

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291635 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.29

(22) Дата подачи заявки
2020.11.27

(51) Int. Cl. A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

(31) 62/941,910; 63/023,452; 63/076,149
(32) 2019.11.29; 2020.05.12; 2020.09.09
(33) US
(86) PCT/EP2020/083593
(87) WO 2021/105331 2021.06.03
(71) Заявитель:
АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ
ЛТД (CH)

(72) Изобретатель:
Мареста Алессандро, Першене Лоик
(CH)
(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Данное описание относится к способам снижения риска прогрессирования заболевания у пациента с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, начальной тройной комбинированной терапии антагониста рецептора эндотелина (АРЭ), ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) и агониста рецептора простагличина (агонист рецептора ИП).

A1

202291635

202291635

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

5 ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 63/076,149, поданной 9 сентября 2020 г., предварительной заявке на патент США № 63/023,452, поданной 12 мая 2020 г., и предварительной заявке на патент США № 62/941,910, поданной 29 ноября 2019 г.,
10 описания которых полностью включены в настоящую заявку путем ссылок.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Данное описание относится к способам лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), включая способы снижения риска прогрессирования заболевания у пациента с ЛАГ. Способы включают введение пациенту, нуждающемуся в этом,
15 начальной трехкомпонентной комбинированной терапии, включающей антагонист рецептора эндотелина (АРЭ), ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) и агонист рецептора простациклина (агонист рецептора ИП).

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) представляет собой серьезное
20 хроническое расстройство легочного кровообращения различной этиологии и патогенеза. Она характеризуется прогрессирующим увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), а также снижением сердечного выброса (СВ), что в конечном итоге приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти. Сложный патогенез ЛАГ
25 связан с дисфункцией трех ключевых путей: каналов простациклина, эндотелина и оксида азота.

[0004] ЛАГ определяется гемодинамически как среднее давление в легочной артерии в состоянии покоя ≥ 25 мм рт. ст. с нормальным давлением заклинивания в легочной артерии (или конечно-диастолическим давлением левого желудочка)
30 ≤ 15 мм рт. ст. и ЛСС > 240 дин.сек/см⁵ (или 3 единицы Вуда). Она дополнительно подразделяется клинически на 4 подгруппы на основании клинических проявлений,

патологии, патофизиологии, прогноза и терапевтического подхода: 1) в отсутствие видимой причины (идиопатическая), 2) в семейном окружении (наследуемая), 3) в результате применения определенных лекарственных средств и токсинов и 4) связанная с заболеванием соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, врожденным пороком сердца или шистосомозом.

[0005] Действующие директивы Европейского кардиологического общества / Европейского общества пульмонологов по лечению ЛАГ рекомендуют начальную двойную комбинированную терапию или последовательную комбинированную терапию для пациентов с недостаточным клиническим ответом на начальную монотерапию. Для пациентов с высоким риском рекомендуется начальная комбинированная терапия, включающая эпопростенол внутривенно. Материалы прошедшего недавно 6-го Всемирного симпозиума по легочной гипертензии предлагают начальную комбинированную терапию для перорального применения посредством антагониста рецептора эндотелина (АРЭ) и ингибитора типа 5 фосфодиэстеразы (ФДЭ-5i) у пациентов с низким или промежуточным риском 1-летней смертности и начальную комбинированную терапию, включающую простациклин внутривенно, у пациентов с высоким риском.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В некоторых вариантах своего осуществления изобретение относится к способам снижения риска прогрессирования заболевания у пациента с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Эти способы включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, начальной тройной комбинированной терапии антагониста рецептора эндотелина (АРЭ), ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) и агониста рецептора простациклина (агонист рецептора ИП).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0007] Фиг. 1 представляет схему, показывающую периоды исследования на уровне субъекта.

[0008] Фиг. 2 представляет схему, показывающую запланированную продолжительность на уровне исследования.

[0009] Фиг. 3 представляет собой точечный график изменений от исходного уровня до недели 26 в популяции анализа ЛСС (по сравнению с исходным): полная выборка для анализа

[0010] Фиг. 4 представляет собой лесовидную диаграмму ковариационного анализа ANCOVA. Соотношение ЛСС для недели 26 к исходному уровню по подгруппам популяции анализа: полная выборка для анализа На этой фигуре вертикальная сплошная линия указывает на общий эффект лечения. Размер маркера для подгрупп основан на количестве субъектов на каждую группу. Р-значения отражают тестирование взаимодействия лечения по подгруппам на расширенной основной модели, включая факторы стратификации и исходный уровень в качестве ковариаты, при этом добавлен переменный эффект подгруппы и его взаимодействие с лечением. *= р-значение взаимодействия; Sel = селексипаг; Plc = плацебо.

