Изменение по сравнению с исходным уровнем к неделе 16 пикового значения  $VO_2$ ,
2. Изменение по сравнению с исходным уровнем к неделе 16 эхокардиографических показателей систолической функции (например, LVEF),
3. Изменение по сравнению с исходным уровнем к неделе 16 эхокардиографических показателей диастолической функции (пиковая скорость раннего диастолического движения перегородки и бокового митрального кольца [ $e'$ ], соотношение пиковой скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока [E] к  $e'$  [E/ $e'$ ], соотношение E к пиковой скорости позднего трансмиттального 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 HCMSQ,
8. Изменение по сравнению с исходным уровнем к неделе 16 воспринимаемой тяжести симптомов, оцениваемой по баллам опросников PGIC и PGIS.
9. Изменение по сравнению с исходным уровнем к неделе 16 уровня NT-proBNP в покое (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. Изменение класса по NYHA, баллов по KCCQ, баллов по EQ-5D, баллов по HCMSQ и баллов опросников PGIC и PGIS с недели 16 по неделю 24,
13. Изменение уровня NT-proBNP в покое с недели 16 по неделю 24.

Составная функциональная конечная точка также была изучена и описана ниже.

#### Результаты:

[424] 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. У 40 участников был определяемый уровень сTnI, и среди них 19 (32%) имели повышенный уровень сTnI ( $> 0,03$  нг/мл или  $>$  99-го перцентиля; 13 участников, принимавших мавакамтен, и 6 участников, принимавших плацебо). Для участников с обнаруживаемым уровнем сTnI среднее геометрическое уровня сTnI на исходном уровне было равно 0,03 нг/мл в группе объединенного мавакамтена и 0,05 нг/мл в группе плацебо.  $E/e'_{\text{средн}}$  на исходном уровне 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 (СО)	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)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (СО)	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-проBNP (пг/мл), среднее геометрическое 95% ДИ	889 747, 1575	763 606, 1261	821 790, 1293	914 770, 1558
cTnI (нг/мл) Среднее геометрическое 95% ДИ	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 по 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 <sub>2</sub> (мл/кг/мин), среднее (СО)	19,5 (5,2)	21,0 (6,6)	20,4 (6,0)	17,9 (5,1)

Максимальная толщина стенки LV (мм), среднее (CO)	20,9 (3,0)	20,4 (4,8)	20,6 (4,0)	18,8 (3,5)
LVEF, % (CO)	68,0 (5,2)	69,4 (5,8)	68,7 (5,5)	66,4 (7,7)
Латеральная e' (см/с), среднее (CO)	8,5 (3,8)	7,7 (2,6)	8,1 (3,2)	7,8 (3,6)
Септальная e' (см/с), среднее (CO)	5,3 (2,0)	4,5 (1,6)	4,9 (1,8)	4,4 (1,7)
E/e' средн, среднее (CO)	13,9 (5,4)	14,2 (7,7)	14,1 (6,6)	18,5 (9,9)
LVEDV (мл), среднее (CO)	59,5 (14,5)	58,5 (18,6)	58,9 (16,6)	60,5 (21,6)
Индекс объема LA (мл/м <sup>2</sup> ), среднее (CO)	40,3 (16,1)	34,5 (8,9)	37,3 (13,0)	40,8 (15,2)
Пиковый градиент (мм рт.ст.), среднее (CO)	8,1 (3,3)	9,4 (3,6)	8,8 (3,5)	7,8 (2,5)
Фоновая 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)
Отсутствует	3 (15,8)	3 (14,3)	6 (15,0)	4 (21,1)

\*99-й перцентиль, ИМТ, индекс массы тела; IQR, межквартильный размах; CO, стандартное отклонение.

[425] Основной целью исследования было продемонстрировать безопасность и переносимость у субъектов с HCM, что было достигнуто. Частота нежелательных явлений (НЯ) была выше в группах мавакамтена, чем в группе плацебо. Большинство зарегистрированных НЯ и НЯ, возникших во время лечения (TEAE), были легкой или средней степени тяжести, обратимыми или саморазрешающимися. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) 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.

[426] Общее изменение LVEF было следующим: [среднее значение %-го изменения (СО)]: 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 неделях 11–12 выявила 5 участников из 40, получающих активное лечение (12,5%; 2 участника в группе 1, 3 участника в группе 2), со снижением LVEF 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.

[427] В совокупности всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению через 16 недель наблюдалась статистически значимая разница между группами, получавшими лечение, и группами, получавшими плацебо, по поисковой конечной точке 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 уровня 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 при разнице геометрических средних -435 пг/мл и -6 пг/мл, соответственно ( $P = 0,0005$  для разницы между группами объединенного мавакамтена и плацебо). См. Фиг. 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.

[428] У субъектов с повышенным сердечным 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 конечным точкам симптомов, функции, биомаркеров сердечного стресса и диастолической податливости.

[429] 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.

[430] В дополнение к последовательному профилю безопасности в исследовании была установлена возможность определения профиля субъекта с диастолической дисфункцией, который мог бы получить 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.

[431] 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 в отношении медианного соотношения E/e' (в покое), среднего соотношения E/e' (в покое), уровня NT-проBNP в сыворотке и пикового значения VO2. 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

	Повышенный тропонина	уровень	Другие
			МУК-
	МУК-461 Плацебо		461 Плацебо
	(N = 13)(N = 6)днее		(N = 27) (N = 13) Среднее
Конечные точки	Среднее Среднее	ичие	Среднее Среднее Отличие

Пиковое значение VO2 (мл/кг/мин)*	1,475	-1,220	2,695	-0,530	1,277	-1,807
Класс по NYHA*	-0,462	-0,200	-0,262	-0,417	-0,538	0,122
Латеральное соотношение E/E', в покое*	-2,258	0,325	-2,583	-0,304	-1,650	1,346
Медиальное соотношение E/E', в покое*	-3,169	3,875	-7,044	-3,896	-3,900	0,004
Среднее соотношение E/E', в покое*	-2,754	2,075	-4,829	-2,492	-2,767	0,275
Индекс конечного диастолического объема LV (мл/м2), в покое	0,791	0,750	0,042	2,623	-0,709	3,332
Индекс массы LV (г/м2), в покое*	-6,639	-1,941	-4,698	-3,564	-7,886	4,322
Индекс объема LA (мл/м2), в покое	0,899	-0,934	1,833	1,631	-0,767	2,398
Уровень NT- proBNP в сыворотке (нг/л)*	-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 суммарный балл по KCCQ	6,410	4,514	1,896	2,210	6,705	-4,495
Клинический суммарный балл по KCCQ*	6,891	-1,875	8,766	1,195	7,159	-5,964
Среднесуточная единица акселерометрии*	136328	-214019	350347	82413	-210744	293157

[432] Кроме того, в подгруппе с повышенным сердечным тропонином I (сTnI) на исходном уровне уровень сTnI снизился у 11 из 13 (84,6%) субъектов исследования на неделе 16 по сравнению с исходным уровнем и остался неизменными у 2 из 13 (15,4%). Процент снижения в 11 из 13 случаев снижения уровня варьировался от 12,5% до 75,0%. У пролеченных индивидуумов наблюдается процентное изменение сердечного 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. Фиг. 9 и 10. Это лечение ассоциировалось со значительным дозозависимым снижением NT-проBNP и сTnI, что свидетельствует об уменьшении стресса стенки миокарда и сердечного повреждения у пациентов с nHСМ и в целом предполагает физиологическую пользу. сTnI измеряли с помощью платформы Abbott Stat Architect.

[433] В совокупности пациентов согласно назначенному лечению (intent-to-treat — ИТТ) также наблюдали 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

<b>Параметр, среднее значение (СО)</b>	<b>Группа 1 мавакаптена ~ 200 нг/мл (n = 19)</b>	<b>Группа 2 мавакаптена ~ 500 нг/мл (n = 21)</b>	<b>Объединенный мавакаптен (n=40)</b>	<b>Плацебо (n = 19)</b>
LVEF (%)	-2,30 (5,30)	-5,61 (9,65)	-4,09 (8,02)	-2,31 (4,94)
95% ДИ	-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% ДИ	-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% ДИ	-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	-
Соотношение $E/e'_{лат}$	-0,71 (2,73)	-1,13 (4,85)	-0,94 (3,97)	-1,16 (6,37)
95% ДИ	-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	-
Соотношение $E/e'_{септ}$	-1,42 (3,56)	-5,45 (10,03)	-3,65 (8,00)	-1,96 (9,11)
95% ДИ	-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	-
Соотношение $E/e'_{средн}$	-1,51 (2,44)	-3,45 (6,78)	-2,58 (5,33)	-1,56 (6,449)
95% ДИ	-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	-
LVEDV (мл)	1,15 (10,9)	6,50 (13,5)	4,04 (12,5)	-0,35 (10,4)
95% ДИ	-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 <sup>2</sup> )	0,25 (7,23)	2,40 (9,13)	1,39 (8,25)	-0,82 (8,72)
95% ДИ	-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 <sub>2</sub> (мл/кг/мин) 95% ДИ <i>P</i> значение	0,36 (3,12) -1,44, 2,16 0,87	0,12 (3,76) -1,75, 1,99 0,67	0,22 (3,44) -1,02, 1,46 0,93	0,58 (2,39) -0,60, 1,77 -
Класс по NYHA 95% ДИ <i>P</i> значение	-0,6 (0,7) -1,0, -0,2 0,42	-0,3 (0,6) -0,5, -0,3 0,51	-0,4 (0,7) -0,7, -0,2 0,95	-0,4 (0,6) -0,8, -0,1 -
NT-proBNP* (%) Среднее геометрическое <i>P</i> значение	-47,1 0,01	-57,9 0,001	-53,2 0,0005	-0,7 -
cTnI* (%) Среднее геометрическое <i>P</i> значение	-23,4 0,09	-41,0 0,003	-34,0 0,009	3,8 -
Общий суммарный балл по KCCQ 95% ДИ <i>P</i> значение	0,35 (8,71) -4,68, 5,38 0,52	6,24 (10,73) 1,22, 11,26 0,48	3,82 (10,24) 0,24, 7,39 >0,99	6,02 (17,63) -3,38, 15,42 -
Клинический суммарный балл по KCCQ 95% ДИ <i>P</i> значение	0,11 (7,67) -4,32, 4,54 0,96	5,66 (10,01) 0,97, 10,34 0,40	3,37 (9,41) 0,09, 6,66 0,47	4,34 (16,05) -4,22, 12,89 -

\*Представлено процентное изменение.

[434] Апостериорные анализы высокочувствительного cTnI (hs-cTnI) выполняли на депонированных образцах сыворотки, взятых на исходном уровне и неделе 16, с помощью системы иммуноанализа ADVIA Centaur XPT (Siemens). Результаты анализа hs-cTnI подтвердили снижение уровня cTnI при лечении мавакамтенем. См. Фиг. 11А. Результаты анализа hs-cTnI также подтвердили тенденцию к снижению уровня сердечного тропонина. См. Фиг. 11В. Анализ hs-cTnI также выполняли на депонированных образцах сыворотки, взятых на исходном уровне и неделе 16, с помощью системы иммуноанализа ADVIA Centaur XPT (Siemens).

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

[436] Изменение по сравнению с исходным уровнем ключевых показателей эффективности и фармакодинамических параметров у участников с повышенным исходным уровнем сTnI представлено в таблице 3.4.

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

в подгруппе с повышенным уровнем сTnI на исходном уровне

<b>Параметр</b>	<b>Объединенный мавакамтен (n = 13) Среднее значение (СО)</b>	<b>Плацебо (n = 6) Среднее значение (СО)</b>	<b>Отличие мавакамтена от плацебо, Среднее (95% ДИ)</b>
Пиковое значение $VO_2$ (мл/кг/мин)	1,47 (3,05)	-1,22 (1,94)	2,70 (-0,48, 5,87)
Класс по NYHA	-0,5 (0,8)	-0,2 (0,5)	-0,3 (-1,1, 0,5)
Соотношение $E/e'_{\text{лаг}}$	-2,3 (5,1)	0,3 (1,1)	-2,6 (-6,0, 0,8)
Соотношение $E/e'_{\text{септ}}$	-3,2 (8,7)	3,9 (4,9)	-7,0 (-16,9, 2,8)
Соотношение $E/e'_{\text{средн}}$	-2,8 (6,6)	2,1 (3,0)	-4,8 (-12,2, 2,5)
LVEDVi (мл/м <sup>2</sup> )	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)
сTnI (нг/мл)	-0,12 (0,23)	-0,04 (0,04)	-0,083 (-0,23, 0,063)
Общий суммарный балл по KCCQ	6,4 (11,2)	4,5 (11,3)	1,9 (-10,7, 14,5)
Клинический суммарный балл по KCCQ	6,9 (9,7)	-1,9 (9,1)	8,8 (-1,9, 19,4)

Повышенный сTnI определяется как  $> 0,03$  нг/мл ( $>99^{\text{го}}$  перцентиль).

[437] Поисковые анализы были проведены для оценки влияния 16-недельного лечения мавакамтенем на эхо-параметры диастолической функции ( $E/e'$ , скорость  $e'$ ) и составную функциональную конечную точку, которая была определена как:

1) улучшение  $pVO_2$  по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижение на 1 или большее количество классов по NYHA, или

2) улучшение  $pVO_2$  по меньшей мере на 3,0 мл/кг/мин без ухудшения класса по NYHA.

Стандартизированное значение  $pVO_2$  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  $E/e'$  или 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

<b>Параметр</b>	<b>Объединенный мавакамтен (n = 14) Среднее значение (CO)</b>	<b>Плацебо (n = 11) Среднее значение (CO)</b>	<b>Отличие мавакамтена от плацебо Среднее (95% ДИ)</b>
Пиковое значение $VO_2$ (мл/кг/мин)	1,2 (3,5)	-0,7 (1,8)	1,9 (-0,7, 4,4)
Класс по NYHA	-0,4 (0,8)	-0,4 (0,7)	0,0 (-0,6, 0,7)
Соотношение $E/e'$ <sub>лат</sub>	-2,8 (4,8)	-2,4 (8,3)	-0,4 (-6,1, 5,3)
Соотношение $E/e'$ <sub>септ</sub>	-8,7 (11,0)	-3,3 (12,0)	-5,4 (-15,5, 4,8)
Соотношение $E/e'$ <sub>средн</sub>	-6,4 (6,7)	-2,9 (8,3)	-3,6 (-10,1, 3,0)
LVEDVi (мл/м <sup>2</sup> )	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)
cTnI (нг/мл)	-0,09 (0,23)	-0,02 (0,04)	-0,07 (-0,20, 0,07)

Общий суммарный балл по КССQ	4,7 (8,6)	4,4 (8,8)	0,4 (-7,4, 8,2)
Клинический суммарный балл по КССQ	4,6 (8,7)	0,5 (8,1)	4,1 (-3,5, 11,8)

[438] Не было четких различий, наблюдаемых для доли участников, достигающих составной функциональной конечной точки в группе ИТТ – группа 1, 16%; группа 2, 29%; плацебо, 22% участников ( $p > 0,05$ ). Однако при анализе подгруппы участников с повышенным сТnI (> 99-ого перцентиля) или E/e' средн (>14) на исходном уровне (21 участник из группы мавакамтена и 12 участников из группы плацебо) («объединенная подгруппа») 33% участников, получавших лечение мавакамтеном, достигли составной функциональной конечной точки, тогда как ни один из участников, получавших лечение плацебо, ее не достиг ( $P = 0,03$ ). См. Фиг. 13 и таблицу 3.6. Таким образом, при первоначальном поисковом анализе этой подгруппы участников с более тяжелой степенью выраженности заболевания (что отображается повышенным E/e' на исходном уровне или повышенным сТnI на исходном уровне) лечение мавакамтеном ассоциировалось с улучшением показателя  $pVO_2$  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', LVEDV и КССQ. Соответственно, эта подгруппа может получить наибольшую пользу от терапии мавакамтеном.

Таблица 3.6. Составная функциональная конечная точка\* в объединенной подгруппе (т. е. с исходным повышенным уровнем сТnI 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 конечной точке, любой тип, n (%)	3 (33,3)	4 (33,3)	7 (33,3)	0
95% ДИ	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% ДИ	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% ДИ	2,8, 60,0	5,5, 57,2	8,2, 47,2	-

\*Составной функциональной конечной точкой было увеличение  $pVO_2$  на  $\geq 1,5$  мл/кг/мин и улучшение класса по NYHA на  $\geq 1$ ; или увеличение  $pVO_2$  на  $\geq 3,0$  мл/кг/мин без ухудшения класса по NYHA

Наблюдали обратную корреляцию между уровнями NT-proBNP и  $pVO_2$ , маркером клинической пользы в подгруппе пациентов Maverick (т.е. повышенный уровень тропонина и/или повышенное E/e'). См. Фиг. 14.

#### **Пример 4. Передозировка мавакамтена**

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

[440] **Способы.** Ответную реакцию кардиальной депрессии, вызванной мавакамтеном, на положительные инотропные воздействия оценивали на группе крыс линии Спрег-Дули, находящихся в сознании. У этих животных функциональный резерв оценивали путем воздействия добутамином (+DOB, 10 мкг/кг/мин в/в в течение 10 мин,  $n = 7$ ) или левосименданом (+LEVO, 0,3 мкмоль/кг в/в в течение 30;  $n = 6$ ) через 3 часа после введения однократной дозы MAVA (4 мг/кг, перорально). Сердечную функцию/геометрию регистрировали и сравнивали для трех отдельных моментов времени/дней: перед введением дозы (т.е. на исходном уровне) и через 3 часа после введения дозы как до, так и во время инотропного воздействия; чтобы учесть вызванные левосименданом изменения в условиях нагрузки, проводили дополнительное эхокардиографическое обследование после острого

преднагрузочного восстановления у крыс, получавших лечение LEVO (+LEVO/F, 0,9% NaCl в дозе 30 мл/кг/ч в/в).

[441] В ходе этих экспериментов измеряли фракционное укорочение левого желудочка (fractional shortening — FS), индекс систолической функции, а также размеры/объем LV и частоту сердечных сокращений с помощью высокочастотного преобразователя и трансторакальных изображений по парастернальной 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 LV получали с помощью модели Тейхгольца ( $LVV = 7 \cdot [2,4 + LVid] - 1 \cdot LVid^3$ ).

[442] Кроме того, эффекты MAVA (в дозе 1,5 мг/кг перорально, через зонд) на сердечный резерв оценивали путем воздействия  $\beta$ -AR (добутамин: 2, 5 и 10 мкг/кг/мин в/в) у полностью оснащенных (группа LVPV) собак, находящихся в сознании, с нормальной сердечной функцией (n = 8). Эти воздействия проводили до/после введения дозы (+3 часа) у контрольных и получавших лечение MAVA животных как в нормальных физиологических условиях работы сердца (n = 4), так и в условиях (легкой) сопутствующей кардиальной депрессии, вызванной либо селективной блокадой  $\beta$ -AR (+BB, метопролол 0,5 ± 0,1 мг/кг перорально 3 р/д; n = 4), либо блокадой каналов Ca<sup>2+</sup> L-типа (+CCB, верапамил в дозе 5 ± 1 мг/кг перорально 3 р/д; n = 4); фармакологические блокады выполняли на 7 дней перед лечением MAVA. Реакцию как на пик, так и на дозу оценивали в равновесном состоянии.

[443] В ходе этих экспериментов аналоговые сигналы регистрировали в цифровом виде (1000 Гц) и непрерывно записывали помощью системы сбора/анализа данных (IOX; ЕМКА Technologies). Частоту сердечных сокращений (ЧСС), конечно-систолическое (ESP) и конечно-диастолическое (EDP) давление, а также пиковые скорости подъема и снижения давления (dP/dt<sub>max</sub> и dP/dt<sub>min</sub>), индекс сократимости (CI: dP/dt/P при dP/dt<sub>max</sub>) и константу времени релаксации миокарда (tau<sub>1/2</sub>, время 50% затухания от dP/dt<sub>min</sub>) получали из сигнала давления LV. В то же время конечно-систолический (ESV) и конечно-диастолический (EDV) объемы измеряли из сигнала давления LV, полученного от имплантированных миокардиальных кристаллов. Объемы LV рассчитывали, исходя из модели Тейхгольца, и рассчитывали ударный объем (SV = EDV - ESV), фракцию выброса (EF = SV/EDV), а также сердечный выброс (CO = SV · HR); у подгруппы животных значения SV и CO верифицировали по данным, полученным из имплантированного зонда аортального потока. В ходе каждого эксперимента соотношения давления-объема LV также

оценивали в течение коротких периодов преднагрузочного снижения сердечной функции (временная окклюзия нижней полой вены путем надувания имплантированной манжеты), используя полученные с помощью телеметрии сигналы давления LV и сигналы объема от кристаллов. Наклоны задействованной при цикле сердечного сокращения работы перед нагрузкой (preload-recruitable stroke work — PRSW; отношение между затраченной на цикл сокращения работой и EDV) и отношения конечно-систолического давления к объему (end-systolic pressure-volume relationships — 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 LV.

[444] Как добутамин (синтетический агонист  $\beta$ -AR), так и левосимендан (ингибитор фосфодиэстеразы-3) успешно восстанавливали эхокардиографические индексы систолической функции у здоровых крыс, подверженных воздействию сверхтерапевтической дозы мавакамтена (что приводит к приблизительно 50% снижению фракции выброса). Аналогичные наблюдения были отмечены у хронически инструментированных собак, находящихся в сознании. У собак добутамин вызывал сопоставимое рекрутирование ударного объема/сердечного выброса как до (т.е. контрольное состояние), так и во время экстренного лечения мавакамтеном, несмотря на вызванную депрессию; следует отметить, что MAVA замедлял повышение  $\beta$ -AR в  $dP/dt_{max}$  и CI. Более того, у этих животных мавакамтен не только способствовал систолическому рекрутированию, но также усиливал индуцированное  $\beta$ -AR ускорение  $\tau_{ay}$  (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 сердечного тропонина-I и/или NT-proBNP

[445] 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 повышенным NT-proBNP (как определено критериями включения/невключения). Количество участников, включенных в исследование без повышенного (> 99-го перцентиля) hs-cTnI, будет ограничено до 23. Участники получат 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:**

[446] 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 (LVEF), измеренных во время визита на неделе 12.

[447] 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 значений до лечения (прескрининг, скрининг и до введения дозы в день 1) *И*
2. LVEF в покое (на неделе 12) не снизилась на  $\geq 15\%$  (относительное снижение по сравнению со средним значением всех доступных значений LVEF на скрининге и до введения дозы в день 1) *И*
3. уровень NT-proBNP не снизился на  $> 50\%$  по сравнению со средним значением всех доступных измерений в покое на скрининге и до введения дозы в день 1

Если основная лаборатория определяет, что точная количественная оценка LVEF по эхокардиографии на неделе 12 невозможна по техническим причинам, для этой цели может применяться повторное эхокардиографическое исследование, выполняемое на незапланированном визите (в случае проведения до недели 14). Если это невозможно, можно учитывать качественную оценку LVEF по TTE на неделе 12.

[448] Для участников, начинающих участие в исследовании с повышенным уровнем NT-proBNP и hs-cTnI  $\leq 99$ -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 значений до лечения (прескрининг, скрининг и до введения дозы в день 1) *И*

2. LVEF в покое (на неделе 12) *не* снизилась на  $\geq 15\%$  (относительное снижение по сравнению со средним значением всех доступных значений LVEF на скрининге и до введения дозы в день 1)

[449] Также будет предусмотрено временное или постоянное прекращение лечения на основе показателей LVEF после всех визитов, в ходе которых они измерялись:

- Если местный специалист по сонографии определит, что LVEF составляет  $\leq 45\%$ : при этих обстоятельствах специалист по сонографии должен проверить и повторно измерить показатели вместе с по меньшей мере одним квалифицированным специалистом в области эхокардиографической оценки (им может быть исследователь), а также проинформировать исследователя. Если результат подтвердится на местном уровне (LVEF  $\leq 45\%$ ), то прием исследуемого препарата будет окончательно прекращен.
- Если центральная лаборатория эхокардиографии определит, что LVEF снизилась (относительное снижение) на  $20\%$  по сравнению с исходным уровнем (среднее значение всех измерений скрининга/до введения дозы) *ИЛИ* что LVEF составляет  $< 50\%$ , но  $> 45\%$ , прием исследуемого препарата будет временно прекращен на две недели. В случае, если центральная основная лаборатория сочтет качество ТТЕ ненадлежащим для точной оценки LVEF, следует предпринять попытку провести повторную внеплановую ТТЕ для этой цели; однако, если это невозможно или если LVEF по-прежнему не может быть количественно оценена, основная лаборатория ТТЕ должна качественно определить, является ли LVEF  $< 50\%$ , и эта информация будет использоваться для введения дозы.
- Если местный исследователь проинформирован о том, что LVEF составляет  $< 50\%$  при ТТЕ, выполненной вне исследования, прием исследуемого препарата следует временно прекратить и следует получить ТТЕ-изображения для описания специалистами основной лаборатории ТТЕ. Если основная лаборатория ТТЕ определяет, что LVEF составляет  $\leq 45\%$  по ТТЕ, прием исследуемого препарата должен быть окончательно прекращен. Если основная лаборатория ТТЕ определяет, что LVEF составляет  $< 50\%$ , но  $> 45\%$ : необходимо следовать процедурам в (2) выше.

[450] 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.

[451] **Цели исследования:**

<b>Основные цели</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на уровни hs-cTnI (в покое и после нагрузки)</li> <li>• Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на уровни NT-proBNP (в покое и после нагрузки)</li> <li>• Оценить безопасность и переносимость 26-недельного курса мавакамтена у пациентов с HFpEF с хроническим повышением cTn и/или NT-proBNP</li> </ul>
<b>Поисковые цели</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на пик <math>VO_2</math> и наклон <math>VE/VCO_2</math> по данным СРЕТ</li> <li>• Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на диастолическую функцию (как с физической нагрузкой, так и без нее) по данным ТТЕ</li> <li>• Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на систолическую функцию (как с физической нагрузкой, так и без нее) по данным ТТЕ</li> <li>• Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на активность, измеряемую с помощью акселерометрии</li> <li>• Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на класс по NYHA</li> <li>• Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на балл по KCCQ</li> <li>• Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на балл Сиэтлского опросника для больных стенокардией (Seattle Angina Questionnaire)</li> </ul>
<b>Фармакокинетическая цель</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Охарактеризовать профиль фармакокинетики (ФК) мавакамтена у индивидуумов с HFpEF с хроническим повышением уровня cTn и/или NT-proBNP</li> </ul>
<b>Поисковые цели подисследования CMR (необязательно)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на индекс массы левого желудочка, измеренный с</li> </ul>

	<p>помощью магнитно-резонансной томографии сердца (CMR)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценить влияние 26-недельного курса мавакамтена на перфузию миокарда по данным CMR</li> </ul>
--	--

[452] **Критерии в исследовании**

<p><b>Критерии включения</b></p>	<p>Каждый участник должен соответствовать следующим критериям, чтобы быть включенным в это исследование:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>2. Возраст по меньшей мере 50 лет на момент скрининга</li> <li>3. Масса тела превышает 45 кг на момент скрининга</li> <li>4. Предшествующие объективные признаки сердечной недостаточности по одному или большему количеству из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Предшествующая госпитализация по поводу сердечной недостаточности с рентгенологическими признаками застоя в легких</li> <li>• Повышенное конечно-диастолическое давление в левом желудочке или давление при заклинивании легочных капилляров в покое (<math>\geq 15</math> мм рт. ст.) или при физической нагрузке (<math>\geq 25</math> мм рт. ст.)</li> <li>• Повышенный уровень NT-proBNP (<math>&gt;400</math> пг/мл) или BNP (<math>&gt;200</math> пг/мл). При отсутствии в анамнезе удовлетворяющих требованиям уровней NT-proBNP или BNP, соответствующих этому пороговому значению, скрининг уровня NT-proBNP, соответствующий пороговому значению критерия включения 5, будет удовлетворять критерию включения 4.</li> </ul> </li> </ol>
----------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эхокардиографические признаки медиального соотношения <math>E/e' \geq 15</math> или увеличения левого предсердия на фоне длительного лечения петлевыми диуретиками</li> </ul> <p>5. Пациент имеет:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• скрининговый уровень hs-cTnI &gt; 99<sup>го</sup> перцентиля. <i>ИЛИ</i></li> <li>• скрининговый уровень NT-proBNP &gt; 300 пг/мл (если нет фибрилляции предсердий или трепетания предсердий) или &gt; 750 пг/мл (если есть фибрилляция предсердий или трепетание предсердий)*</li> </ul> <p>*Не более 23 участников могут участвовать в исследовании без скринингового уровня hs-cTnI &gt; 99<sup>го</sup> перцентиля</p> <p>6. Документально подтвержденная фракция выброса левого желудочка <math>\geq 60\%</math> на скрининговом визите, что определено центральной лабораторией эхокардиографии, и отсутствие предшествующей LVEF <math>\leq 45\%</math>.</p> <p>7. Документально подтвержденный повышенный индекс массы левого желудочка при двумерной визуализации (<math>&gt;95</math> г/м<sup>2</sup> для женщин и <math>&gt;115</math> г/м<sup>2</sup> 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 лабораторией эхокардиографии, 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, коагулограмма и анализ мочи) находятся в пределах нормы (в соответствии с референсным диапазоном центральной</p>
--	---

лаборатории) при скрининге; однако участник с лабораторными параметрами безопасности, выходящими за пределы нормы, может быть включен, если соблюдены все следующие условия:

- Лабораторный показатель безопасности, выходящий за пределы нормы, расценивается исследователем как клинически незначимый
- Если есть результат определения аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы, значение должно быть  $< 3$  x верхних пределов референсного диапазона лаборатории
- Расчетная скорость клубочковой фильтрации с поправкой на размер тела составляет  $\geq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

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 и в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого препарата.

- 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. Необратимая стерилизация включает в себя гистерэктомию, двустороннюю овариэктомию, двустороннюю сальпингэктомию и/или документально подтвержденную двустороннюю окклюзию маточных труб по меньшей мере за 6 месяцев до скрининга.

	<p>Женщины считаются находящимися в постменопаузе, 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> <p>Партнеры-мужчины также должны использовать контрацептивные средства (например, барьерные методы, презерватив или вазэктомию)</p>
<p><b>Критерии невключения</b></p>	<p>Участник, соответствующий любому из следующих критериев не включения, не может участвовать в этом исследовании:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пациент ранее участвовал в клиническом исследовании мавакамтена</li> <li>2. Повышенная чувствительность к любому из компонентов состава мавакамтена</li> <li>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)</li> <li>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 LV <i>ИЛИ</i> имеет результаты визуализации этого исследования, признанные при центральном анализе соведущими исследователями как подозрительные на амилоид <i>ИЛИ</i> имеет аномальное соотношение свободных легких цепей в сыворотке на скрининге <i>ИЛИ</i> положительный результат иммунофиксации в сыворотке</li> <li>5. Пациент имеет какие-либо заболевания, препятствующие проведению стресс-тестов с физической нагрузкой в вертикальном положении (для стресс-эхокардиограммы).</li> </ol>

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 в любое время или известную разрядку 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. Наличие персистирующей или постоянной фибрилляции предсердий при отсутствии антикоагулянтной терапии в течение по меньшей мере 4 недель перед скринингом и/или отсутствие достаточного контроля частоты сердечных сокращений в течение 6 месяцев перед скринингом (примечание: пациенты с персистирующей или постоянной фибрилляцией предсердий при наличии антикоагулянтной терапии и достаточного контроля частоты сердечных сокращений допускаются к участию)
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. Корректированный 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 известное невазуляризированное заболевание коронарной артерии

	<p>14. Пациент имеет известный умеренный или тяжелый (согласно заключению исследователя) стеноз аортального клапана на момент скрининга</p> <p>15. 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>16. Пациент имеет тяжелую хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) или другое тяжелое заболевание легких, требующее получения кислорода на дому, постоянной небулайзерной терапии, постоянной пероральной терапии стероидами или госпитализации по поводу легочной декомпенсации в пределах 12 месяцев</p> <p>17. Гемоглобин &lt; 10 г/дл</p> <p>18. Индекс массы тела <math>\geq 45</math> кг/м<sup>2</sup></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 момент скрининга или рандомизации</p> <p>21. Анамнез клинически значимого злокачественного заболевания в течение 10 лет до скрининга:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• В исследование могут быть включены участники, успешно пролеченные по поводу неметастатического плоскоклеточного или базально-клеточного рака кожи или надлежащим образом пролеченные по поводу карциномы шейки матки <i>in situ</i></li> </ul> <p>22. Анамнез или признаки любого другого клинически значимого нарушения, патологического состояния или заболевания (за</p>
--	--

	<p>исключением перечисленных выше), которые, по мнению исследователя или медицинского наблюдателя, 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 P450 (CYP) 2C19 (например, омепразол, эзомепразол), сильный ингибитор CYP 3A4 или зверобой</p> <p>24. Предшествующее лечение кардиотоксическими агентами, такими как доксорубин или аналогичные препараты</p> <p>25. Невозможность выполнить требования исследования, включая количество необходимых визитов в центр клинического исследования</p> <p>26. Сотрудник или родственник лица, работающего в компании MyoKardia, исследователя, персонал центра клинического исследования или члены семьи такого персонала</p>
<b>Дополнительный критерий включения в подисследование CMR</b>	1. Согласие на участие в подисследовании MRI
<b>Дополнительный критерий не включения в подисследование CMR</b>	1. Любые противопоказания к MRI (включая противопоказания к контрасту с гадолинием) на основании локальных клинических протоколов

[453] **Конечные точки исследования:**

<b>Основные конечные точки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Изменение от исходного уровня к неделе 26 показателя hs-cTnI</li> </ul>
--------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 26 показателя NT-proBNP</li> </ul>
<b>Поисковые конечные точки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 26 пикового параметра <math>VO_2</math></li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 26 наклона <math>VE/VCO_2</math></li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 26 ТТЕ-показателей диастолической функции в покое (<math>e'</math>, <math>E/e'</math>, <math>E/A</math>, систолическое давление в легочной артерии, размер левого предсердия)</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 26 ТТЕ-показателей диастолической функции при физической нагрузке стресс-эхо</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 26 ТТЕ-показателей систолической функции (например, LVEF)</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 26 ТТЕ-показателей систолической функции при физической нагрузке стресс-эхо</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 26 в единицах среднесуточной активности, измеряемой с помощью акселерометрии</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 26 класса по NYHA</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 26 балла по KCCQ</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 26 балла по Сиэтлскому опроснику для больных стенокардией</li> </ul>
<b>Поисковые конечные точки – подисследование CMR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 26 индекса массы левого желудочка по данным CMR</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 26 максимальной толщины стенки левого желудочка по данным CMR</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Изменение от исходного уровня к неделе 26 перфузии по данным CMR</li> </ul>
<b>Конечные точки безопасности</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Частота и тяжесть нежелательных явлений, возникших во время лечения, нежелательных явлений, представляющих особый интерес (временное или постоянное прекращение лечения вследствие снижения LVEF), и серьезных нежелательных явлений; лабораторные отклонения; показатели жизненно важных функций и нарушения сердечного ритма</li> </ul>
<b>Фармакокинетические конечные точки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Концентрация мавакамтена в плазме в динамике</li> </ul>

**Пример 6.** ИССЛЕДОВАНИЕ VALOR. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование для оценки мавакамтена у взрослых с симптоматической обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, которым показана терапия по уменьшению перегородки

[454] Это исследование фазы 3 для оценки влияния лечения мавакамтеном на снижение количества процедур терапии по уменьшению перегородки (SRT), выполняемых у пациентов с симптоматической обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (оНСМ [также известной как НОСМ]), которым показана SRT на основе рекомендаций Фонда Американского колледжа кардиологов (ACCF)/Американской кардиологической ассоциации (АНА) и/или Европейского общества кардиологов (ESC) (т.е. руководств). Данные из этого исследования дополняют результаты завершенного исследования МУК-461-004 (PIONEER-HCM) и продолжающегося исследования МУК-461-005 (EXPLORER-HCM) мавакамтена у субъектов с симптоматической оНСМ и потенциально увеличат число преимуществ мавакамтена, охватив популяцию пациентов с оНСМ с тяжелыми симптомами, которые невосприимчивы к максимальной медикаментозной терапии.

**Цели и конечные точки исследования:**

[455] Основные, второстепенные, поисковые и фармакокинетические (ФК) цели и конечные точки исследования являются следующими:

<b>Цели</b>	<b>Конечные точки</b>
<b>Основные</b>	

Оценить способность мавакамтена снижать потребность в SRT у пациентов с оНСМ, отвечающих требованиям рекомендаций и направленных на SRT.	Основная конечная точка будет включать в себя следующее: 1) Решение о проведении SRT до или на неделе 16 и 2) соответствие пациента критериям проведения SRT согласно рекомендациям на неделе 16 (но субъект отказался).
<b>Второстепенные</b>	
Оценить стойкость эффектов мавакамтена при уменьшении количества процедур SRT.	Конечная точка будет представлять собой совокупность результатов на неделе 32 по сравнению с неделей 16 для субъектов в группе мавакамтена относительно следующего: 1) Решение о проведении SRT до или на неделе 32 и 2) соответствие пациента критериям проведения SRT согласно рекомендациям на неделе 32 (но субъект отказался).
Оценить влияние мавакамтена на симптомы субъекта.	Изменение от исходного уровня до недели 16 в группе мавакамтена по сравнению с группой плацебо относительно следующего: Функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) Версия Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией на 23 пункта (KCCQ-23).
Оценить влияние мавакамтена на кардиальные биомаркеры	Изменение от исходного уровня до недели 16 в группе мавакамтена по сравнению с группой плацебо уровней N-концевого натрийуретического пептида pro b-типа (NT-proBNP) и сердечного тропонина.
Оценить влияние мавакамтена на гемодинамический параметр	Изменение от исходного уровня до недели 16 в группе мавакамтена по сравнению с группой плацебо градиента выводного тракта левого желудочка (LVOT).
<b>Поисковые</b>	

<p>Оценить способность мавакамтена снижать необходимость проведения SRT у субъектов, которые были рандомизированы для получения плацебо в течение первых 16 недель исследования.</p>	<p>Конечная точка будет представлять собой совокупность результатов на неделе 32 по сравнению с неделей 16 для субъектов в группе «плацебо с переходом на активный препарат» относительно следующего:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Решение о проведении SRT до или на неделе 32 и</li> <li>2) соответствие пациента критериям проведения SRT согласно рекомендациям на неделе 32, но субъект отказался.</li> </ol>
<p>Оценить способность мавакамтена уменьшать интенсивность симптомов и гемодинамический градиент.</p>	<p>Анализ функционального класса NYHA, KCCQ-23 и градиента LVOT будет выполняться для оценки следующего:</p> <p>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».</p>
<p>Оценить способность мавакамтена снижать гемодинамические параметры и кардиальные биомаркеры, а также повышать уровень активности и качество жизни субъектов.</p>	<p>Анализ фракции выброса левого желудочка (LVEF), давления наполнения левого желудочка (LV), размера левого предсердия, кардиальных биомаркеров, акселерометрии и 5-мерного 5-уровневого вопросника EuroQol будет выполняться для оценки следующего:</p> <p>Изменение от исходного уровня до недели 16 в группе мавакамтена по сравнению с группой плацебо;</p> <p>Изменение от исходного уровня до недели 16 по сравнению с изменением от исходного уровня до недели 32 в группе мавакамтена;</p> <p>Изменение от исходного уровня до недели 32 в группе мавакамтена по сравнению с группой «плацебо с переходом на активный препарат».</p>

Влияние мавакамтена на тип и дозу кардиологических препаратов.	Изменение от исходного уровня до недели 16, от недели 16 до недели 32 и от недели 32 до недели 128 приема стандартных кардиологических препаратов для лечения НСМ.
<b>Безопасность</b>	
Оценить безопасность мавакамтена на протяжении всего исследования.	<p>Частота LVEF &lt; 50% после титрования дозы, определяемая с помощью трансторакальной эхокардиографии (ТТЕ)</p> <p>Частота и тяжесть нежелательных явлений, возникающих во время лечения (ТЕАЕ), серьезных нежелательных явлений, возникающих во время лечения (СНЯ), и лабораторных отклонений (включая тенденции NT-proBNP);</p> <p>Частота СНЯ у субъектов, принимавших мавакамтен, по сравнению с субъектами, принимавшими плацебо, и с теми, кто подвергнулся SRT;</p> <p>Частота серьезных нежелательных кардиологических явлений (МАСЕ; 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 терапии HF с повышением дозы);</p> <p>Частота фибрилляции/трепетания предсердий (новые случаи от скрининга и рецидивы);</p> <p>Частота применения имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ICD) и реанимационных мероприятий по поводу остановки сердца</p>

	<p>Частота желудочковых тахиаритмий (включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»);</p> <p>Частота нежелательных явлений, представляющих особый интерес (НЯОИ; симптоматическая передозировка, беременность, LVEF <math>\leq</math> 30%).</p>
<b>Фармакокинетика</b>	
Оценка концентрации мавакамтена в плазме	Обобщение данных о концентрации мавакамтена в плазме из образцов, собранных в ходе лечения

### Общий дизайн:

[456] Это рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование фазы 3 с участием мужчин и женщин  $\geq$  18 лет с оНСМ, которые соответствуют критериям ACCF/АНА и/или ESC для проведения SRT (например, градиент LVOT  $\geq$  50 мм рт. ст. и класс III–IV по NYHA) и были направлены на инвазивную процедуру. После завершения скрининговых оценок подходящие субъекты будут рандомизированы в соотношении 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 по NYHA.

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

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

- Плацебо-контролируемый период введения дозы (со дня 1 по неделю 16): субъекты будут получать мавакамтен или плацебо двойным слепым методом один раз в сутки 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 сутки в течение 16 недель. Доза будет заслепленной.
- Долгосрочный продленный (LTE) период введения дозы (от недели 32 до недели 128): все субъекты будут получать мавакамтен один раз в сутки в течение 96 недель.

Доза останется заслепленной, если только спонсор не решит снять заслепление после завершения первичного анализа.

[459] **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 недели 136 (конец 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 исследования 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 день 1 соответствующие критериям включения субъекты будут рандомизированы двойным слепым 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 по NYHA. Субъекты начнут принимать мавакамтен в дозе 5 мг или соответствующее плацебо один раз в сутки 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 убедится, что субъект продолжает получать максимальную медикаментозную терапию, определит класс по NYHA и введет информацию в электронную индивидуальную регистрационную карту (eCRF). Следует сделать все возможное, чтобы один и тот же исследователь, который оценивает класс по NYHA на скрининге, также оценивал класс по NYHA на неделях 16, 32, 80 и 128. Независимо и вслепую для исследователя будет выполнена TTE для оценки градиентов LVOT в покое, при провокации и после нагрузки. На неделях 16 и 32 в основной лаборатории эхокардиографии будет оцениваться TTE, и основная лаборатория сообщит в исследовательский центр категориальный результат градиента LVOT ( $< 50$  мм рт. ст. или  $\geq 50$  мм рт. ст.). На неделях 80 и 128 LVOT  $< 50$  мм рт. ст. или  $\geq 50$  мм рт. ст. будет определяться с помощью эхокардиографии, выполненной в исследовательском центре. Исследователь не будет знать результат

градиента LVOT до тех пор, пока результаты NYHA не будут введены в eCRF. Результаты медикаментозной терапии, функциональный класс по NYHA и LVOT будут рассмотрены исследователем, который определит, соответствует ли субъект критериям ACCF/АНА и/или ESC для проведения SRT (да или нет). Исследователь обсудит эти рекомендации с субъектом. Если субъекту будет рекомендовано проведение SRT, он может запланировать проведение SRT в рекомендованном центре HCM после рекомендованного периода вымывания исследуемого препарата  $\geq 6$  недель, или же субъект может отказаться от рекомендации и продолжить прием исследуемого препарата.

- После проведения оценок на неделе 16 субъекты в группе лечения мавакамтенем, которые решат продолжить лечение (т.е. примут решение об отказе от SRT), будут продолжать получать мавакамтен один раз в сутки в дозе, которую они получали на неделе 16, в течение дополнительных 16 недель; субъектам в группе плацебо, которые решат продолжить лечение (т.е. примут решение об отказе от SRT), начнут вводить мавакамтен в дозе 5 мг один раз в сутки в течение 16 недель с последующими оценками для коррекции дозы (группа «плацебо с переходом на активный препарат»). В течение контролируемого по активному препарату периода введения доза мавакамтена будет 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 LVEF и LVOT с помощью TTE, считанной в основной лаборатории эхокардиографии, и в соответствии с рекомендациями по титрованию дозы. В течение всего периода исследования все коррекции дозы будут осуществляться заслепленным образом 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 титрования дозы, они останутся в группе 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 мавакаптена 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 мавакаптена может быть повышена путем титрования на любом запланированном визите после недели 32, если оцененный в исследовательском центре градиент LVOT с пробой Вальсальвы составляет  $\geq 30$  мм рт. ст., а LVEF составляет  $\geq 50\%$ . Все увеличения дозы во время периода дозирования LTE должны быть одобрены медицинским наблюдателем, прежде чем они будут реализованы. Субъекты, у которых доза мавакаптена была увеличена в течение периода LTE, осуществляют незапланированный визит исследования через 4 недели после увеличения дозы, а затем возобновят обычный график визитов исследования.
- Доза может быть снижена путем титрования в целях безопасности в любое время. Безопасность будет контролироваться на протяжении всего исследования.
- В таблице 6.0 представлены рекомендации по титрованию дозы для исследования

Таблица 6.0 Рекомендации по титрованию дозы

	LVEF $\geq 50\%$					
	Группа мавакаптена 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
LVOT, Вальсальва $\geq 30$ мм рт.ст	Продолжение приема дозы 5 мг	Увеличение дозы (с 2,5 мг до 5 мг или с 5 мг до 10 мг)	Увеличение дозы (с 2,5 до 5 мг, с 5 до 10 мг или с 10 до 15 мг)	Продолжение приема дозы 5 мг	Увеличение дозы (с 2,5 мг до 5 мг или с 5 мг до 10 мг)	Увеличение дозы (с 2,5 до 5 мг, с 5 до 10 мг или с 10 до 15 мг)

LVOT с пробой Вальсальвы < 30 мм рт.ст	Уменьшение дозы (с 5 мг до 2,5 мг)	Доза остается неизменной	Доза остается неизменной	Уменьшение дозы (с 5 мг до 2,5 мг)	Доза остается неизменной	Доза остается неизменной
LVOT – не применимо	LVEF < 50%					
	<p>Если в какой-либо момент времени LVEF &lt; 50%, следует прекратить прием мавакамтена на 2–4 недели до визита последующего наблюдения. Если при последующем наблюдении LVEF ≥ 50%, то следует возобновить прием дозы, уменьшенной на 1 шаг (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 LVEF снова упадет до &lt; 50%, прием мавакамтена будет окончательно прекращен</p> <p>Если в какой-либо момент LVEF ≤ 30%, прием мавакамтена следует окончательно прекратить.</p>					

### Смеха исследования:

[460] Схема исследования приведена на Фиг. 15.

### Примечания к схеме исследования:

[461]

- а В течение периода плацебо-контролируемого дозирования (со дня 1 по неделю 16) 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 путем титрования в целях безопасности в любое время.
- б 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 путем титрования в целях безопасности в любое время.
- с В течение долгосрочного продленного (LTE) периода введения дозы (с недели 32 по неделю 128) доза мавакамтена может быть повышена путем титрования на любом запланированном визите после недели 32, если оцененный в исследовательском центре градиент LVOT с пробой Вальсальвы составляет ≥ 30 мм рт. ст., а LVEF составляет ≥ 50%. Все увеличения дозы во время периода дозирования LTE должны быть одобрены медицинским наблюдателем MyoKardia, прежде чем они будут реализованы. Субъекты, у которых доза мавакамтена была увеличена в течение периода LTE, осуществляют

незапланированный визит исследования через 4 недели после увеличения дозы, а затем возобновят обычный график визитов исследования. Доза может быть снижена путем титрования в целях безопасности в любое время.