[0011] Фиг. 5 представляет собой точечный график изменений от исходного уровня до недели 26 в 6МТХ (по сравнению с исходным уровнем).

[0012] Фиг 6 представляет собой линейный график, показывающий время от рандомизации до первого события прогрессирования заболевания вплоть до времени ООПН + 7 дней популяции анализа: полная выборка для анализа На этой фигуре субъекты цензурированы на время ООПН +7 дней или на конец исследования в зависимости от того, что наступит раньше. График урезали, когда менее 10% субъектов оказались подвержены риску в обеих группах лечения. р-значение на основе стратифицированного логрангового критерия. Оценка соотношения рисков получена на основе стратифицированной регрессии по методу Кокса с предельными значениями доверительных интервалов по методу Вальда. Анализ стратифицирован по ФК ВОЗ на исходном уровне и в географическом регионе.

[0013] Фиг. 7 представляет собой линейный график, показывающий время до первого события прогрессирования заболевания вплоть до первого прекращения лечения любым из трех исследуемых препаратов, на анализ лечения. На этой фигуре субъекты цензурированы на время ООПН +7 дней или на время первого прекращения лечения любым из трех исследуемых препаратов + 7 дней или конец исследования в зависимости от того, что наступит раньше.

[0014] Фиг. 8 представляет собой линейный график, показывающий время до наступления смерти из-за ЛАГ или госпитализации из-за ухудшения ЛАГ вплоть до момента ООПН, полная выборка для анализа.

[0015] Фиг. 8А представляет собой линейный график, показывающий время до наступления смерти из-за ЛАГ или госпитализации из-за ухудшения ЛАГ вплоть до момента ООПН + 7 дней, полная выборка для анализа. На этой фигуре субъекты цензурированы как минимум на время ООПН + 7 дней или на конец исследования в зависимости от того, что наступит раньше. График урезали, когда менее 10% субъектов оказались подвержены риску в обеих группах лечения. р-значение на основе стратифицированного логрангового критерия. Оценка соотношения рисков получена в результате стратифицированной регрессии по методу Кокса с предельными значениями доверительных интервалов по методу Вальда. Анализ стратифицирован по ФК ВОЗ на исходном уровне и в географическом регионе.

[0016] Фиг. 9 представляет собой линейный график, показывающий время до наступления смерти или первой госпитализации (все причины) до времени ООПН, полная выборка для анализа.

[0017] Фиг. 9А представляет собой линейный график, показывающий время до наступления смерти или первой госпитализации (все причины) вплоть до момента ООПН + 7 дней, полная выборка для анализа. На этой фигуре субъекты цензурированы как минимум на время ООПН + 7 дней или на конец исследования в зависимости от того, что наступит раньше. График урезали, когда менее 10% субъектов оказались подвержены риску в обеих группах лечения. р-значение на основе стратифицированного логрангового критерия. Оценка соотношения рисков получена в результате стратифицированной регрессии по методу Кокса с предельными значениями доверительных интервалов по методу Вальда. Анализ стратифицирован по ФК ВОЗ на исходном уровне и в географическом регионе.

[0018] Фиг. 10 представляет собой линейный график, показывающий время от рандомизации до смерти (все причины) вплоть до момента ООПН + 7 дней, полная выборка для анализа.

[0019] Фиг. 11 представляет собой график зависимости времени от прогрессирования заболевания по медианному ЛСС на исходном уровне вплоть до времени ООПН + 7 дней для пациентов, имеющих ЛСС < 888 дин.сек/см⁵.

[0020] Фиг. 12 представляет собой график зависимости времени от прогрессирования заболевания по медианному ЛСС на исходном уровне вплоть до времени ООПН + 7 дней для пациентов, имеющих ЛСС ≥ 888 дин.сек/см⁵.