- d В любое время в ходе исследования субъекты могут отказаться от исследуемого препарата и выбрать процедуру SRT в аккредитованном центре HCM после рекомендованного периода вымывания исследуемого препарата  $\geq 6$  недель. Субъекты, прекратившие прием исследуемого препарата для проведения SRT, пройдут оценку EOT в течение 14 дней, и им будет назначен телефонный звонок в рамках последующего наблюдения из исследовательского центра 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:**

[462] В день 1 субъектам начнут заслепленное введение мавакамтена или соответствующего плацебо один раз в сутки в течение 16 недель (плацебо-контролируемый период). После оценки в рамках исследования на неделе 16 субъекты в группе мавакамтена продолжат принимать мавакамтен, а субъекты в группе плацебо начнут прием доз мавакамтена один раз в сутки с недели 16 до недели 32 (контролируемый по активному препарату период). В течение контролируемого по активному препарату периода доза мавакамтена будет заслепленной. Начиная с недели 16 и в течение оставшейся части исследования, группа плацебо будет называться группой «плацебо с переходом на активный препарат». После оценок на неделе 32 все субъекты будут продолжать принимать один раз в сутки 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:**

[463] **Эффективность.** Основная конечная точка будет включать в себя следующее: 1) количество субъектов, решивших пройти SRT до или на неделе 16, и 2) количество субъектов, соответствующих критериям проведения SRT на неделе 16, но отказавшихся от процедуры, в группе мавакамтена по сравнению с группой плацебо.

[464] **Безопасность.** Оценки безопасности включают в себя мониторинг НЯ и сопутствующего приема лекарственных средств, лабораторные оценки безопасности, физикальные осмотры, измерения показателей жизненно важных функций, TTE, мониторинг сердечной деятельности/активности и ЭКГ.

#### **Оценка SRT:**

[465] На скрининге исследователь подтвердит функциональный класс субъекта по NYHA и его соответствие критериям проведения SRT на основе рекомендаций ACCF/AHA и/или ESC. В любое время в ходе исследования субъекты могут отказаться от исследуемого препарата и выбрать процедуру SRT в аккредитованном центре HCM после рекомендованного периода вымывания исследуемого препарата  $\geq 6$  недель. Субъекты, прекратившие прием исследуемого препарата для проведения SRT, пройдут оценку по окончании лечения (ЕОТ) в течение 14 дней, и им будет назначен телефонный звонок в рамках последующего наблюдения из исследовательского центра для оценки нежелательных явлений (НЯ) 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.

[466] 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 сделать все возможное, чтобы **один и тот же** исследователь, который оценивает класс по NYHA на скрининге, также оценивал класс по NYHA на неделях 16, 32, 80 и 128. На неделях 16 и 32 основная лаборатория эхокардиографии предоставит в исследовательский центр показатели LVOT  $< 50$  мм рт. ст. или  $\geq 50$  мм рт. ст. после того, как исследователь сделает заключение относительно класса по NYHA. Исследователь даст рекомендации на основании руководящих положений относительно проведения 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 LVOT  $< 50$  мм рт. ст. или  $\geq 50$  мм рт. ст. будет определяться с помощью эхокардиографии, выполненной в исследовательском центре.

[467] Промежуточный анализ будет проведен после того, как 50 субъектов завершат визит исследования на неделе 16 для оценки результатов эффективности.

[468] **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 момент скрининга.
- (C) Масса тела  $> 45$  кг на момент скрининга.

(D) Надлежащие акустические окна для обеспечения точной ТТЕ (см. руководство по эксплуатации от центральной лаборатории эхокардиографии).

(E) Диагноз оНСМ (максимальная толщина перегородки  $\geq 15$  мм или  $\geq 13$  мм с семейным анамнезом НСМ) соответствует существующим руководящим положениям ACCF/АНА 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 LVOT в покое или при провокации (например, проба Вальсальвы или физическая нагрузка)  $\geq 50$  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 как кандидаты для процедуры SRT и готовы пройти процедуру SRT.

(G) Субъекты, направленные или рассматриваемые как кандидаты для проведения ASA, должны иметь соответствующую анатомию коронарной артерии, чтобы хирург мог выполнить процедуру.

(H) Документально подтвержденное насыщение кислородом в покое  $\geq 90\%$  на скрининге.

(I) Документально подтвержденная LVEF  $\geq 60\%$  на скрининге в соответствии с данными основной лаборатории эхокардиографии.

(J) Субъекты женского пола, не беременные и не кормящие грудью.

**[469] Критерии не включения:**

1. Пациент ранее участвовал в клиническом исследовании мавакамтена (могут участвовать индивиды, 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 любая другая запланированная внутрисердечная процедура (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. Наличие персистирующей или постоянной фибрилляции предсердий при отсутствии у субъекта антикоагулянтной терапии в течение  $\geq 4$  недель перед скринингом и/или отсутствие достаточного контроля частоты сердечных сокращений в течение  $\leq 6$  месяцев перед скринингом.
11. Пациент ранее получал инвазивную терапию по уменьшению перегородки (хирургическая миктотомия 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  $\geq 120$  мс, если у субъекта имеется блокада левой ножки пучка Гиса.
14. Наличие острого или серьезного сопутствующего заболевания (например, серьезной инфекции или гематологической, почечной, метаболической, желудочно-кишечной или эндокринной дисфункции), которое, по мнению исследователя, может привести к преждевременному прекращению участия в исследовании или помешать измерению или интерпретации параметров эффективности и безопасности в исследовании

1. Наличие легочного заболевания, 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 неметастатического плоскоклеточного или базально-клеточного рака кожи или надлежащим образом пролеченные по поводу карциномы шейки матки *in situ* или протоковой карциномы 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, значение должно быть  $< 3$  x верхних пределов референсного диапазона лаборатории
  - c. Расчетная скорость клубочковой фильтрации с поправкой на размер тела составляет  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
17. Положительный серологический тест на скрининге на инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека; вирусом гепатита С или вирусом гепатита В, за исключением положительного теста на s-антитела против гепатита В, что свидетельствует о наличии иммунитета.
18. Предшествующее лечение кардиотоксическими агентами, такими как доксорубин или аналогичные препараты.
19. Невозможность выполнить требования исследования, включая количество необходимых визитов в центр проведения исследования.

[470] **График проведения оценок в рамках исследования**

Таблица 6.1 График проведения оценок в рамках исследования (от скрининга до недели 32)

Оценка <sup>a,b</sup>	Дни скрининга с -14 по -1	Плацебо-контролируемое введение дозы со дня 1 по неделю 16				Контролируемое по активному препарату введение дозы Недели 16–32				
		День 1	Неделя 4 (+7 дн)	Неделя 8 (+7 дн)	Неделя 12 (+7 дн)	Неделя 16 (+7 дн)	Неделя 20 (+7 дн)	Неделя 24 (+7 дн)	Неделя 28 (+7 дн)	Неделя 32 (+7 дн)
Информированное согласие	X									
Медицинский, хирургический и НСМ анамнез	X									
Рандомизация		X								
Показатели жизненно важных функций <sup>c</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Масса тела	X					X				X
Функциональный класс по NYHA <sup>d</sup>	X					X				X
НЯ	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 <sup>e</sup>	X			X		X		X		X
KCCQ, EQ-5D-5L <sup>f</sup>	X					X				X
ТТЕ, в покое и с пробой Вальсальвы	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Посленагрузочная стресс-ТТЕ <sup>g</sup>	X					X				X
Однократная ЭКГ в 12 отведениях <sup>h</sup>	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Применение холтеровского монитора <sup>i</sup>	X				X				X	
Обеспечение проведения акселерометрии <sup>j</sup>	X				X				X	
Загрузка ICD	X <sup>k</sup>					X				X
Взятие образца ФК			X	X	X	X	X	X	X	X

Панель гепатит/ВИЧ	X									
Необязательное генотипирование HCM <sup>l</sup>	X									
Необязательная фармакогенетика <sup>m</sup>	X									
Биохимия крови и коагулограмма	X			X		X		X		X
Гематология	X					X				X
Кардиальные биомаркеры <sup>n</sup>	X			X		X		X		X
Поисковые биомаркеры	X			X		X				X
Сывороточный тест на беременность или FSH <sup>o</sup>	X									
Анализ мочи	X					X				X
Тест мочи на беременность (β-ХГЧ) <sup>p</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Выдача исследуемого препарата <sup>q</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Исследуемый препарат, один раз в сутки		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Коррекция дозы на основе ТТЕ			X	X	X		X	X	X	
Оценка SRT <sup>r</sup>	X					X				X
Соблюдение схемы приема исследуемого препарата			X	X	X	X	X	X	X	X

НЯ — нежелательное явление; β-ХГЧ — бета-хорионический гонадотропин человека; ЭКГ — электрокардиограмма; EQ-5D-5L — 5-мерный 5-уровневый вопросник EuroQol; FSH — фолликулостимулирующий гормон; FU — последующее наблюдение; HCM — гипертрофическая кардиомиопатия; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ICD — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; KCCQ-23 — Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией (версия на 23 пункта); NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; ФК — фармакокинетика; SRT — терапия по уменьшению перегородки; ТТЕ — трансторакальная эхокардиограмма

- <sup>a</sup> Начиная с недели 4, каждый визит исследования имеет окно продолжительностью +7 дней. Независимо от того, в какой день в рамках окна осуществляется визит исследования, следующий визит должен осуществляться в соответствии с графиком визитов, основанным на дате визита в день 1. Визиты исследования могут длиться несколько дней.
- <sup>b</sup> В дни визитов исследования прием исследуемого препарата следует отложить до тех пор, пока не будут завершены оценки в рамках исследования и персонал исследовательского центра не проинструктирует субъекта принять его суточную дозу.
- <sup>c</sup> Показатели жизненно важных функций, включая температуру, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания и кровяное давление (ВР), будут регистрировать на следующих визитах: скрининг, день 1, неделя 16 и неделя 32. На всех других визитах показатели жизненно важных функций будут включать в себя только ЧСС, частоту дыхания и ВР.
- <sup>d</sup> Следует сделать все возможное, чтобы функциональный класс по NYHA на скрининге и на неделях 16 и 32 оценивал один и тот же исследователь.
- <sup>e</sup> На скрининге проведут полное физикальное обследование, включая неврологическое обследование (крупная моторика и глубокие сухожильные рефлексы), определение роста и веса, а также оценку следующего: внешний вид пациента, кожа, голова и шея, рот, лимфатические узлы, щитовидная железа, живот, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая, неврологическая и респираторная системы. Во время всех других визитов в исследовательский центр будет проводиться сокращенный кардиопульмональный физикальный осмотр.
- <sup>f</sup> В ходе визитов исследования, во время которых осуществляются оценки по KCCQ-23 и EQ-5D-5L, они должны быть завершены до любой другой процедуры.
- <sup>g</sup> Субъекты должны воздерживаться от еды в течение  $\geq 4$  часов перед посленагрузочной стресс-ТТЕ на скрининге, неделе 16 и неделе 32.
- <sup>h</sup> Перед введением дозы, 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 завершении ЭКГ будет получена 10-секундная ЭКГ на бумаге, которая будет храниться в исходной документации субъекта.
- <sup>i</sup> Холтеровский монитор будут устанавливать на скрининге, визитах на неделе 12 и неделе 28 и снимать на визитах в день 1, на неделе 16 и неделе 32, соответственно. Если у субъекта есть нежелательная реакция на адгезив, применяемый для холтеровского монитора, требование относительно мониторинга может быть отменено.

- <sup>j</sup> Наручный акселерометр будут устанавливать на скрининге, визитах на неделе 12 и неделе 28 и снимать на визитах в день 1, на неделе 16 и неделе 32, соответственно.
- <sup>k</sup> Загрузка ICD может быть выполнена во время скрининга или перед введением дозы в день 1.
- <sup>l</sup> Для генотипирования HCM требуется отдельная необязательная форма согласия. Если субъекту уже проводили анализ генотипа HCM, он может дать согласие на предоставление своих результатов, которые будут внесены в электронную индивидуальную регистрационную карту.
- <sup>m</sup> Для взятия образца крови для возможного фармакогенетического анализа требуется отдельная необязательная форма согласия.
- <sup>n</sup> Образцы крови для определения уровня NT-proBNP и сердечного тропонина будут собирать до посленагрузочной стресс-ТТЕ на скрининге, неделе 16 и неделе 32.
- <sup>o</sup> Тест на FSH на скрининге предусмотрен для женщин в постменопаузе для подтверждения постменопаузального статуса.
- <sup>p</sup> Тест на беременность будут сдавать только женщины детородного возраста. При положительном результате в любое время следует провести анализ крови на беременность.
- <sup>q</sup> Выдача исследуемого препарата может происходить в течение 7 дней после оценки ТТЕ для титрования дозы.
- <sup>r</sup> Оценка на предмет наличия показаний к SRT может включать в себя кардиопульмональный нагрузочный тест (СРЕТ), если СРЕТ применяют в качестве стандартного метода оценки на предмет наличия показаний к SRT в исследовательском центре, но это не является обязательным.

Таблица 6.2 График проведения оценок в рамках исследования (от недели 44 до недели 136)

Оценка <sup>a,b</sup>	Дозирование LTE (от недели 32 до недели 128)								Неделя 136/EOS (+7 дн)	UV <sup>e</sup>
	Неделя 44 (+7 дн)	Неделя 56 (+7 дн)	Неделя 68 (+7 дн)	Неделя 80 (+7 дн)	Неделя 92 (+7 дн)	Неделя 104 (+7 дн)	Неделя 116 (+7 дн)	Неделя 128/EOT <sup>c,d</sup> (+7 дн)		
	Показатели жизненно важных функций <sup>f</sup>	X	X	X	X	X	X	X		
Масса тела		X		X		X		X	X	X
Функциональный класс по NYHA <sup>g</sup>		X		X		X		X	X	X

НЯ	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 <sup>h</sup>	X		X		X		X	X	X	X
КССQ, EQ-5D-5L <sup>i</sup>		X		X		X		X	X	
ТТЕ, в покое и с пробой Вальсальвы	X	X		X		X		X	X	X
Послеагрузочная стресс-ТТЕ <sup>j</sup>				X				X		
Однократная ЭКГ в 12 отведениях <sup>k</sup>	X	X		X		X		X	X	X
Загрузка ICD		X		X		X		X		X
Взятие образца ФК	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
Поисковые биомаркеры		X		X		X		X		
Анализ мочи		X		X		X		X		X
Тест мочи на беременность ( $\beta$ -ХГЧ) <sup>l</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Выдача исследуемого препарата	X	X	X	X	X	X	X			X <sup>m</sup>
Исследуемый препарат, один раз в сутки		X	X	X	X	X	X	X		
Коррекция дозы на основе ТТЕ, проанализированной в исследовательском центре <sup>n</sup>	X	X	X	X	X	X	X			
Оценка SRT <sup>o</sup>				X				X		
Соблюдение схемы приема исследуемого препарата	X	X	X	X	X	X	X	X		X

НЯ — нежелательное явление;  $\beta$ -ХГЧ — бета-хорионический гонадотропин человека; дн — день; ЭКГ — электрокардиограмма; EOS — конец исследования; EOT — окончание лечения; ICD — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; ФК — фармакокинетика; TTE — трансторакальная эхокардиограмма; UV — незапланированный визит

- <sup>a</sup> Начиная с недели 4, каждый визит исследования имеет окно продолжительностью +7 дней. Независимо от того, в какой день в рамках окна осуществляется визит исследования, следующий визит должен осуществляться в соответствии с графиком визитов, основанным на дате визита в день 1. Визиты исследования могут длиться несколько дней.
- <sup>b</sup> В дни визитов исследования прием исследуемого препарата следует отложить до тех пор, пока не будут завершены оценки в рамках исследования и персонал исследовательского центра не проинструктирует субъекта принять его суточную дозу.
- <sup>c</sup> 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 EOT в течение 14 дней после прекращения приема исследуемого препарата и оценке EOS через 8 недель.
- <sup>d</sup> Если субъект преждевременно прекращает участие в исследовании (например, отзыв согласия), следует связаться с медицинским наблюдателем и провести оценку EOT.
- <sup>e</sup> Незапланированные визиты могут осуществляться с целью оценки НЯ, новых или ухудшившихся симптомов, физикального обследования, показателей жизненно важных функций, лабораторных тестов, ЭКГ и TTE при прекращении приема исследуемого препарата перед проведением процедуры SRT. Вся информация, собранная во время незапланированных визитов, будет записана в eCRF и включена в клиническую базу данных.
- <sup>f</sup> Будут оцениваться кровяное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания.
- <sup>g</sup> Следует сделать все возможное, чтобы один и тот же исследователь, который оценивал функциональный класс по NYHA на скрининге, неделе 16 и неделе 32, также оценивал функциональный класс по NYHA на неделе 80 и неделе 128.
- <sup>h</sup> Будет проведен сокращенный кардиопульмональный физикальный осмотр.
- <sup>i</sup> В ходе визитов исследования, во время которых осуществляются оценки по KCCQ-23 и EQ-5D-5L, они должны быть завершены до любой другой процедуры.

- <sup>j</sup> Субъекты должны воздерживаться от еды в течение  $\geq 4$  часов перед посленагрузочной стресс-ТТЕ.
- <sup>k</sup> Однократную ЭКГ в 12 отведениях будут выполнять перед введением дозы и после 10 минут отдыха в ходе визитов с недели 44 по неделю 56, на неделе 80, 104, 128 и 136, а также в ходе незапланированных визитов, если применимо. Каждый раз по завершении ЭКГ будет получена 10-секундная ЭКГ на бумаге, которая будет храниться в исходной документации субъекта.
- <sup>l</sup> Тест на беременность будут сдавать только женщины детородного возраста. При положительном результате в любое время следует провести анализ крови на беременность.
- <sup>m</sup> Исследуемый препарат может быть выдан, если незапланированный визит связан с последующим наблюдением после временной отмены, и исследуемый препарат вводится повторно.
- <sup>n</sup> Доза мавакамтена может быть повышена путем титрования на любом запланированном визите после недели 32, если оцененный в исследовательском центре градиент LVOT с пробой Вальсальвы составляет  $\geq 30$  мм рт. ст., а LVEF составляет  $\geq 50\%$ . Все увеличения дозы во время периода дозирования LTE должны быть одобрены медицинским наблюдателем MyoKardia, прежде чем они будут реализованы. Субъекты, у которых доза мавакамтена была увеличена в течение периода LTE, осуществляют незапланированный визит исследования через 4 недели после увеличения дозы, а затем возобновят обычный график визитов исследования.
- <sup>o</sup> Оценка на предмет наличия показаний к SRT может включать в себя кардиопульмональный нагрузочный тест (СПЕТ), если СПЕТ применяют в качестве стандартного метода оценки на предмет наличия показаний к SRT в исследовательском центре, но это не является обязательным.

Таблица 6.3 График проведения оценок после терапии по уменьшению перегородки

	Недели после SRT			
	24 ( $\pm 7$ дней)	48 ( $\pm 7$ дней)	72 ( $\pm 7$ дней)	96 ( $\pm 7$ дней)
Оценки <sup>a</sup>				
Послеоперационное наблюдение <sup>b</sup>	X			

Оценки <sup>a</sup>	Недели после SRT			
	24 (± 7 дней)	48 (± 7 дней)	72 (± 7 дней)	96 (± 7 дней)
Показатели жизненно важных функций <sup>c</sup>	X	X	X	X
НЯ	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные препараты	X	X	X	X
Физикальное обследование <sup>d</sup>	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 <sup>e</sup>	X	X	X	X
EQ-5D-5L <sup>e</sup>	X	X	X	X

НЯ — нежелательное явление; EQ-5D-5L — 5-мерный 5-уровневый вопросник EuroQol; KCCQ-23 — Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией (версия на 23 пункта); NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; SRT — терапия по уменьшению перегородки; ТТЕ — трансторакальная эхокардиограмма

<sup>a</sup> Субъекты, прекратившие прием исследуемого препарата для проведения SRT, пройдут оценку по окончании лечения в течение 14 дней, и им будет назначен телефонный звонок в рамках последующего наблюдения из исследовательского центра 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.

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> Будут оцениваться кровяное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания.

<sup>d</sup> Будет проведен сокращенный кардиопульмональный физикальный осмотр.

<sup>e</sup> KCCQ-23 и EQ-5D-5L необходимо заполнить до проведения любой другой процедуры.

Таблица 6.4 График проведения оценок после прекращения приема исследуемого препарата

Оценки <sup>a</sup>	Количество недель после прекращения приема исследуемого препарата			
	24 (± 7 дней)	48 (± 7 дней)	72 (± 7 дней)	96 (± 7 дней)
НЯ	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные препараты	X	X	X	X
Показатели жизненно важных функций <sup>b</sup>	X	X	X	X
Физикальное обследование <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	X	X	X	X
EQ-5D-5L <sup>d</sup>	X	X	X	X
Оценка SRT <sup>e</sup>	X	X	X	X

НЯ — нежелательное явление; ЭКГ — электрокардиограмма; EQ-5D-5L — 5-мерный 5-уровневый вопросник EuroQol; ICD — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; KCCQ-23 — Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией (версия на 23 пункта); NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; SRT — терапия по уменьшению перегородки; TTE — трансторакальная эхокардиограмма

- <sup>a</sup> 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.
- <sup>b</sup> Будут оцениваться кровяное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания.
- <sup>c</sup> Будет проведен сокращенный кардиопульмональный физикальный осмотр.
- <sup>d</sup> KCCQ-23 и EQ-5D-5L необходимо заполнить до проведения любой другой процедуры.
- <sup>e</sup> 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 слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое международное исследование фазы 3 в параллельных группах для оценки безопасности, переносимости и эффективности мавакамтена по сравнению с плацебо (1:1) у пациентов с симптоматической оНСМ

[471] Провели двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое международное исследование фазы 3 в параллельных группах для оценки безопасности, переносимости и эффективности мавакамтена по сравнению с плацебо (1:1) у пациентов с симптоматической оНСМ. В исследование был включен 251 участник (123 в группу мавакамтена, 128 в группу плацебо). Подгруппа участников согласилась участвовать в подисследовании CMR в выбранных исследовательских центрах. Рандомизация была стратифицирована в соответствии с функциональной классификацией по NYHA (класс II или III), наличием лечения 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:**

[472] Цели исследования были следующими

<b>Основная цель</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Сравнить влияние 30-недельного курса мавакамтена с плацебо на клинический ответ, включающий в себя</li></ul>
----------------------	--

	переносимость физической нагрузки и клинические симптомы у участников с симптоматической обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (оHCM)
<b>Второстепенные цели</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сравнить влияние 30-недельного курса мавакамтена с плацебо на симптомы и обструкцию выводящего тракта левого желудочка (LVOT), определяемую с помощью доплерэхокардиографии</li> <li>• Сравнить влияние 30-недельного курса мавакамтена с плацебо на переносимость физических нагрузок, клинические симптомы и исходы, о которых сообщает пациент.</li> <li>• Оценить безопасность и переносимость мавакамтена</li> <li>• Оценить фармакокинетические (ФК) характеристики мавакамтена</li> </ul>
<b>Поисковые цели</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценить влияние 30-недельного курса мавакамтена на обструкцию LVOT; 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</li> </ul>
<b>Цель подисследования магнитно-резонансной томографии сердца</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценить влияние мавакамтена на массу и структуру сердца по данным магнитно-резонансной томографии сердца (CMR)</li> </ul>

#### **Дизайн клинического исследования:**

[473] Исследование включало в себя 3 периода, проводимых согласно следующему дизайну:

[474] **1) Период скрининга (со дня -35 по день -1).** Участники пройдут различные общие, сердечно-легочные, лабораторные, симптоматические и PRO-оценки в течение 1–2 дней,

чтобы оценить их соответствие критериям участия в исследовании. Основные скрининговые тесты включают в себя электрокардиограмму (ЭКГ); трансторакальную эхокардиографию (ТТЕ) в покое, с пробой Вальсальвы и после физической нагрузки; а также кардиопульмональный нагрузочный тест (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.

[475] **2) Двойной заслепленный период лечения (со дня 1 [рандомизация] по неделю 30/окончание лечения [ЕОТ]).** Период двойного заслепленного лечения будет включать в себя 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 мавакаментом в исходной дозе 5 мг или соответствующим плацебо один раз в сутки (1 р/д). Впоследствии оценки, включая ЭКГ, ФК (минимальные концентрации в плазме) и ТТЕ, будут выполняться на каждом из 7 визитов 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 в зависимости от измерений спровоцированного градиента выводного тракта левого желудочка (LVOT), ограничиваясь диапазоном целевых концентраций в плазме (ФК) и клинической переносимостью (LVEF). 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).

[476] На неделе 30/ЕОТ участники пройдут СПЕТ и посленагрузочную ТТЕ. Для всех участников, на постоянной основе прекративших лечение до недели 30, следует как можно скорее осуществить визит раннего прекращения (early termination — ET), включая СПЕТ и

посленагрузочную ТТЕ. Участникам с ЕТ также будет предложено завершить все оставшиеся визиты и оценки в рамках исследования, включая визит на неделе 30.

[477] **3) Период последующего наблюдения после лечения (с недели 30/ЕОТ по неделе 38/конец 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 недели 22. Дизайн исследования приведен на Фиг. 16.

#### **Мониторинг безопасности:**

[478] Мониторинг безопасности осуществлялся следующим образом:

[479] Для обеспечения безопасности в течение всего периода двойного заслепленного лечения визиты в клинику будут осуществляться каждые 2–4 недели, начиная с недели 4, для первоначальной оценки клинической переносимости и безопасности. Визиты в клинику будут включать в себя, помимо прочего, клиническую оценку (симптомы, оценки PRO, оценку нежелательных явлений [НЯ]/серьезных нежелательных явлений [СНЯ]), ЭКГ, взятие образцов ФК, 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 в исследовательском центре результат измерения фракции выброса левого желудочка (LVEF) составил  $\leq 30\%$ , тогда исследователь будет немедленно уведомлен, а прием исследуемого препарата будет окончательно прекращен, как описано в протоколе.

[480] Оценками на неделях 4, 6, 8, 12, 18, 22 и 26 будут руководствоваться при 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 мавакаптена 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.

[481] В отдельных исследовательских центрах у участников будет возможность принять участие в подисследовании CMR. В него будет включено около 80 участников (~ 40 на группу лечения). В дополнение к основному графику процедур участники будут проходить CMR в день 1 и на неделе 30 (или за 5 дней перед каждым визитом).

**Исследуемое лечение:**

[482] 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 минимальными образцами ФК, взятыми на неделе 4, неделе 6 и неделе 8. Если на неделе 4 минимальное значение ФК составляло от 700 нг/мл до 1000 нг/мл, дозу снижали до 2,5 мг на неделе 6.

[483] В противном случае дозу корректировали (увеличивали, уменьшали или оставляли неизменной) на неделе 8 на основе оценок на неделе 6, а на неделе 14 — на основе оценок на неделе 12. Допустимые дозы после коррекции дозы на неделе 8 составляли 2,5 мг, 5 мг, 10 мг или плацебо. Допустимые дозы после коррекции дозы на неделе 14 составляли 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг или плацебо.

[484] Для дополнительной безопасности, если  $700 \text{ нг/мл} < \text{ФК на неделе 8} < 1000 \text{ нг/мл}$ , то через 2 недели (неделя 10) организовывали незапланированный визит для снижения дозы. После недели 14 оценки продолжали выполнять каждые 4 недели до недели 30/ЕОТ для мониторинга безопасности.

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

[486] Каждый субъект участвовал в исследовании до 43 недель: для проведения скрининга – до 5 недель; для проведения исследования – 38 недель ( $\pm 7$  дней).

**Критерии включения и невключения:**

[487] Применяли следующие критерии включения и невключения.

Таблица 7.0	
<b>Критерии включения</b>	Каждый участник должен соответствовать следующим критериям, чтобы быть включенным в это исследование: <ol style="list-style-type: none"><li>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</li><li>2. Возраст по меньшей мере 18 лет на момент скрининга</li><li>3. Масса тела превышает 45 кг на момент скрининга</li></ol>

	<p>4. Пациент имеет надлежащие акустические окна для обеспечения точных данных ТТЕ (см. Инструкцию по эхокардиографии)</p> <p>5. Диагноз оНСМ соответствует действующим рекомендациям Фонда Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов, т. е. соответствует обоим критериям, указанным ниже (критерии должны быть задокументированы в основной лаборатории эхокардиографии):</p> <p>А. Пациент имеет гипертрофию левого желудочка (LV) неизвестной этиологии с недилатированными желудочковыми камерами в отсутствие других кардиологических (например, гипертензии, аортального стеноза) или системных заболеваний и с максимальной толщиной стенки LV <math>\geq 15</math> мм (или <math>\geq 13</math> мм при отягощенном семейном анамнезе гипертрофической кардиомиопатии [НСМ]), что определено интерпретацией основной лаборатории, и</p> <p>В. Пациент имеет пиковый градиент LVOT <math>\geq 50</math> мм рт. ст. на скрининге по данным эхокардиографии в покое, после пробы Вальсальвы или после нагрузки (что подтверждено интерпретацией основной лаборатории эхокардиографии)</p> <p>6. Пациент имеет задокументированную LVEF <math>\geq 55\%</math> по результатам основной лаборатории эхокардиографии на скрининге ТТЕ в покое</p> <p>7. Пациент имеет градиент LVOT с пробой Вальсальвы при скрининговой ТТЕ <math>\geq 30</math> мм рт. ст., определенный основной лабораторией эхокардиографии</p> <p>8. Пациент имеет симптомы класса II или III по NYHA на скрининге</p>
--	--

	<p>9. Пациент имеет документально подтвержденное насыщение кислородом в покое <math>\geq 90\%</math> на скрининге</p> <p>10. Пациент способен выполнить СРЕТ в вертикальном положении и имеет дыхательный коэффициент (RER) <math>\geq 1,0</math> на скрининге в соответствии с центральным считыванием; если RER находится в диапазоне от 0,91 до 1,0, участник может быть включен в исследование, только если центральная лаборатория СРЕТ определит, что у субъекта была достигнута пиковая нагрузка (единственной разрешенной причиной для субпиковой производительности является [1] снижение систолического кровяного давления или [2] тяжелая стенокардия, как описано в Инструкции 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 и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства (ИМР).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• внутриматочное устройство (IUD)</li> <li>• внутриматочная гормон-высвобождающая система (IUS)</li> <li>• двусторонняя окклюзия труб</li> <li>• Женщина является хирургически бесплодной в течение 6 месяцев или находится в постменопаузе в течение 1 года. Необратимая стерилизация включает в себя гистерэктомию, двустороннюю овариэктомию,</li> </ul>
--	--

	<p>двустороннюю сальпингэктомию и/или документально подтвержденную двустороннюю окклюзию маточных труб по меньшей мере за 6 месяцев до скрининга. Женщины считаются находящимися в постменопаузе, 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> <p>Партнеры-мужчины также должны использовать контрацептивные средства (например, барьерные методы, презерватив или вазэктомию)</p>
<p><b>Критерии невключения</b></p>	<p>Участник, соответствующий любому из следующих критериев невключения, не может участвовать в этом исследовании:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пациент ранее участвовал в клиническом исследовании мавакамтена</li> <li>2. Повышенная чувствительность к любому из компонентов состава мавакамтена</li> <li>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)</li> <li>4. Наличие известного инфильтративного нарушения или нарушения накопления, вызывающего гипертрофию сердца, которая имитирует оНСМ, например, болезнь Фабри, амилоидоз или синдром Нунан с гипертрофией LV</li> <li>5. Наличие какого-либо заболевания, препятствующего проведению стресс-теста с физической нагрузкой в вертикальном положении</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"><li>6. Наличие в анамнезе обмороков в течение 6 месяцев до скрининга или устойчивой желудочковой тахикардии при физической нагрузке в течение 6 месяцев до скрининга</li><li>7. Наличие в анамнезе внезапной остановки сердца (в любое время) или известные случаи разрядки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ICD) / шоковой терапии угрожающей жизни желудочковой аритмии в течение 6 месяцев до скрининга (примечание: наличие в анамнезе антитахикардической стимуляции (АТС) в течение 6 месяцев или вообще допускается)</li><li>8. Наличие пароксизмальной, перемежающейся фибрилляции предсердий с наличием фибрилляции предсердий согласно оценке исследователем ЭКГ участника во время скрининга</li><li>9. Наличие персистирующей или постоянной фибрилляции предсердий при отсутствии антикоагулянтной терапии в течение по меньшей мере 4 недель перед скринингом и/или отсутствие достаточного контроля частоты сердечных сокращений в течение 6 месяцев перед скринингом (примечание — пациенты с персистирующей или постоянной фибрилляцией предсердий при наличии антикоагулянтной терапии и достаточного контроля частоты сердечных сокращений допускаются к участию)</li><li>10. Текущее лечение (в течение 14 дней до скрининга) или запланированное во время исследования лечение дизопирамидом или ранолазином</li><li>11. Текущее лечение (в течение 14 дней до скрининга) или запланированное во время исследования лечение комбинацией β-блокаторов и верапамила или комбинацией β-блокаторов и дилтиазема</li><li>12. Для индивидуумов, принимающих β-блокаторы, верапамил или дилтиазем, любая коррекция дозы этого препарата менее чем за 14 дней до скрининга или любое ожидаемое</li></ol>
--	--

	<p>изменение схемы лечения с применением этих препаратов во время исследования</p> <p>13. Пациент успешно прошел инвазивную терапию по уменьшению перегородки (хирургическая миктотомия или чрескожная спиртовая абляция перегородки [ASA]) в течение 6 месяцев до скрининга или наличие планов пройти один из этих видов терапии в ходе исследования (примечание: индивидуумы, которые прошли процедуру миктотомии или чрескожной ASA &gt;6 месяцев до скрининга, могут быть включены в исследование в случае соответствия по критерию приемлемости для градиента LVOT)</p> <p>14. Установка ICD или замена генератора импульсов в течение 2 месяцев до скрининга или запланированная установка нового ICD во время исследования (разрешена замена генератора импульсов, если это необходимо во время исследования)</p> <p>15. Наличие интервала QT с коррекцией по Fridericia (QTcF) &gt; 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 (&gt;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)</p>
--	---

	<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>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"> <li>• в исследование могут быть включены участники, успешно пролеченные по поводу нематастатического плоскоклеточного или базально-клеточного рака кожи или надлежащим образом пролеченные по поводу карциномы шейки матки in situ или протоковой карциномы молочной железы in situ (DCIS)</li> <li>• в исследование могут быть включены участники с другими злокачественными новообразованиями, у которых не было признаков рака в течение более 10 лет до скрининга</li> </ul> <p>21. Лабораторные параметры безопасности (биохимия, гематология, коагулограмма и анализ мочи) находятся за пределами нормы (в соответствии с референсным диапазоном центральной лаборатории) на скрининге по оценке центральной лаборатории; однако участник с лабораторными параметрами безопасности, выходящими за пределы нормы, может быть включен, если соблюдены все следующие условия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лабораторный показатель безопасности, выходящий за пределы нормы, расценивается исследователем как клинически незначимый</li> <li>• если есть результат определения аланинаминотрансферазы или</li> </ul>
--	--

	<p>аспартатаминотрансферазы, значение должно быть <math>&lt; 3</math> x верхних пределов референсного диапазона лаборатории</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• расчетная скорость клубочковой фильтрации с поправкой на размер тела составляет <math>\geq 30</math> мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul> <p>22. Наличие на скрининге положительного серологического теста 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 участника или препятствовать оценке, проведению процедур или завершению исследования</p> <p>24. Пациент принимает в настоящее время или принимал в течение 14 дней до скрининга запрещенные лекарственные средства, такие как ингибитор цитохрома Р450 (СYP) 2С19 (например, омепразол, эзомепразол), сильный ингибитор СYP 3А4 или зверобой. Альтернативные препараты, такие как пантопразол, разрешены и могут быть обсуждены с медицинским наблюдателем</p> <p>25. Предшествующее лечение кардиотоксическими агентами, такими как доксорубин или аналогичные препараты</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, непосредственно связанного с исследованием в центре проведения клинического исследования, любого поставщика исследования или спонсора исследования</p>
<p><b>Критерии включения/невключения</b> <b>в</b></p>	<p>Каждый участник должен соответствовать критериям включения/невключения и быть включенным в основное клиническое исследование EXPLORER-НСМ. Кроме того, для включения в это подисследование участники не должны иметь:</p>

<p><b>подисследование</b> <b>CMR</b></p>	<p>ICD или кардиостимулятор</p> <p>Фибрилляцию 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>
--	---

[488] **Конечные точки исследования:**

[489] В исследовании использовались следующие конечные точки:

<p><b>Основная конечная точка эффективности</b></p>	<p>Клинический ответ, который определяется как достижение следующего: 1) улучшение пикового потребления кислорода (<math>pVO_2</math>) по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин, как определено с помощью СРЕТ, и снижение на один или большее количество классов по функциональной классификации NYHA <i>или</i> 2) улучшение <math>pVO_2</math> на 3,0 мл/кг/мин или более без ухудшения функционального класса по NYHA.</p>
<p><b>Второстепенные конечные точки эффективности</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 пикового градиента LVOT после нагрузки</li> <li>• Доля участников с улучшением функционального класса по NYHA по меньшей мере на 1 класс от исходного уровня к неделе 30</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 показателя (<math>pVO_2</math>) по данным СРЕТ</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 качества жизни, связанного со здоровьем, о котором сообщают сами участники, по баллу KCCQ</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 тяжести симптомов HCM, о которой сообщают сами пациенты, по баллам опросника симптомов HCM (балл HCMSQ)</li> </ul>

<p><b>Поисковые конечные точки эффективности</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доля участников, достигших пикового градиента LVOT после нагрузки &lt; 50 мм рт. ст. на неделе 30</li> <li>• Доля участников, достигших пикового градиента LVOT после нагрузки &lt; 30 мм рт. ст. на неделе 30</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 эхокардиографических показателей структуры сердца (толщина стенки LV) и функции сердца (систолические и диастолические параметры)</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 концентрации N-концевого натрийуретического пептида рго b-типа (NT-ргоBNP) в динамике</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 следующих конечных точек, о которых сообщают сами пациенты: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Воспринимаемое состояние здоровья / качество жизни, связанное со здоровьем, оцениваемые по баллам 5-мерного 5-уровневого вопросника EuroQol</li> <li>○ Ухудшение производительности труда и активности, оцениваемые по баллам опросника «Ухудшение производительности труда и активности»</li> <li>○ Воспринимаемая тяжесть симптомов, оцениваемая по баллам опросников «Общее впечатление пациента об изменении» и «Общее впечатление пациента о тяжести»</li> </ul> </li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 профилей сердечного ритма</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 ежедневного количества шагов и других параметров акселерометрии</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 модели прогнозирования риска HCM</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 уровня hs-сердечного тропонина-I</li> </ul>
<p><b>Конечные точки безопасности</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота серьезных нежелательных кардиологических явлений (смерть, инсульт, острый инфаркт миокарда)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота госпитализаций (как из-за сердечно-сосудистых явлений (CV), так и не CV явлений)</li> <li>• Частота случаев сердечной недостаточности (HF) (включая госпитализации по поводу HF и обращения в отделение неотложной помощи (emergency room — ER)/амбулаторные посещения (outpatient — OP) по поводу HF)</li> <li>• Частота фибрилляции/трепетания предсердий (новые случаи с момента скрининга)</li> <li>• Частота ICD-терапии и реанимационных мероприятий по поводу остановки сердца</li> <li>• Частота желудочковых тахикардий (включая желудочковую тахикардию (ЖТ), фибрилляцию желудочков (VF) и полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»)</li> <li>• Частота обмороков и судорог</li> <li>• Частота и тяжесть нежелательных явлений, возникающих во время лечения (TEAE), СНЯ, возникающих во время лечения, и лабораторных отклонений (включая тенденции NT-proBNP)</li> </ul>
<b>Фармакокинетические конечные точки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Концентрация мавакамтена в плазме в динамике</li> <li>• ФК-параметры с применением популяционного ФК-подхода</li> </ul>
<b>Конечные точки в подисследовании CMR</b>	<p><b>Основная конечная точка</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 индекса массы LV</li> </ul> <p><b>Поисковые конечные точки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 миокардиального фиброза, измеряемого с помощью позднего усиления гадолинием</li> <li>• Изменение от исходного уровня к неделе 30 клеточной гипертрофии, объема и функции левого предсердия и функции LV</li> </ul>

## Результаты

**Эффективность:**

[490] 45 из 123 пациентов в совокупности всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению (36,6%) достигли основной конечной точки эффективности в виде клинического ответа, который определяется как достижение следующего: 1) улучшение пикового потребления кислорода ( $pVO_2$ ) по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин, как определено с помощью СРЕТ, и снижение на один или большее количество классов по функциональной классификации NYHA или 2) улучшение  $pVO_2$  на 3,0 мл/кг/мин или более без ухудшения функционального класса по NYHA (называется «составной функциональный ответ»). Только 22 из 128 пациентов в группе плацебо (17,2%) достигли основной конечной точки эффективности. Мавакамтен обеспечил статистически значимое преимущество в отношении основной конечной точки эффективности. Данные в отношении основной конечной точки эффективности приведены в таблице 7.1

Таблица 7.1 — Результаты достижения основной конечной точки эффективности

<b>Основная конечная точка</b>	<b>Мавакамтен (n = 123)</b>	<b>Плацебо (n = 128)</b>	<b>Мавакамтен по сравнению с плацебо</b>
<b>Достигли составного функционального ответа*, любой тип, n (%)</b>	<b>45 (36,6)</b>	<b>22 (17,2)</b>	<b>19,4</b>
<b>95% ДИ</b>			<b>(8,67, 30,13)</b>
<b>p-значение</b>			<b>0,0005</b>
Тип 1 ответа, n (%)	41 (33,3)	18 (14,1)	19,3
95% ДИ			(8,99, 29,55)
Тип 2 ответа, n (%)	29 (23,6)	14 (10,9)	12,6
95% ДИ			(3,39, 21,89)
<b><math>pVO_2 \geq 3,0</math> и NYHA <math>\geq 1</math></b>	<b>25 (20,3)</b>	<b>10 (7,8)</b>	<b>12,5</b>
95% ДИ			(4,02, 21,01)

\*Определения ответа:

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

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

[491] Данные в отношении второстепенных конечных точек эффективности приведены в таблице 7.2. Мавакамтен обеспечил статистически значимое преимущество в отношении всех второстепенных конечных точек эффективности.

Таблица 7.2 — Результаты достижения второстепенных конечных точек эффективности

<b>Второстепенная конечная точка (Изменение от исходного уровня)</b>	<b>Мавакамтен (n=123)</b>	<b>Плацебо (n=128)</b>	<b>Мавакамтен по сравнению с плацебо Отличие (95% ДИ) р-значение</b>
Пиковый градиент LVOT после нагрузки, мм рт.ст., среднее (СО)	-47,2 (40,3)	-10,7 (29,6)	-35,5 (-43,1, -27,9) <0,0001
pVO <sub>2</sub> , мл/кг/мин, среднее (СО)	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 (СО)	13,6 (14,4)	4,2 (13,7)	9,1 (5,46, 12,66) <0,0001
KCCQ-OSS, среднее (СО)	14,87 (15,8)	5,45 (13,7)	9,12 (5,46, 12,80) <0,0001
Суммарный балл симптомов по KCCQ, среднее (СО)	12,44 (15,0)	4,79 (15,9)	7,60 (3,68, 11,52) 0,0002
Балл по HCMSEQ-SoB, среднее (СО)	-2,82 (2,7)	-0,85 (2,4)	-1,8 (-2,402, -1,196) <0,0001

[492] Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией (версия на 23 пункта) (KCCQ-23) представляет собой опросник, заполняемый пациентом, который измеряет влияние сердечно-сосудистого заболевания пациентов или его лечения на 6 различных областей в течение 2-недельного периода оценки: симптомы/признаки, физические ограничения, качество жизни, социальные ограничения, уверенность в себе и стабильность симптомов (Green et al, 2000). В дополнение к отдельным областям по KCCQ-23 можно рассчитать 2 суммарных балла: общий суммарный балл (overall summary score — OSS) (включает в себя баллы общей симптоматики, физического ограничения, социальных ограничений и качества жизни) и клинический суммарный балл (clinical summary score — CSS) (объединяет баллы общей симптоматики и физического ограничения). Баллы

варьируются от 0 до 100, при этом более высокие баллы отражают лучшее состояние здоровья.

[493] Балл по HCMSQ представляет собой инструмент оценки результатов, сообщаемых пациентами (опросник), применяемый для оценки симптомов HCM в клинической практике, чтобы сообщить диагноз, чтобы конкретно определить симптомы HCM, а также чтобы оценить терапевтический ответ по временной продолжительности. Балл по HCMSQ-SoB представляет собой подбалл 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).

[494] 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 = В умеренной степени 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(-лась) выполнить таких действий 0 = Совсем нет 1 = Легкая 2 = В умеренной степени 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(-лась) выполнить таких действий 0 = Совсем нет 1 = Легкая 2 = В умеренной степени 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(-лась) выполнить таких действий 0 = Совсем нет 1 = Легкая 2 = В умеренной степени 3 = Тяжелая 4 = Очень тяжелая 5 = Слишком тяжелая одышка для выполнения таких действий
	5 (удалено)	Опишите самую сильную одышку за последние 24 часа.	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 = В умеренной степени 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 = Легко 2 = В умеренной степени 3 = Тяжело 4 = Очень тяжело
Боль в груди	9	Испытывали ли вы боль в груди в течение последних 24 часов?	0 = Совсем нет 1 = Легкая 2 = В умеренной степени 3 = Тяжелая 4 = Очень тяжелая
Головокружение	10	Было ли у вас головокружение в течение последних 24 часов?	0 = Совсем нет 1 = Легкое 2 = В умеренной степени 3 = Тяжелое

			4 = Очень тяжелое
Обморок	11	Были ли вы в обмороке или теряли сознание в течение последних 24 часов?	1 = Да 0 = Нет

[495] 65% пациентов, принимавших мавакамтен, достигли статуса класса I по NYHA по сравнению с 21% пациентов, принимавших плацебо. 57% пациентов, принимавших мавакамтен, достигли пикового градиента LVOT после нагрузки ниже 30 мм рт. ст. по сравнению с 7% пациентов, принимавших плацебо. 27% пациентов, принимавших мавакамтен, достигли полного ответа (NYHA I и все градиенты LVOT ниже 30 мм рт. ст.) по сравнению с 1% пациентов, принимавших плацебо.

[496] Данные в отношении ключевых поисковых конечных точек эффективности приведены в таблице 7.3. Мавакамтен продемонстрировал статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо относительно каждой ключевой поисковой конечной точки эффективности.

Таблица 7.3 — Результаты достижения ключевых поисковых конечных точек эффективности

<b>Поисковые конечные точки</b>	<b>Мавакамтен п/подлежащие оценке (%)</b>	<b>Плацебо п/подлежащие оценке (%)</b>	<b>Мавакамтен по сравнению с плацебо Отличие (95% ДИ) р-значение</b>
Пиковый градиент LVOT после нагрузки < 50 мм рт.ст	75/101 (74,3)	22/106 (20,8)	53,5 (42,0, 65,0) <0,0001
Пиковый градиент LVOT после нагрузки < 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	76/94	33/97	46,9 (34,5, 59,2)

(систолическое переднее движение митрального клапана)	(80,9)	(34,0)	<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 LVOT <30 мм рт.ст

[497] 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

<b>Биомаркер</b>	<b>Мавакамтен</b> <b>Среднее</b> <b>геометрическое</b> <b>(КВ%)</b> <b>Исходный</b> <b>уровень</b>	<b>Плацебо</b> <b>Среднее</b> <b>геометрическое</b> <b>(КВ%)</b> <b>Исходный</b> <b>уровень</b>	<b>Мавакамтен</b> <b>Отношение</b> <b>недели 30 к</b> <b>исх. ур</b> <b>(КВ%)</b>	<b>Плацебо</b> <b>Отношение</b> <b>недели 30 к</b> <b>исх. ур</b> <b>(КВ%)</b>	<b>Мавакамтен</b> <b>по</b> <b>сравнению с</b> <b>плацебо</b> <b>Модель Est</b> <b>RR (95%</b> <b>ДИ)</b> <b>p-значение</b>
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

[498] 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

	<b>Мавакамтен (n = 123)</b>	<b>Плацебо (n = 128)</b>
Возраст, среднее значение, лет (CO)	58,5 (12,2)	58,5 (11,8)
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 по NYHA, n (%)		
Класс II	88 (71,5)	95 (74,2)
Класс III	35 (28,5)	33 (25,8)
Пиковое значение VO <sub>2</sub> , мл/кг/мин, среднее (CO)	18,93 (4,86)	19,90 (4,91)
NT-proBNP, пг/мл, медиана, (Q1, Q3)	783,5 (373, 1759)	648 (354, 1360)
Фоновая терапия, n (%)		
Бета-блокатор	94 (76)	95 (74)
Блокатор кальциевых каналов	25 (20)	17 (13)
LVEF, % (CO)	74,1 (5,8)	74,2 (5,9)
Градиент LVOT в покое, мм рт.ст., среднее (CO)	51,7 (29,4)	51,1 (31,9)
Градиент LVOT с пробой Вальсальвы, мм рт.ст., среднее (CO)	72,3 (31,7)	73,9 (32,0)
Градиент LVOT после нагрузки, мм рт.ст., среднее (CO)	85,7 (34,3)	84,7 (35,6)
Толщина межжелудочковой перегородки, мм, среднее (CO)	16,8 (2,5)	16,7 (2,8)
Толщина задней стенки, мм, среднее (CO)	11,7 (2,4)	11,4 (2,4)

Латеральная $e'$ , см/с, среднее (СО)	6,3 (2,0)	6,6 (2,4)
Септальная $e'$ , см/с, среднее (СО)	4,6 (1,2)	4,8 (1,5)
$E/e'$ средн, среднее (СО)	19,1 (6,5)	19,3 (8,3)
Индекс объема LA, мл/м <sup>2</sup> , среднее (СО)	40,3 (12,1)	40,6 (13,8)

[499] Данные также были исследованы в отношении подгрупп пациентов, получавших фоновую терапию  $\beta$ -блокатором(-ами), по сравнению с пациентами, не получавшими такую терапию. Большинство пациентов, не получавших  $\beta$ -блокатор(-ы), получали блокатор(-ы) кальциевых каналов, а несколько пациентов не получали ни  $\beta$ -блокатор(-ы), ни блокатор(-ы) кальциевых каналов. У пациентов без сопутствующей  $\beta$ -блокады эффект лечения мавакамтенем на основную конечную точку был сильнее по сравнению с пациентами, получавшими  $\beta$ -блокатор(-ы).

[500] Для пациентов, не получавших  $\beta$ -блокатор(-ы), доля пациентов, принимавших мавакамтен ( $n=29$ ), которые достигли основной конечной точки, была выше на 52,6% по сравнению с соответствующими пациентами, получавшими плацебо ( $n=33$ ). Для пациентов, получавших  $\beta$ -блокатор(-ы), доля пациентов, принимавших мавакамтен ( $n=94$ ), которые достигли основной конечной точки, была выше на 8,7% по сравнению с соответствующими пациентами, получавшими плацебо ( $n=95$ ). Среднее пиковое значение частоты сердечных сокращений при физической нагрузке, как правило, было ниже в подгруппе пациентов, принимавших  $\beta$ -блокатор(-ы) (119 уд/мин на исходном уровне), по сравнению с пациентами, не принимавшими  $\beta$ -блокатор(-ы) (138 уд/мин на исходном уровне). Кроме того, среднее значение  $rVO_2$ , являющееся компонентом основной конечной точки, было ниже в подгруппе пациентов, принимавших  $\beta$ -блокатор(-ы), на исходном уровне, а среднее изменение на неделе 30 значения  $rVO_2$  также было ниже в подгруппе пациентов, принимавших  $\beta$ -блокатор(-ы) (1,1 мл/кг/мин), по сравнению с пациентами, не принимавшими  $\beta$ -блокатор(-ы) (2,2 мл/кг/мин).

[501] Независимые от частоты сердечных сокращений параметры CPET, включая наклон  $VE/VCO_2$ , продемонстрировали улучшение в группе мавакамтена по сравнению с группой плацебо, независимо от приема  $\beta$ -блокатора(-ов). Изменение наклона  $VE/CO_2$  по сравнению с исходным уровнем на неделе 30 составило -2,5 в подгруппе пациентов, принимавших  $\beta$ -

блокатор(-ы), и -2,5 в подгруппе пациентов, не принимавших  $\beta$ -блокатор(-ы). Показатели улучшения на по меньшей мере один класс по NYHA при лечении мавакамтенем были также аналогичны среди пациентов, получавших  $\beta$ -блокатор(-ы), и пациентов, не получавших  $\beta$ -блокатор(-ы) (оба показателя 65%). Все второстепенные конечные точки, включая изменение градиента LVOT, продемонстрировали устойчивое преимущество мавакамтена во всех подгруппах, независимо от применения  $\beta$ -блокатора(-ов).

[502] Устойчивое преимущество лечения мавакамтенем наблюдалось во всех подгруппах пациентов. На Фиг. 17 и 18 показаны лесовидные диаграммы эффекта лечения на градиент LVOT после нагрузки и на основную составную конечную точку по подгруппам.

### **Безопасность**

[503] 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 СНЯ, связанных с заболеванием, не сообщалось. Сообщалось о пяти случаях окончательного прекращения лечения: 3 были обусловлены нежелательными явлениями, из которых 2 были в группе мавакамтена (фибрилляция предсердий, обморок) и 1 в группе плацебо (внезапная смерть); и 2 были обусловлены отказом самих субъектов (1 в группе мавакамтена и 1 в группе плацебо), из которых один случай был обусловлен переездом субъекта из места нахождения исследовательского центра, а другой случай был обусловлен решением пациента прекратить прием исследуемого препарата.

[504] 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 СНЯ до недели 30. Среди субъектов, принимавших плацебо, НЯ наблюдались у 11 (8,6%). Количество СНЯ 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.

[505] 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 в группе мавакамтена, 2 в группе плацебо). После изменения дозы все пациенты, принимавшие мавакамтен, вернулись в исследование и завершили его.

[506] **Заключение:**

[507] Мавакамтен продемонстрировал устойчивый эффект лечения на основную и все второстепенные конечные точки в опорном исследовании фазы 3 EXPLORER со статистической значимостью ( $p \leq 0,0006$  для всех конечных точек). 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.

[508] Данные опорного исследования EXPLORER подтверждают возможность безопасного введения доз мавакамтена для достижения статистически и клинически значимых результатов. Лечение мавакамтеном привело к статистически значимому преимуществу по сравнению с плацебо ( $p = 0,0005$ ) относительно основной конечной точки исследования EXPLORER-НЧМ, комплексного функционального анализа, предназначенного для определения влияния мавакамтена как на симптомы, так и на сердечную функцию. Второстепенные конечные точки также продемонстрировали статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо.

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

[510] **Долгосрочное исследование продления терапии.**

[511] Участники могут получать мавакамтен в рамках долгосрочного исследования продления терапии после завершения исследования Explorer. Фоновая терапия кардиомиопатии (например, бета-блокатором, верапамилом или дилтиаземом) разрешена в ходе этого исследования продления терапии, при условии что участник принимал стабильную дозу в течение по меньшей мере 14 дней до скрининга. Фоновая терапия, включая бета-блокатор, может быть скорректирована или прекращена после того, как участник будет получать лечение мавакамтеном в течение 24 недель в рамках этого исследования продления терапии.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента с сердечной гиперсократимостью, нарушением расслабления сердца и/или гипертрофией левого желудочка, причем пациент получает терапию  $\beta$ -блокатором, при этом способ включает:

введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора миозина в течение первой фазы лечения, во время которой пациент также получает терапию  $\beta$ -блокатором; и

продолжение введения пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора миозина в течение второй фазы лечения, во время которой пациент (а) не получает терапию  $\beta$ -блокатором или (b) получает сокращенную терапию  $\beta$ -блокатором.

2. Способ по п. 1, в котором пациент не получает терапию  $\beta$ -блокатором в течение второй фазы лечения.

3. Способ по п. 1, в котором пациент получает сокращенную терапию  $\beta$ -блокатором в течение второй фазы лечения.

4. Способ по п. 3, в котором сокращенная терапия  $\beta$ -блокатором включает в себя уменьшенную дозу  $\beta$ -блокатора.

5. Способ по п. 3, в котором сокращенная терапия  $\beta$ -блокатором включает в себя менее частое введение дозы  $\beta$ -блокатора.

6. Способ по п. 1, включающий переход от первой фазы лечения ко второй фазе лечения, когда пациент достигает терапевтически эффективного стационарного состояния ингибитора миозина.

7. Способ по п. 6, в котором стационарное состояние достигается, когда пациент достигает величины дозы без значительного изменения эффективности.

8. Способ по п. 6, в котором стационарное состояние достигается за период времени, в около 4–5 раз превышающий период полужизни ингибитора миозина, после введения ингибитора миозина.

9. Способ по п. 6, в котором стационарное состояние достигается за период времени, в около 4,5 раза превышающий период полужизни ингибитора миозина, после введения ингибитора миозина.

10. Способ по п. 7, в котором пациент достигает стационарного состояния, когда пациент достигает величины дозы, при которой градиент Вальсальвы или градиент LVOT после нагрузки пациента остаются ниже 30 мм рт. ст.

11. Способ по п. 10, в котором пациент достигает стационарного состояния, когда пациент достигает величины дозы, при которой градиент Вальсальвы или градиент LVOT после нагрузки пациента остаются ниже 30 мм рт. ст., а фракция выброса остается выше 50%.
12. Способ по любому из пп. 1–11, в котором первая фаза лечения составляет от около 4 недель до около 28 недель.
13. Способ по п. 12, в котором первая фаза лечения составляет около 24 недель.
14. Способ по п. 1, включающий переход от первой фазы лечения ко второй фазе лечения, когда пациент достигает значения градиента Вальсальвы или градиента LVOT после нагрузки ниже 30 мм рт. ст.
15. Способ по п. 14, включающий переход от первой фазы лечения ко второй фазе лечения, когда пациент достигает значения градиента Вальсальвы или градиента LVOT после нагрузки ниже 30 мм рт. ст, а фракция выброса превышает 50%.
16. Способ по п. 1, в котором ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль, а способ включает переход от первой фазы лечения ко второй фазе лечения, когда пациент достигает минимальной концентрации мавакамтена в плазме крови от 350 до 700 нг/мл.
17. Способ по любому из пп. 1–5 или 14–16, в котором первая фаза лечения составляет от около 4 недель до около 28 недель.
18. Способ по п. 17, в котором первая фаза лечения составляет около 4–6 недель, причем доза в стационарном состоянии составляет около 5 мг мавакамтена в сутки.
19. Способ по п. 17, в котором первая фаза лечения составляет около 14 недель.
20. Способ по п. 1, включающий переход от первой фазы лечения ко второй фазе лечения, когда пациент испытывает побочный эффект от терапии  $\beta$ -блокатором.
21. Способ по п. 20, в котором побочный эффект представляет собой усталость, ортостатическую гипертензию, эректильную дисфункцию или любую их комбинацию.
22. Способ по п. 1, включающий переход от первой фазы лечения ко второй фазе лечения, когда клиницист считает необходимым прекратить или сократить объем терапии  $\beta$ -блокатором.
23. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.
24. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент имеет гипертрофическую кардиомиопатию (HCM).

25. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент имеет обструктивную гипертрофическую кардиомиопатию (оHCM).
26. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент имеет необструктивную гипертрофическую кардиомиопатию (нHCM).
27. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент страдает от сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).
28. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент не страдает от одного или большего количества или не страдает от любого из следующих заболеваний: коронарная болезнь сердца (КБС), боль в груди, стенокардия, наджелудочковая аритмия, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, стрессовая кардиомиопатия, сердечная гипертензия, желудочковая тахикардия (ЖТ), клапанный порок, аортальный стеноз и ишемическая болезнь сердца.
29. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент не страдает от фибрилляции предсердий.
30. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент не страдает от коронарной болезни сердца (КБС).
31. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором терапия  $\beta$ -блокатором включает в себя введение одного или большего количества  $\beta$ -блокаторов, выбранных из группы, состоящей из ацебутолола, атенолола, бетаксолола, бисопролола, метопролола, надолола, небиволола, пропранолола и соталола.
32. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пиковая переносимость физических нагрузок пациента повышается и/или достигает максимума.
33. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент достигает улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на около 2,2 мл/кг/мин.
34. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент достигает (i) улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижение класса по NYHA на 1 или более, или (ii) улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на 3,0 мл/кг/мин без ухудшения класса по NYHA.
35. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент имеет фракцию выброса  $>55\%$  перед началом первой фазы лечения.
36. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент имеет  $E/e' >14$  перед началом первой фазы лечения.

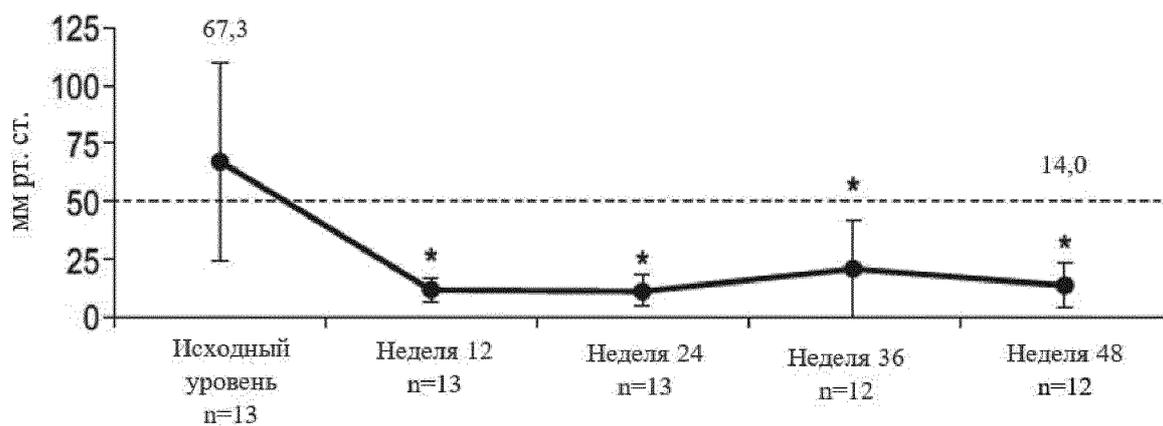
37. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент имеет толщину стенки левого желудочка  $\geq 15$  мм или  $\geq 13$  мм и семейный анамнез HCM перед началом первой фазы лечения.
38. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент с сердечной гиперсократимостью имеет фракцию выброса  $>55\%$  и признаки оHCM, HCM и/или симптомы сердечной недостаточности перед началом первой фазы лечения.
39. Способ лечения пациента с сердечной гиперсократимостью, нарушением расслабления сердца и/или гипертрофией левого желудочка, причем пациент получает терапию  $\beta$ -блокатором, при этом способ включает:
- прекращение терапии  $\beta$ -блокатором или сокращение объема терапии  $\beta$ -блокатором;
  - и
  - введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора миозина.
40. Способ по п. 39, включающий прекращение терапии  $\beta$ -блокатором.
41. Способ по п. 39, включающий сокращение объема терапии  $\beta$ -блокатором.
42. Способ по п. 41, в котором сокращение терапии  $\beta$ -блокатором включает в себя уменьшение дозы  $\beta$ -блокатора.
43. Способ по п. 41, в котором сокращение терапии  $\beta$ -блокатором включает в себя уменьшение частоты введения дозы  $\beta$ -блокатора.
44. Способ по любому из пп. 39–43, в котором ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.
45. Способ по п. 44, в котором введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора миозина включает в себя введение исходной дозы 5 мг мавакамтена в сутки.
46. Способ по п. 45, в котором исходную дозу 5 мг мавакамтена в сутки корректируют или сохраняют на основе градиента Вальсальвы или градиента LVOT после нагрузки у пациента.
47. Способ по п. 46, в котором исходную дозу мавакамтена уменьшают до 2,5 мг, если градиент Вальсальвы или градиент LVOT после нагрузки у пациента составляет менее 30 мм рт. ст.
48. Способ по п. 47, в котором исходную дозу мавакамтена уменьшают до 2,5 мг, если градиент Вальсальвы или градиент LVOT после нагрузки у пациента составляет менее 30 мм рт. ст. спустя 8 недель введения 5 мг мавакамтена в сутки.

49. Способ по п. 46, в котором исходную дозу мавакамтена увеличивают до 10 мг, если градиент Вальсальвы или градиент LVOT после нагрузки у пациента превышает или равен 30 мм рт. ст.
50. Способ по п. 49, в котором исходную дозу мавакамтена увеличивают до 10 мг, если градиент Вальсальвы или градиент LVOT после нагрузки у пациента превышает или равен 30 мм рт. ст. спустя 8 недель введения 5 мг мавакамтена в сутки.
51. Способ по любому из пп. 39–50, в котором пациент имеет гипертрофическую кардиомиопатию (HCM).
52. Способ по п. 51, в котором пациент имеет обструктивную гипертрофическую кардиомиопатию (oHCM).
53. Способ по п. 51, в котором пациент имеет необструктивную гипертрофическую кардиомиопатию (nHCM).
54. Способ по любому из пп. 39–50, в котором пациент страдает от сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).
55. Способ по любому из пп. 39–54, в котором пациент не страдает от одного или большего количества или не страдает от любого из следующих заболеваний: коронарная болезнь сердца (КБС), боль в груди, стенокардия, наджелудочковая аритмия, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, стрессовая кардиомиопатия, сердечная гипертензия, желудочковая тахикардия (ЖТ), клапанный порок, аортальный стеноз и ишемическая болезнь сердца.
56. Способ по п. 55, в котором пациент не страдает от фибрилляции предсердий.
57. Способ по п. 55 или 56, в котором пациент не страдает от коронарной болезни сердца (КБС).
58. Способ по любому из пп. 39–57, в котором терапия  $\beta$ -блокатором включает в себя введение одного или большего количества  $\beta$ -блокаторов, выбранных из группы, состоящей из ацебутолола, атенолола, бетаксолола, бисопролола, метопролола, надолола, небивола, пропранолола и соталола.
59. Способ по любому из пп. 39–58, в котором пиковая переносимость физических нагрузок пациента повышается и/или достигает максимума.
60. Способ по любому из пп. 39–59, в котором пациент достигает улучшения  $rVO_2$  по меньшей мере на около 2,2 мл/кг/мин.
61. Способ по любому из пп. 39–60, в котором пациент достигает (i) улучшения  $rVO_2$  по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижение класса по NYHA на 1 или более, или (ii) улучшения  $rVO_2$  по меньшей мере на 3,0 мл/кг/мин без ухудшения класса по NYHA.

62. Способ по любому из пп. 39–61, в котором пациент имеет фракцию выброса  $>55\%$  перед введением ингибитора миозина.
63. Способ по любому из пп. 39–62, в котором пациент имеет  $E/e' >14$  перед введением ингибитора миозина.
64. Способ по любому из пп. 39–63, в котором пациент имеет толщину стенки левого желудочка  $\geq 15$  мм или  $\geq 13$  мм и семейный анамнез НСМ перед введением ингибитора миозина.
65. Способ по любому из пп. 39–64, в котором пациент с сердечной гиперсократимостью имеет фракцию выброса  $>55\%$  и признаки оНСМ, НСМ и/или симптомы сердечной недостаточности перед началом первой фазы лечения.
66. Способ лечения пациента с сердечной гиперсократимостью, нарушением расслабления сердца и/или гипертрофией левого желудочка, причем пациент не получает терапию  $\beta$ -блокатором, при этом способ включает:  
введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора миозина.
67. Способ по п. 66, в котором пациент никогда не получал терапию  $\beta$ -блокатором.
68. Способ по п. 66, в котором пациент ранее получал терапию  $\beta$ -блокатором, но не получал терапию  $\beta$ -блокатором в течение по меньшей мере 14 дней перед введением ингибитора миозина.
69. Способ по п. 66, в котором пациент ранее получал терапию  $\beta$ -блокатором, но не получал терапию  $\beta$ -блокатором в течение по меньшей мере 30, по меньшей мере 60 или по меньшей мере 90 дней перед введением ингибитора миозина.
70. Способ по любому из пп. 66–69, в котором пациент является спортсменом или ведет активный образ жизни.
71. Способ по любому из пп. 66–70, в котором ингибитор миозина представляет собой мавакамтен или его фармацевтически приемлемую соль.
72. Способ по любому из пп. 66–71, в котором пациент имеет гипертрофическую кардиомиопатию (НСМ).
73. Способ по п. 72, в котором пациент имеет обструктивную гипертрофическую кардиомиопатию (оНСМ).
74. Способ по п. 72, в котором пациент имеет необструктивную гипертрофическую кардиомиопатию (нНСМ).
75. Способ по любому из пп. 66–71, в котором пациент страдает от сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

76. Способ по любому из пп. 66–75, в котором пациент не страдает от одного или большего количества или не страдает от любого из следующих заболеваний: коронарная болезнь сердца (КБС), боль в груди, стенокардия, наджелудочковая аритмия, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, стрессовая кардиомиопатия, сердечная гипертензия, желудочковая тахикардия (ЖТ), клапанный порок, аортальный стеноз и ишемическая болезнь сердца.
77. Способ по п. 76, в котором пациент не страдает от фибрилляции предсердий.
78. Способ по п. 76 или 77, в котором пациент не страдает от коронарной болезни сердца (КБС).
79. Способ по любому из пп. 66–78, в котором терапия  $\beta$ -блокатором включает в себя введение одного или большего количества  $\beta$ -блокаторов, выбранных из группы, состоящей из ацебутолола, атенолола, бетаксолола, бисопролола, метопролола, надолола, небивола, пропранолола и соталола.
80. Способ по любому из пп. 66–79, в котором пиковая переносимость физических нагрузок пациента повышается и/или достигает максимума.
81. Способ по любому из пп. 66–80, в котором пациент достигает улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на около 2,2 мл/кг/мин.
82. Способ по любому из пп. 66–81, в котором пациент достигает (i) улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на 1,5 мл/кг/мин и снижение класса по NYHA на 1 или более, или (ii) улучшения  $pVO_2$  по меньшей мере на 3,0 мл/кг/мин без ухудшения класса по NYHA.
83. Способ по любому из пп. 66–82, в котором пациент имеет фракцию выброса  $>55\%$  перед введением ингибитора миозина.
84. Способ по любому из пп. 66–83, в котором пациент имеет  $E/e' >14$  перед введением ингибитора миозина.
85. Способ по любому из пп. 66–84, в котором пациент имеет толщину стенки левого желудочка  $\geq 15$  мм или  $\geq 13$  мм и семейный анамнез HCM перед введением ингибитора миозина.
86. Способ по любому из пп. 66–85, в котором пациент с сердечной гиперсократимостью имеет фракцию выброса  $>55\%$  и признаки оHCM, HCM и/или симптомы сердечной недостаточности перед началом первой фазы лечения.

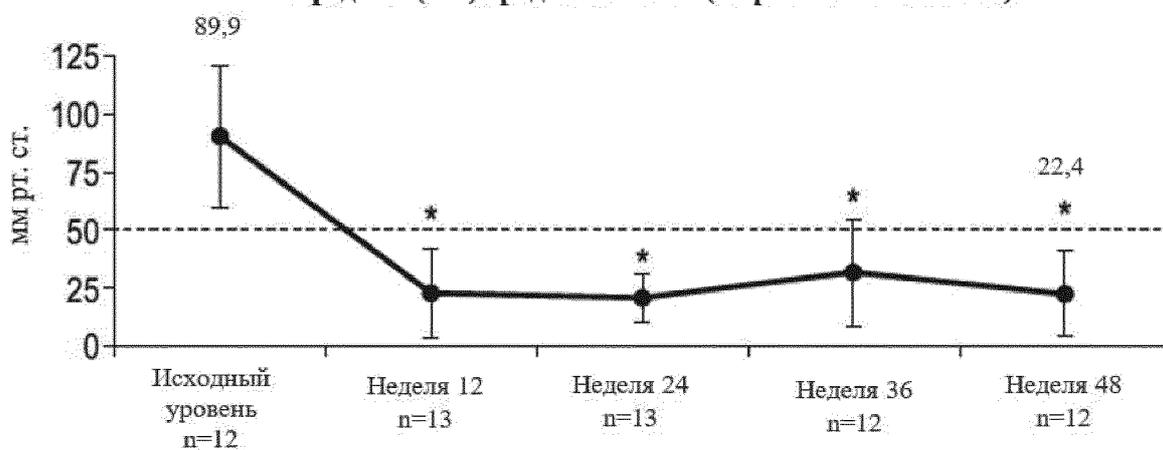
### Средний (СО) градиент LVOT (в покое)



$p < 0,01$  для изменения относительно исходного уровня.

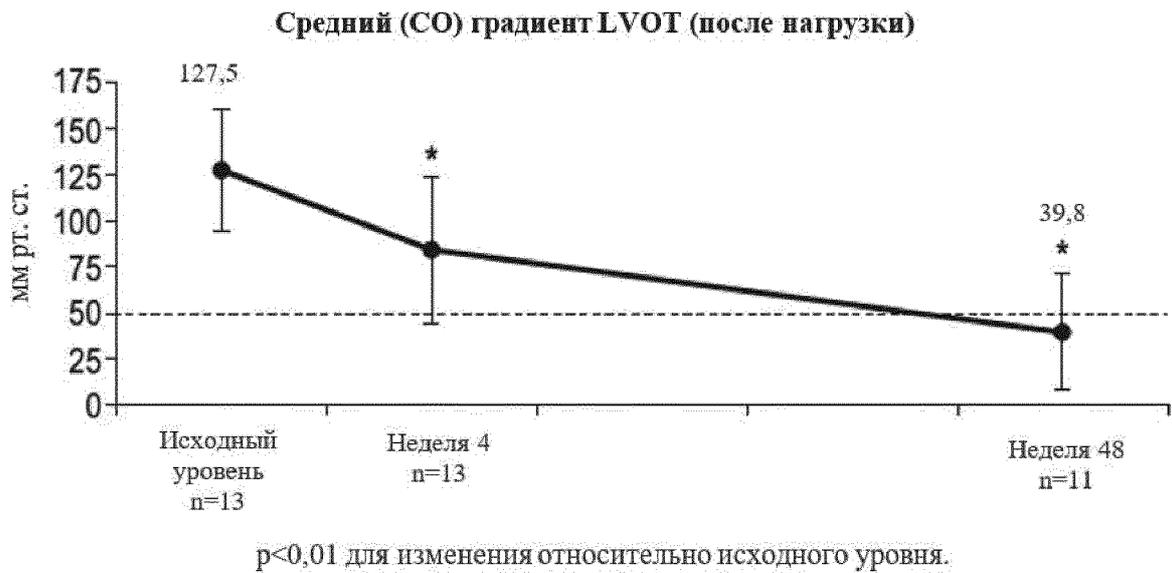
Фиг. 1А

### Средний (СО) градиент LVOT (с пробой Вальсальвы)

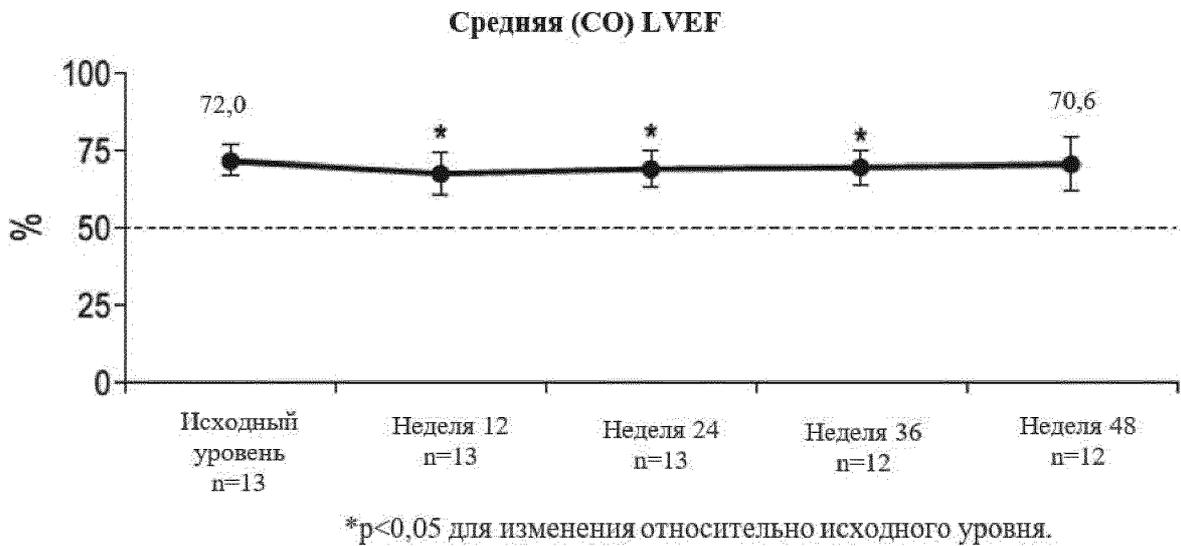


\* $p < 0,01$  для изменения относительно исходного уровня.

Фиг. 1В

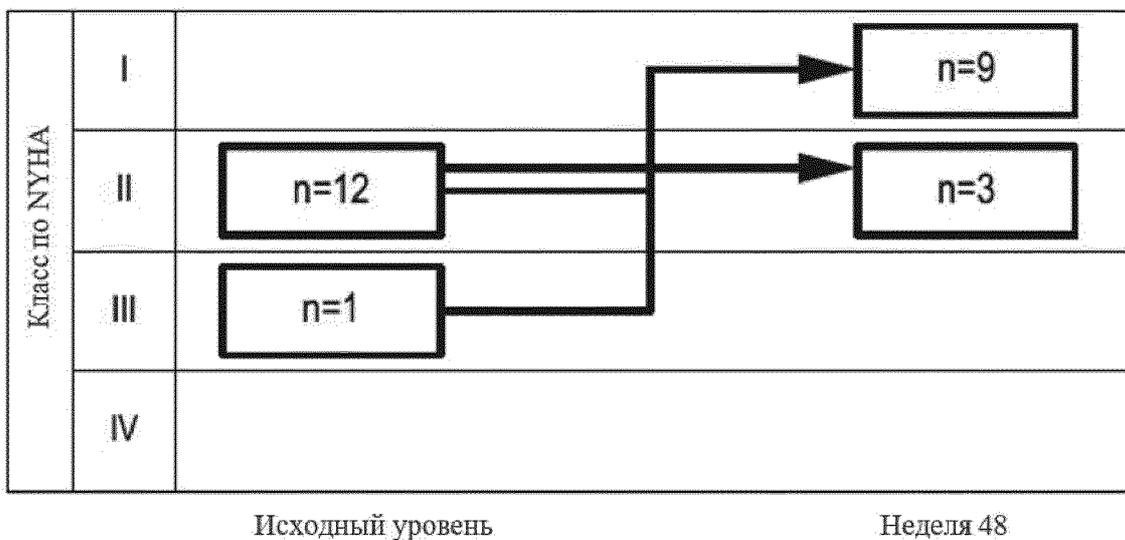


*Фиг. 1С*



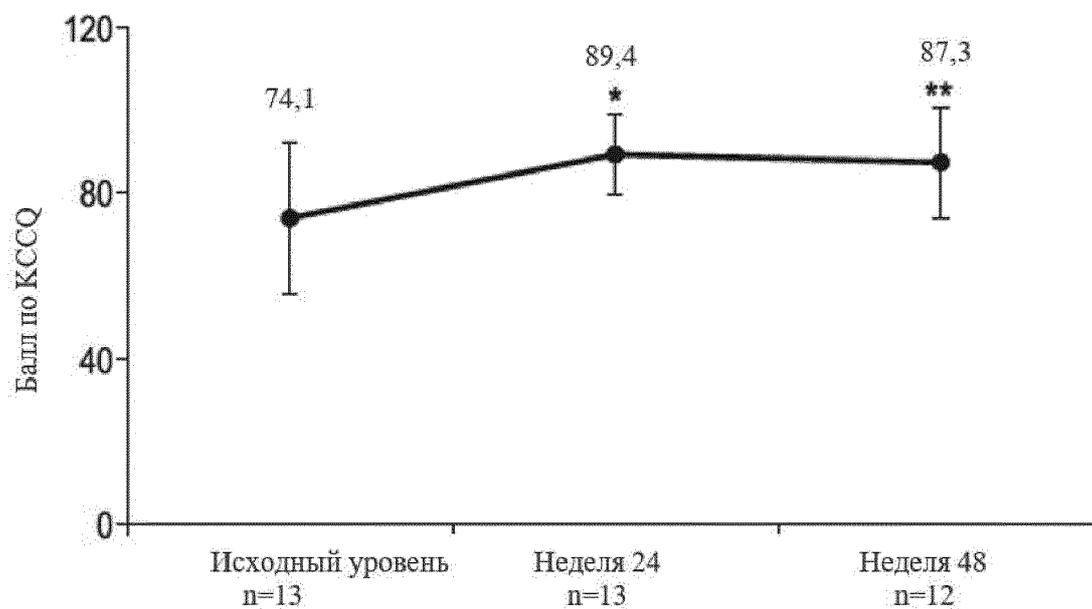
*Фиг. 1D*

**Функциональный класс по NYHA**

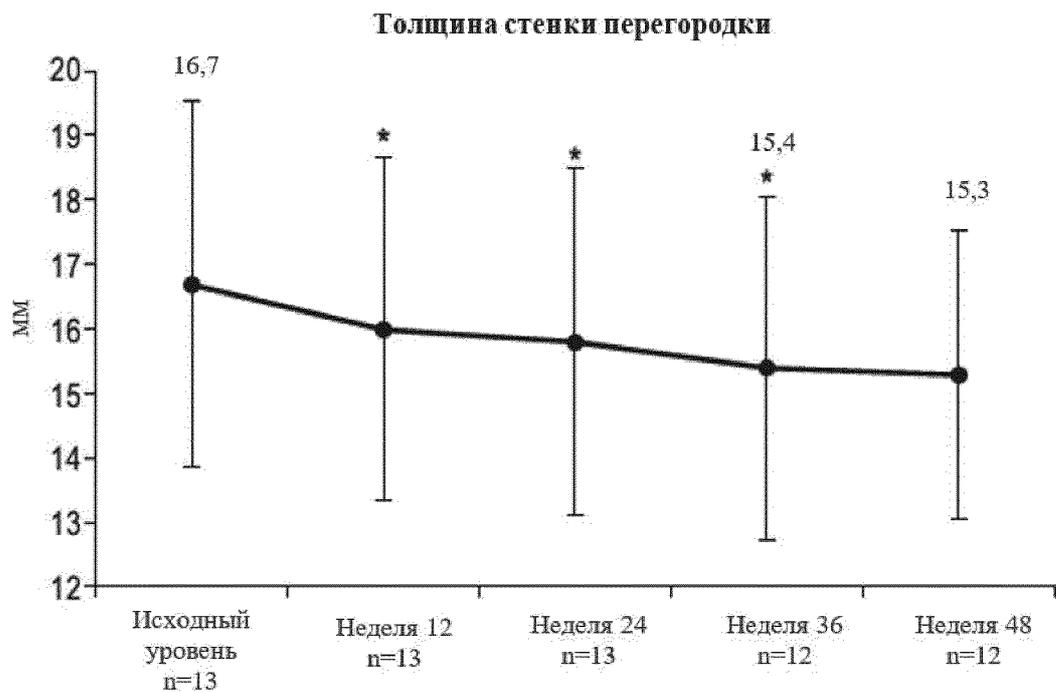


*Фиг. 2А*

**Общий суммарный балл по KCCQ**

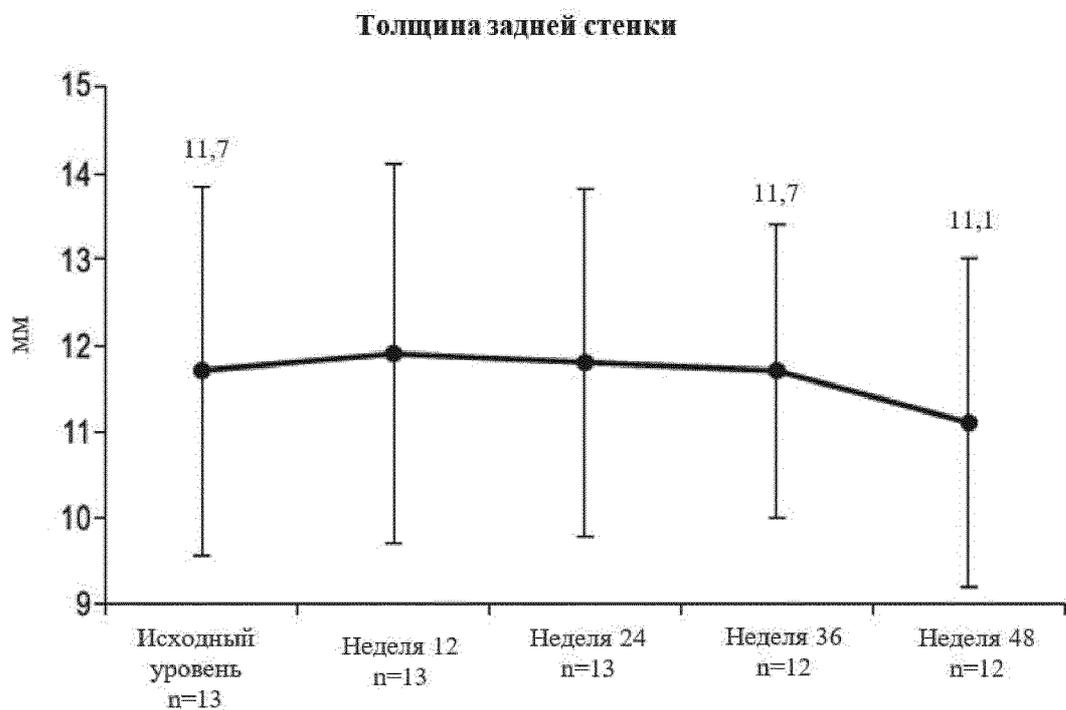


*Фиг. 2В*

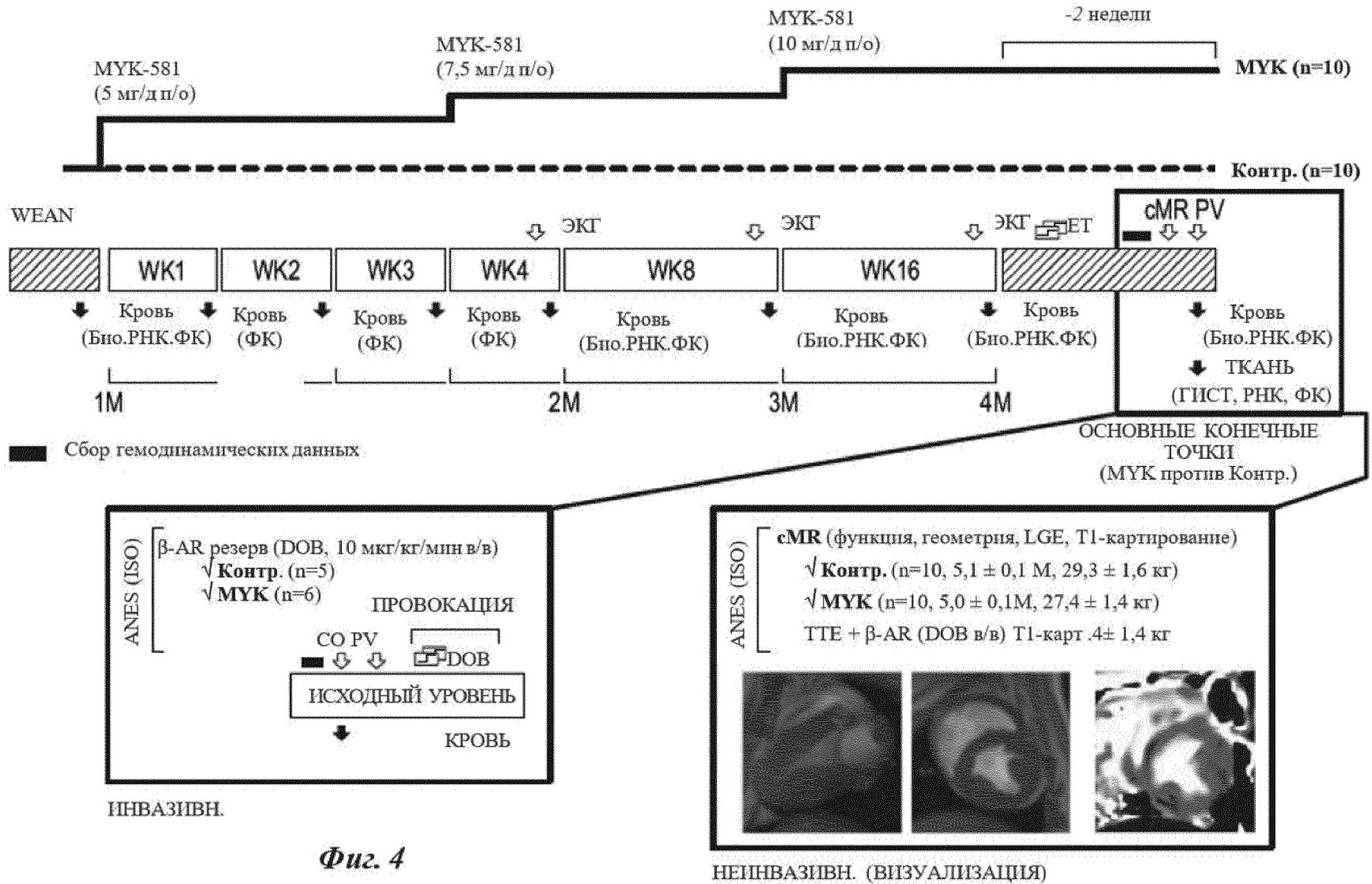


Нормальный диапазон: 6–10 мм. \*P<0,05 для изменения относительно исходного уровня.

**Фиг. 3А**

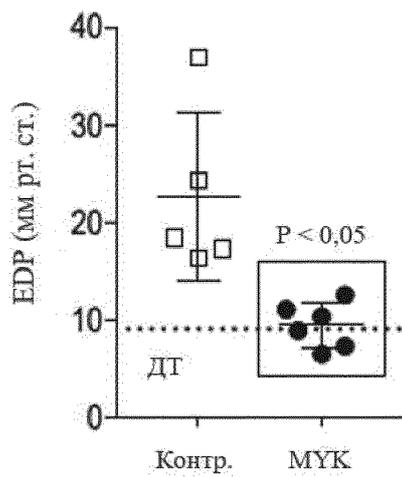


**Фиг. 3В**

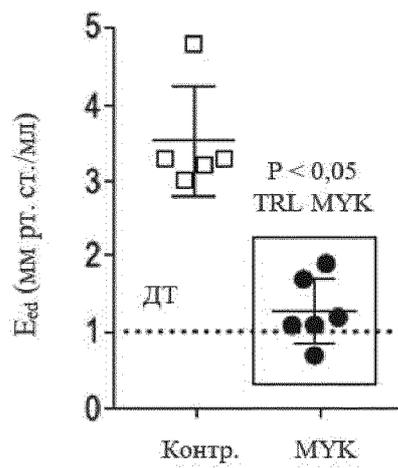


Фиг. 4

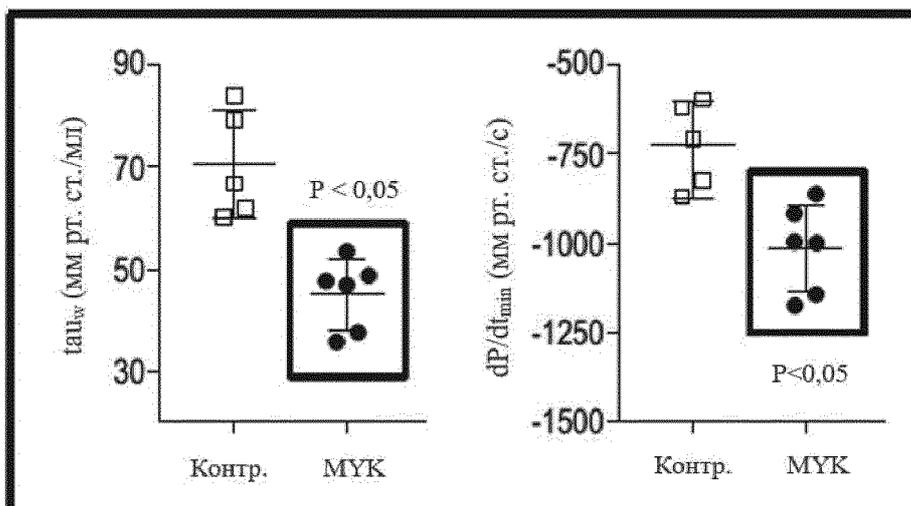
НЕИНВАЗИВН. (ВИЗУАЛИЗАЦИЯ)



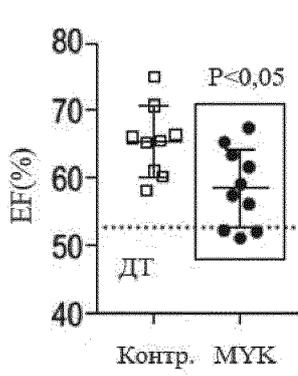
Фиг. 5А



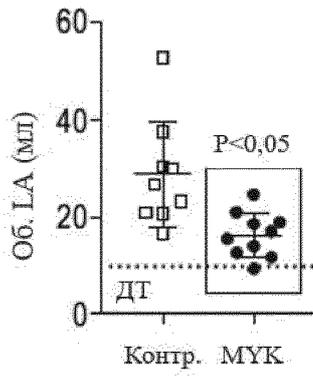
Фиг. 5В



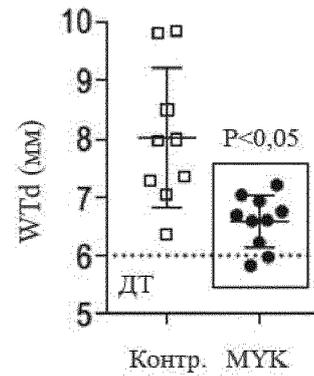
Фиг. 5С



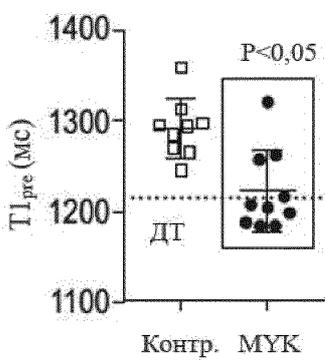
**Фиг. 6А**



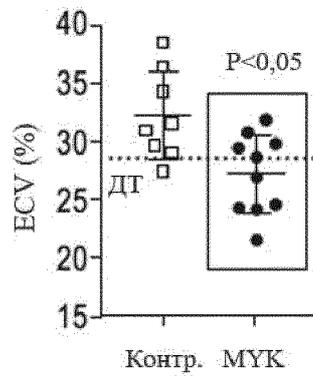
**Фиг. 6В**



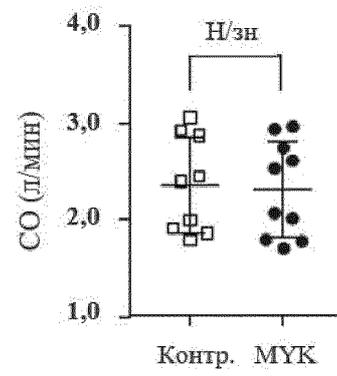
**ФИГ. 6С**



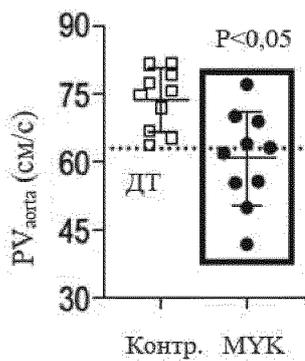
**Фиг. 6D**



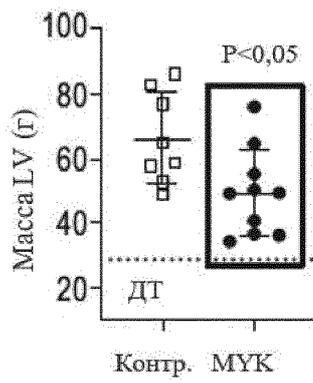
**Фиг. 6Е**



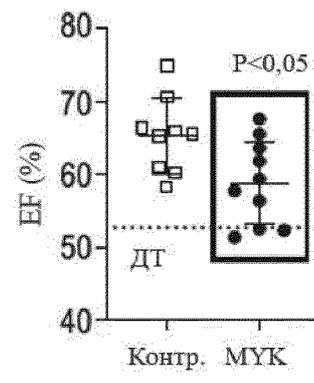
**Фиг. 6F**



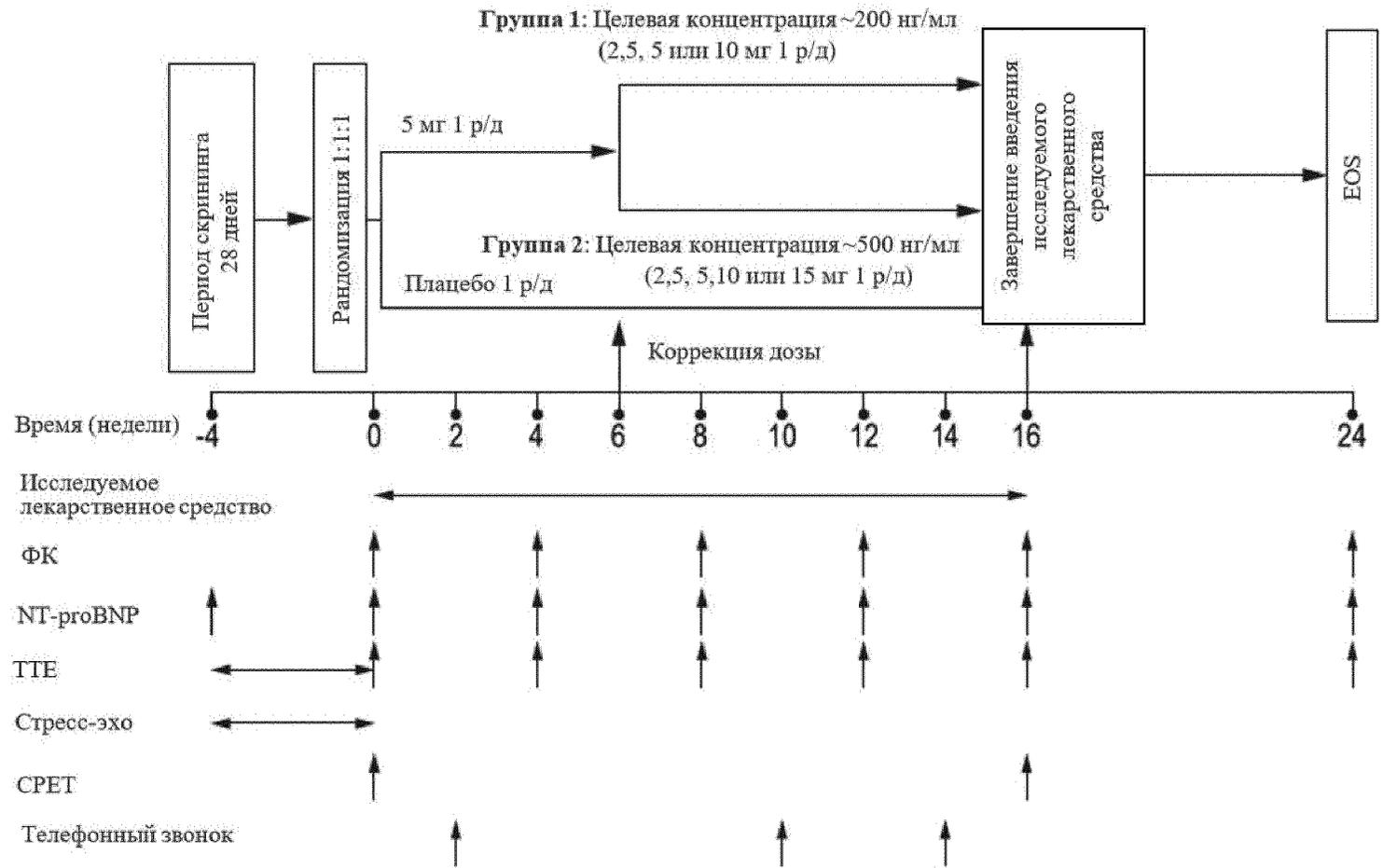
**Фиг. 6G**



**Фиг. 6H**

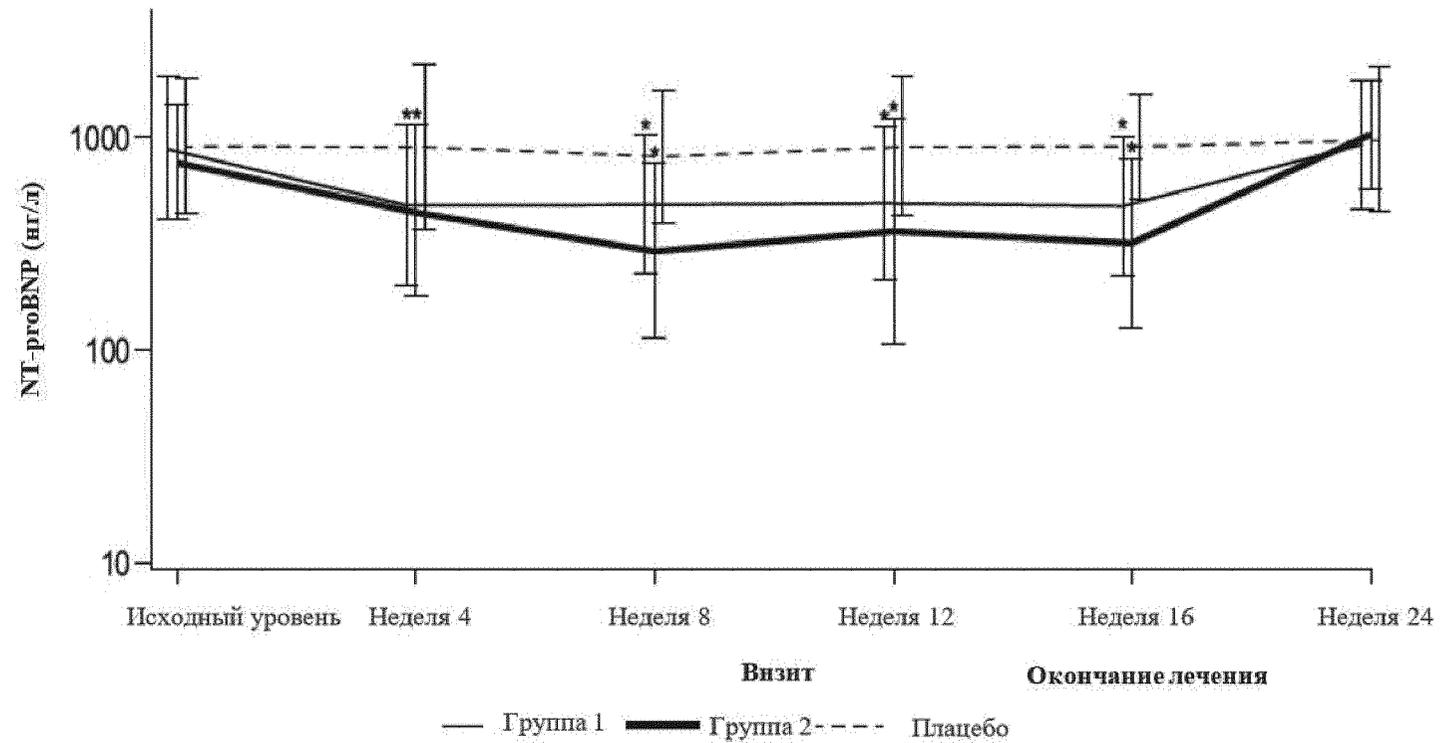


**Фиг. 6I**



Фиг. 7

Среднее геометрическое уровней NT-ProBNP на неделе 24 в группах 1 и 2



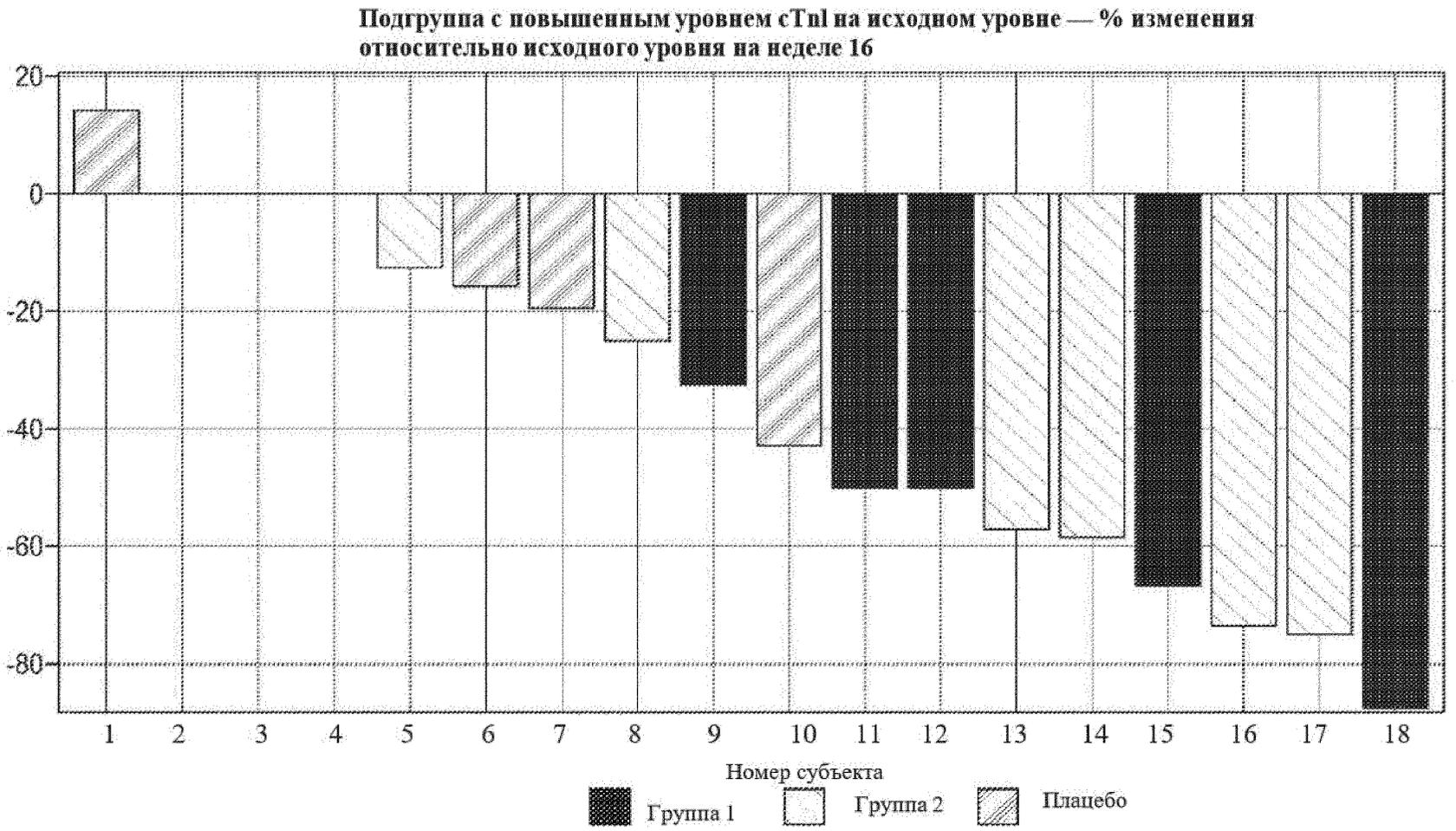
Количество пациентов во время визита

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

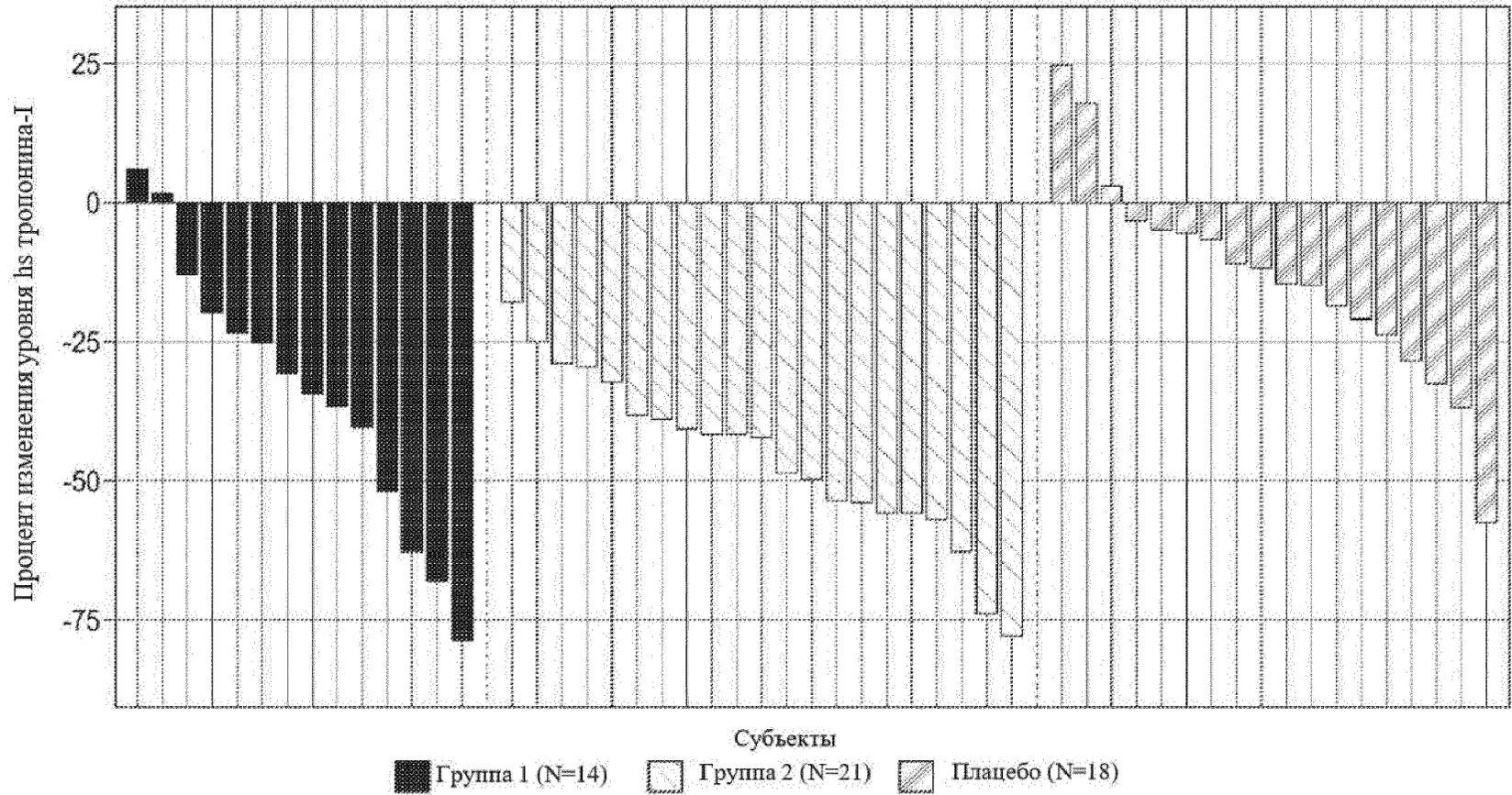


Процент изменения уровня сердечного тропонина-I (%) относительно исходного уровня



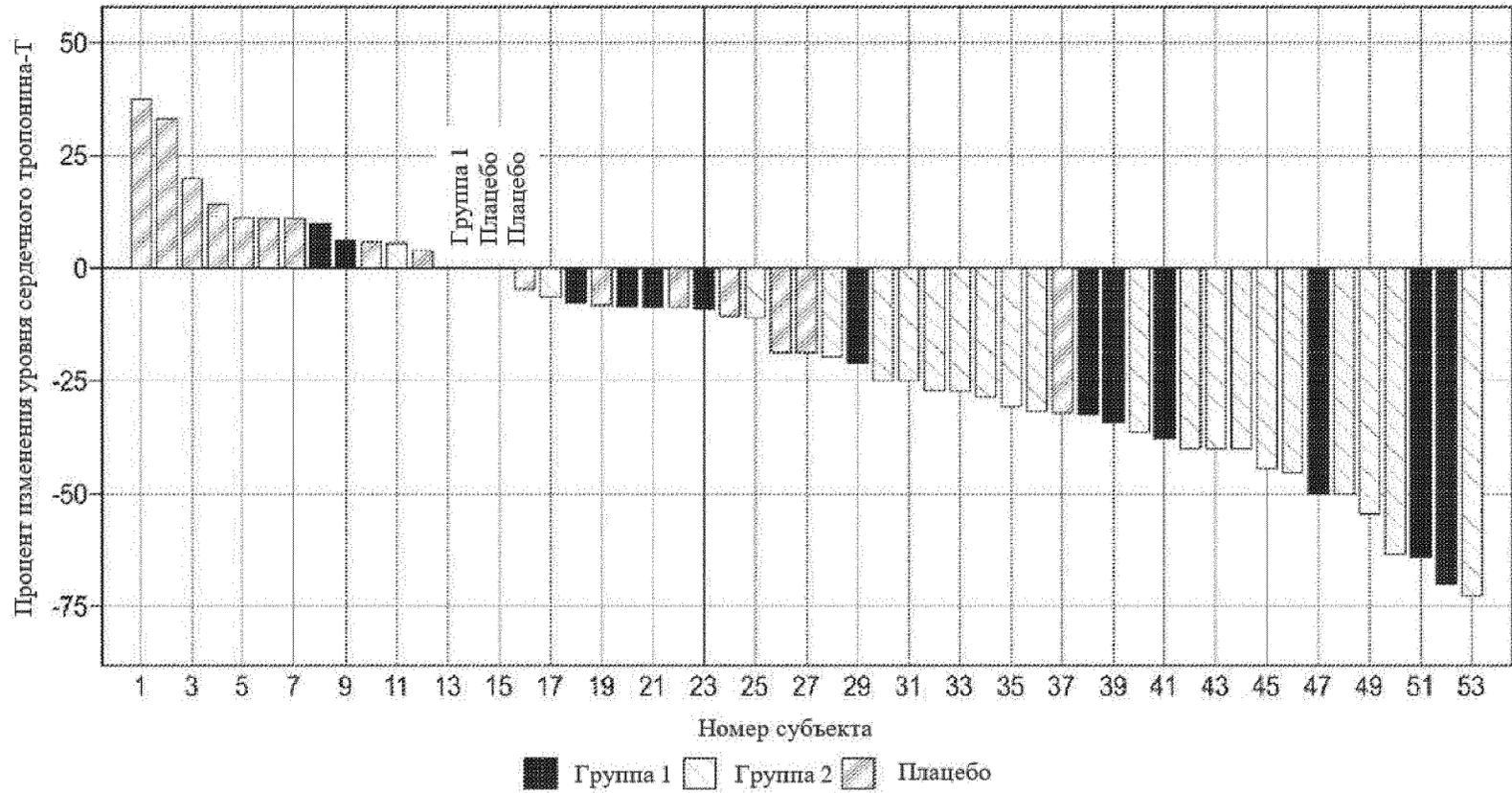
*Фиг. 10*

## Процент изменения уровня высокочувствительного сердечного тропонина I (hs-cTnI) у участников



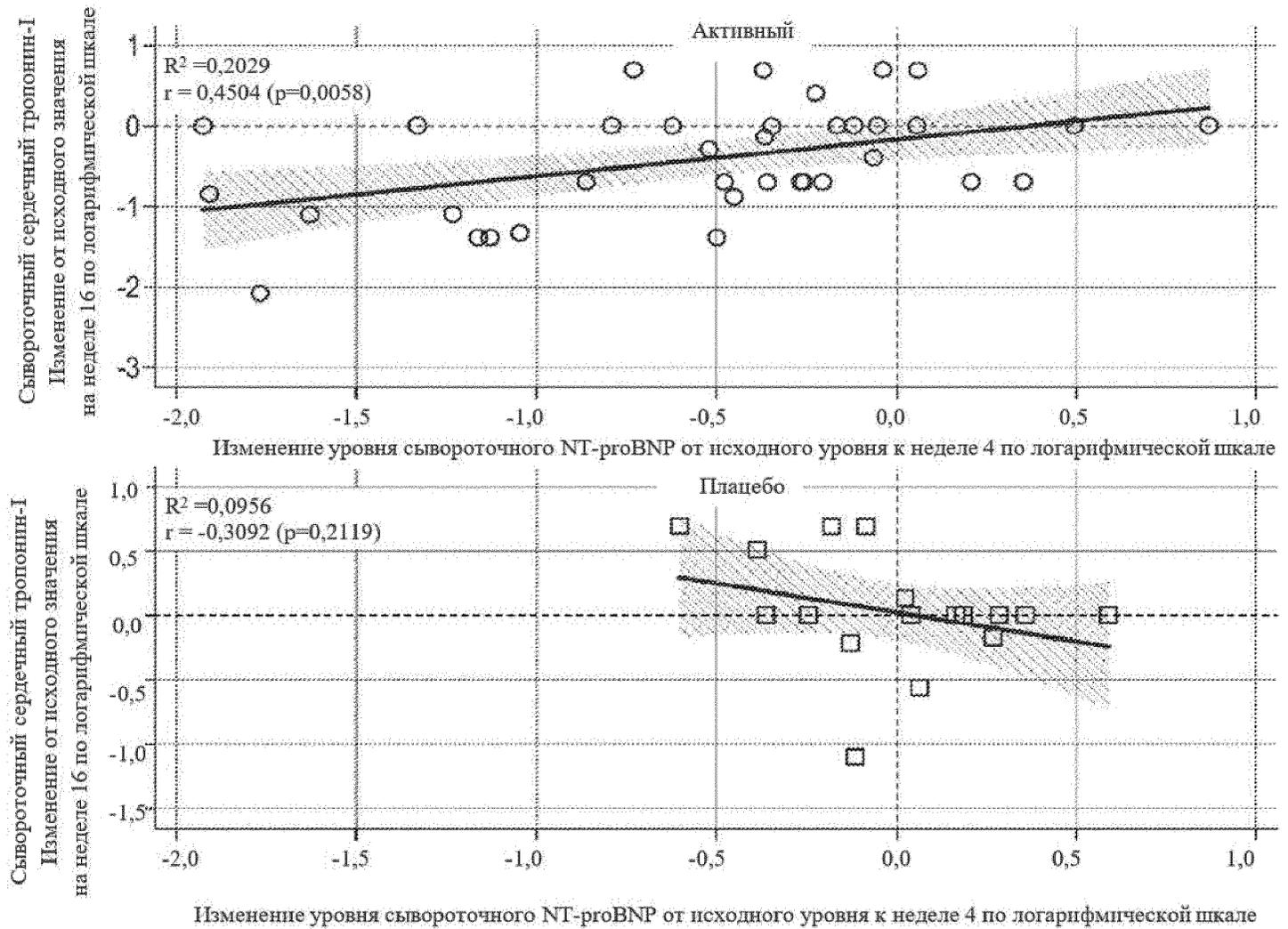
Фиг. 11А

Процент изменения уровня высокочувствительного сердечного тропонина Т (hs-cTnT) у участников  
% изменения уровня hs-cTnT от исходного уровня к неделе 16 по группам лечения (ПГТ-популяция)

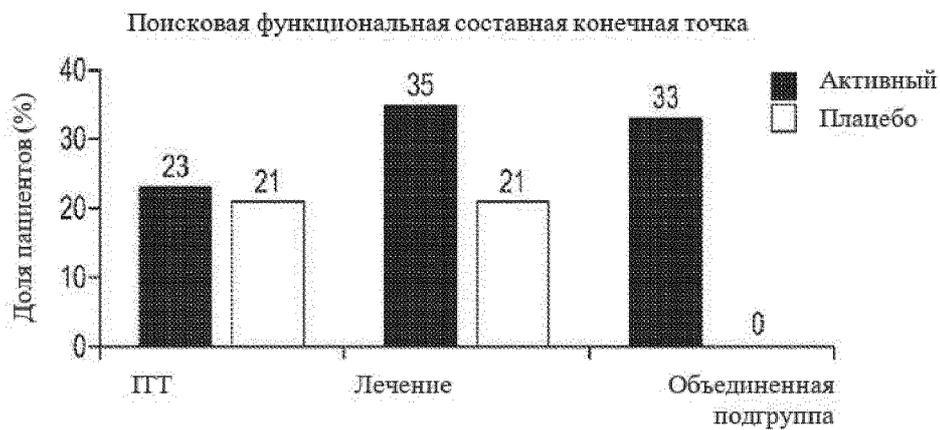


Фиг. 11В

Связь между изменением уровня NT-proBNP от исходного уровня к неделе 4 против изменения уровня сTn I  
Изменение от исходного уровня к неделе 16 — ПТ-популяция



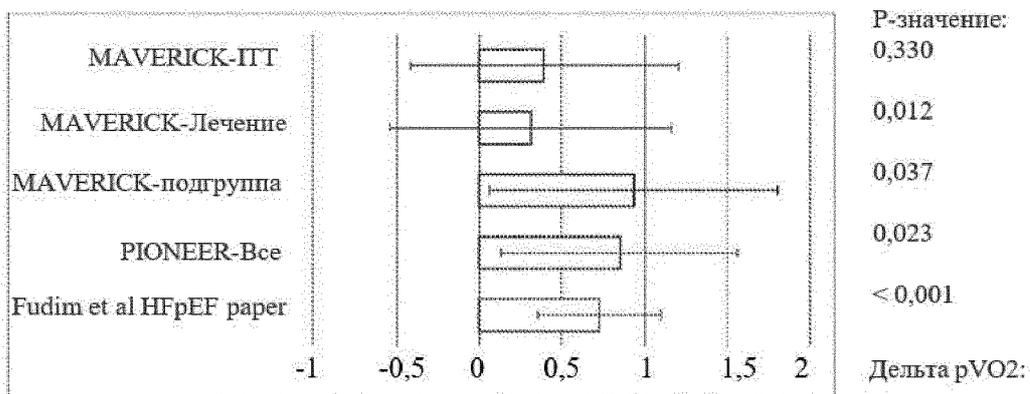
Фиг. 12



Фиг. 13

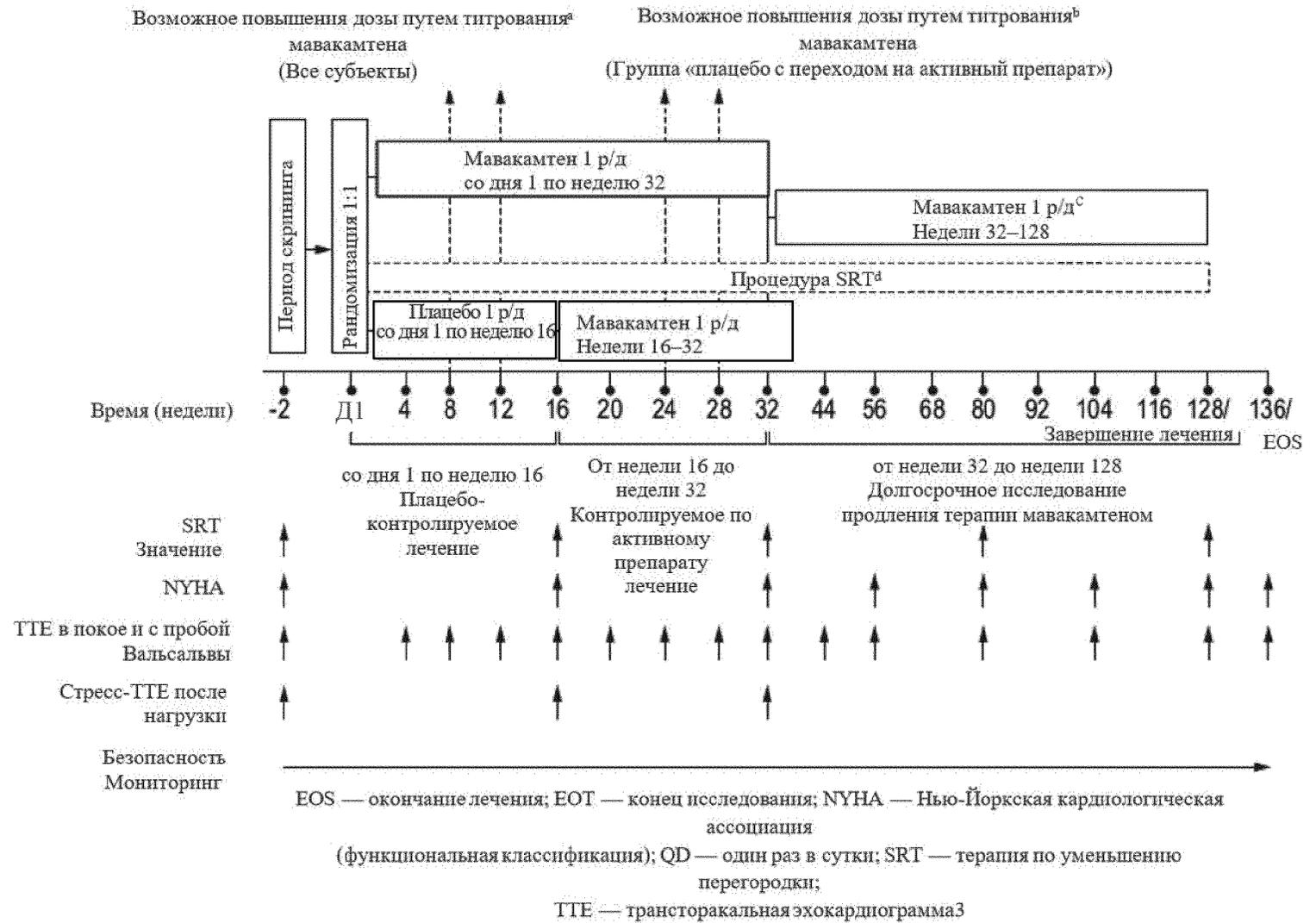
Корреляция между уровнем NT-proBNP и pVO<sub>2</sub>

РАССЧЕТНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ pVO<sub>2</sub> ПРИ  
УДВОЕНИИ LOG<sub>2</sub> (NT\_PROBNP)\*

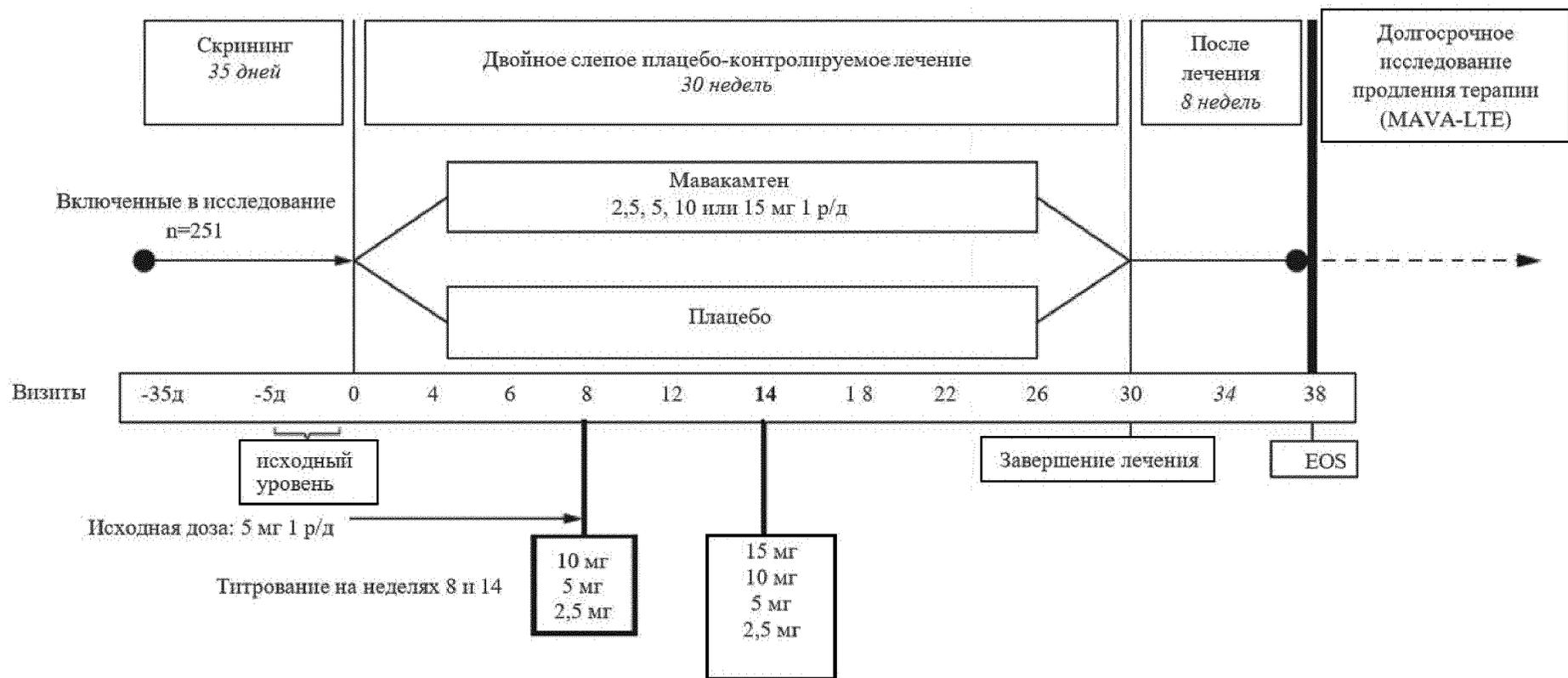


\*Наклон, выраженный как абсолютное значение

Фиг. 14

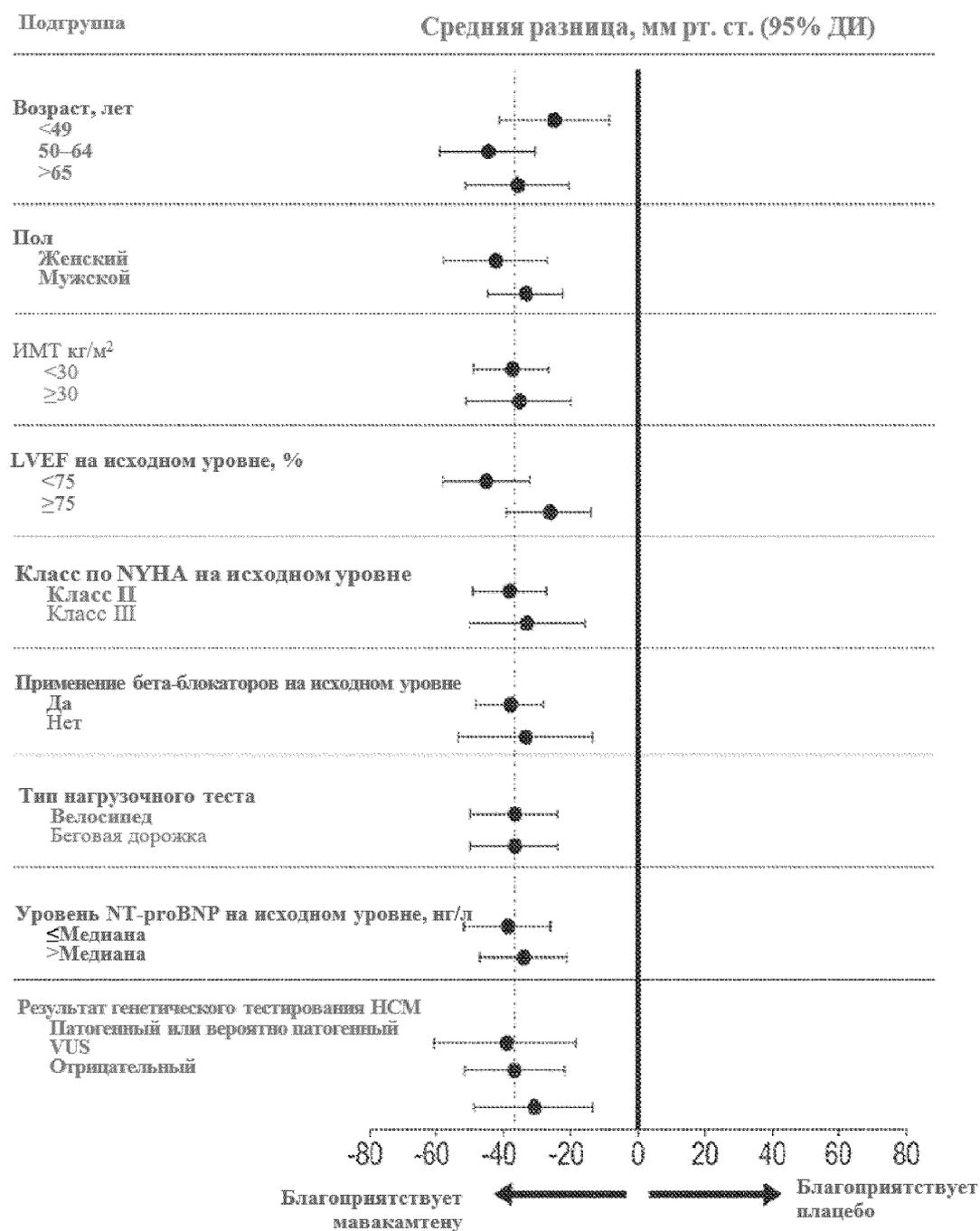


Фиг. 15



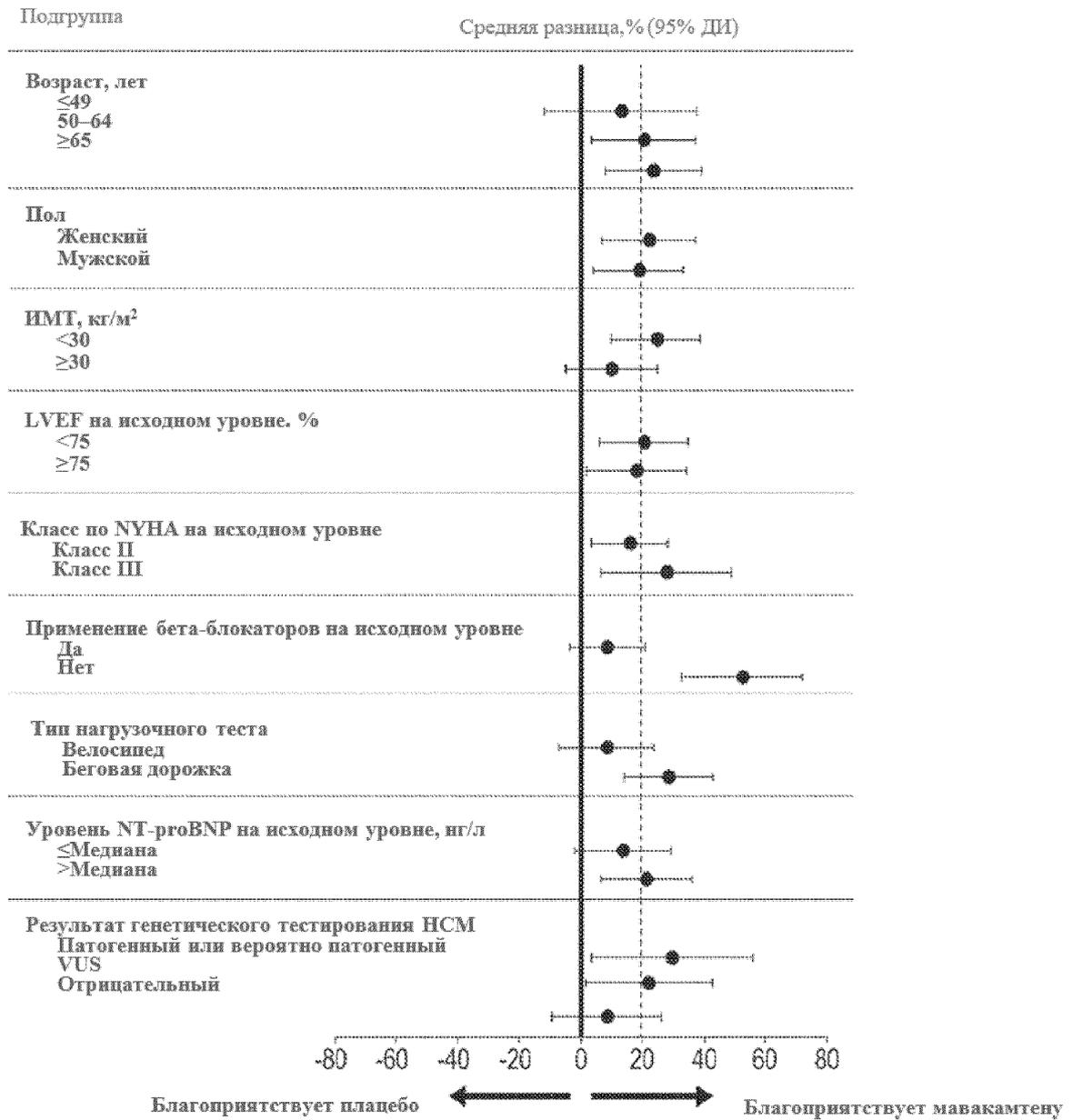
Фиг. 16

## Эффект лечения на градиент LVOT после нагрузки по подгруппам



Фиг. 17

## Эффект лечения на основную составную конечную точку по подгруппам



**Фиг. 18**

ЗАВЕРШЕННОЕ PIONEER-HCM

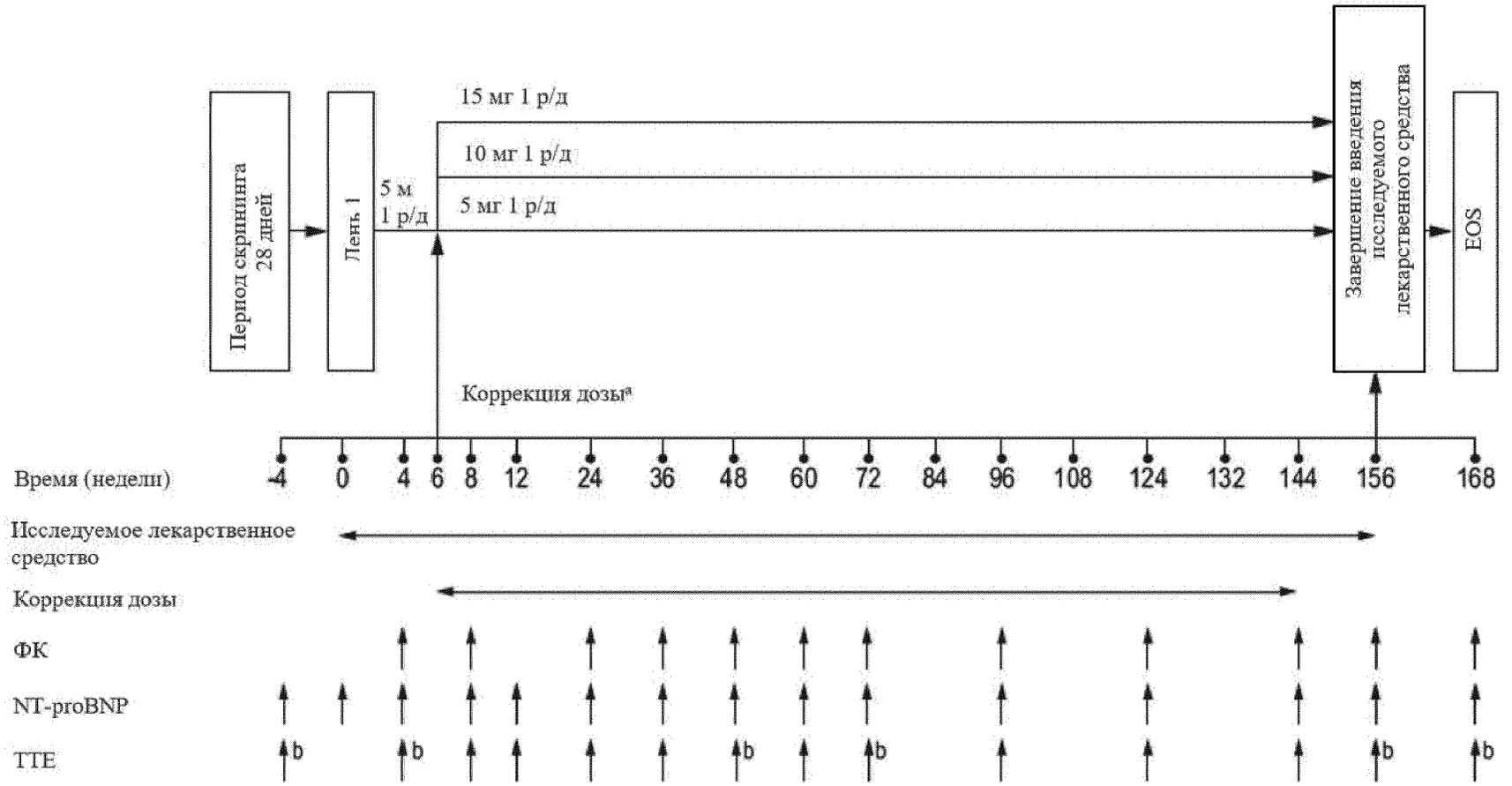
- Когорта А**
- Прием  $\beta$ -блокаторов прекращен
  - Мавакамтен 10 или 15 мг
  - Завершение лечения (n=10)
- Когорта В**
- Прием  $\beta$ -блокаторов разрешен
  - Мавакамтен 2 или 5 мг
  - Завершение лечения (n=10)

Прошло 6–18 месяцев

ПРОДОЛЖАЮЩЕЕСЯ PIONEER-OLE

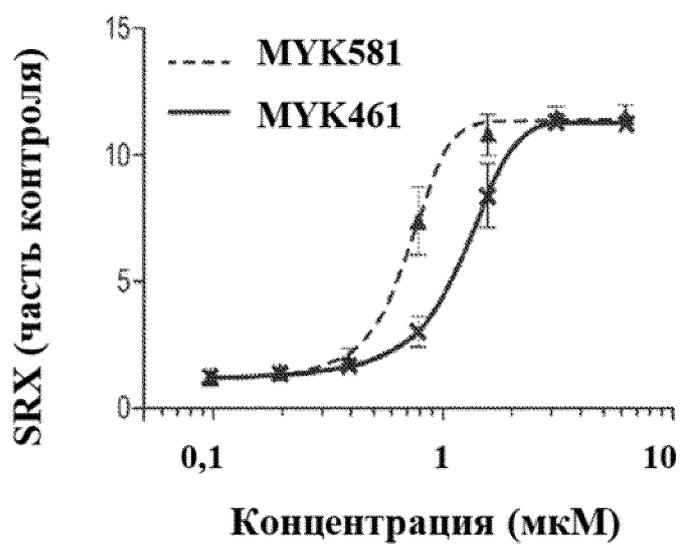


*Фиг. 19*



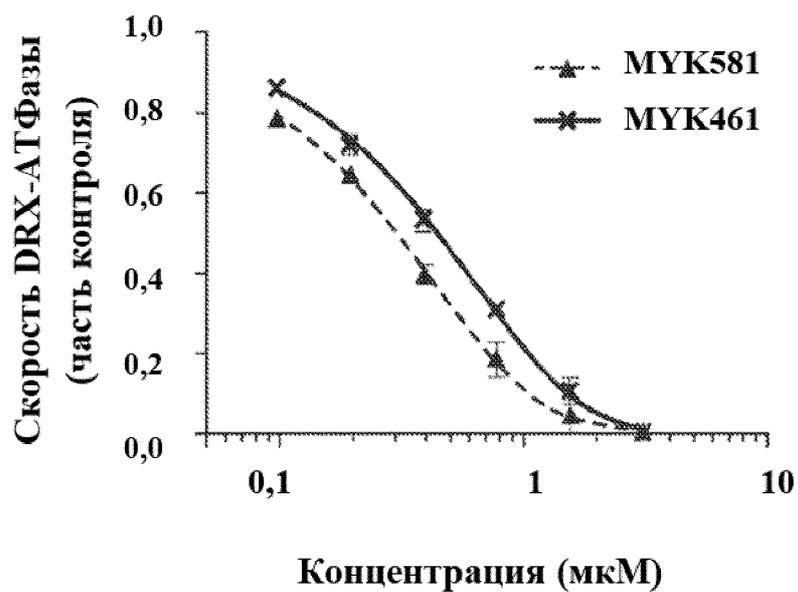
Фиг. 20

## SRX-461 и 581



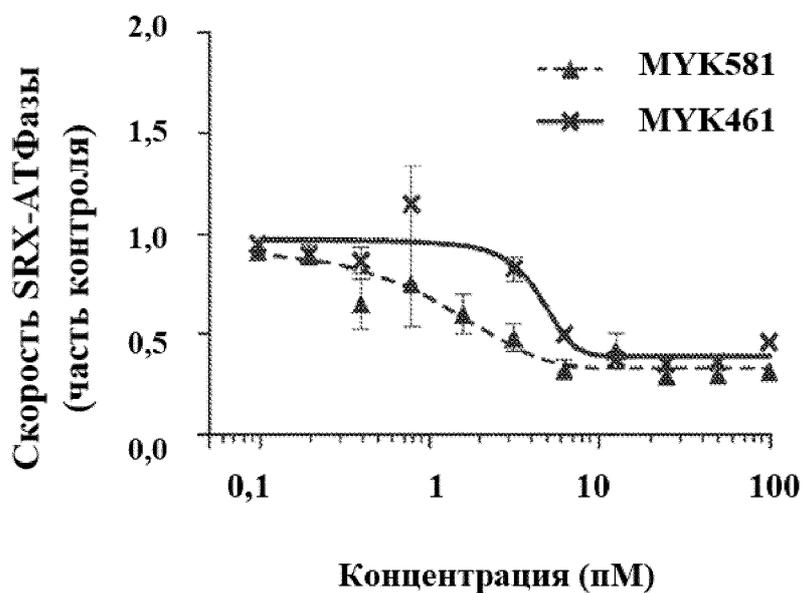
*Фиг. 21А*

### Скорость DRX-АТФазы — 461 и 581



Фиг. 21В

### Скорость SRX-АТФазы — 461 и 581



Фиг. 21С