[0021] Фиг. 13 представляет собой линейный график зависимости времени от прогрессирования заболевания по среднему давлению легочной артерии сДЛА на

исходном уровне вплоть до времени ООПН + 7 дней для пациентов, имеющих $\text{сДЛА} < 52 \text{ мм рт. ст.}$

[0022] Фиг. 14 представляет собой линейный график зависимости времени от прогрессирования заболевания по сДЛА на исходном уровне вплоть до времени ООПН + 7 дней для пациентов, имеющих $\text{сДЛА} \geq 52 \text{ мм рт. ст.}$

[0023] Фиг. 15 представляет собой линейный график зависимости времени от прогрессирования заболевания по медианному среднему давлению в правом предсердии сДПП на исходном уровне вплоть до времени ООПН + 7 дней для пациентов, имеющих $\text{сДПП} < 8 \text{ мм рт. ст.}$

[0024] Фиг. 16 представляет собой линейный график зависимости времени от прогрессирования заболевания по медианному сДПП вплоть до времени ООПН + 7 дней для пациентов, имеющих $\text{сДПП} \geq 8 \text{ мм рт. ст.}$

[0025] Фиг. 17 представляет собой линейный график зависимости времени от прогрессирования заболевания по сердечному индексу СИ на исходном уровне вплоть до времени ООПН + 7 дней для пациентов, имеющих $\text{СИ} \geq 2,1 \text{ л/мин/м}^2$.

[0026] Фиг. 18 представляет собой линейный график зависимости времени от прогрессирования заболевания по СИ от исходного уровня вплоть до времени ООПН + 7 дней для пациентов, имеющих $\text{СИ} < 2,1 \text{ л/мин/м}^2$.

[0027] Фиг. 19 представляет собой линейный график зависимости времени от прогрессирования заболевания по медианному показателю мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP на исходном уровне вплоть до времени ООПН + 7 дней для пациентов, имеющих показатель мозгового натрийуретического пептида $\text{NT-proBNP} < 1360 \text{ нг/л.}$

[0028] Фиг. 20 представляет собой линейный график зависимости времени от прогрессирования заболевания по медианному NT-proBNP на исходном уровне вплоть до времени ООПН + 7 дней для пациентов, имеющих показатель мозгового натрийуретического пептида $\text{NT-proBNP} \geq 1360 \text{ нг/л.}$

[0029] На фиг. 21 представлена схема дизайна исследования, показывающая распределение пациентов вплоть до КИ. *Четыре пациента не начали прием селексипада и были выделены в группу начальной двойной терапии для анализа безопасности. **Один пациент не получал никакого лечения и был исключен из выборки анализа безопасности. †120 пациентов получали плацебо.

[0030] Фиг. 22 представляет собой линейный график, демонстрирующий время прогрессирования заболевания вплоть до КИ. На этой фигуре th. = терапия. Субъекты

цензурировались в момент КИ. График урезали, когда менее 10% субъектов оказались подвержены риску в обеих группах лечения. р-значение на основе стратифицированного логрангового критерия. Оценка соотношения рисков получена в результате стратифицированной регрессии по методу Кокса с ФК ВОЗ на исходном уровне и в географическом регионе. Тройная терапия (N = 123), двойная терапия (N = 124).

[0031] Фиг. 23 представляет собой линейный график, показывающий время до смерти вплоть до момента ООПН. На этой фигуре th. = терапия. Субъекты цензурируются в момент ООПН или в конце исследования в зависимости от того, что наступит раньше. График урезали, когда менее 10% субъектов оказались подвержены риску в обеих группах лечения. р-значение на основе стратифицированного логрангового критерия. Оценка соотношения рисков, полученная в результате стратифицированной регрессии по методу Кокса с анализом доверительного предела по методу Вальда, стратифицирована в соответствии с ФК ВОЗ на исходном уровне и в географическом регионе. Тройная терапия (N = 123), двойная терапия (N = 124).

[0032] Фиг. 24 представляет собой линейный график, показывающий время до смерти вплоть до момента КИ. На этой фигуре th. = терапия. Субъекты цензурировались в момент КИ. График урезали, когда менее 10% субъектов оказались подвержены риску в обеих группах лечения. р-значение на основе стратифицированного логрангового критерия. Оценка соотношения рисков, полученная в результате стратифицированной регрессии по методу Кокса с анализом доверительного предела по методу Вальда, стратифицирована в соответствии с ФК ВОЗ на исходном уровне и в географическом регионе. Тройная терапия (N = 123), двойная терапия (N = 124).

[0033] Фиг. 25 представляет собой гистограмму, демонстрирующую события прогрессирования заболевания (ВСЕ, первое и последующие) вплоть до времени ООПН + 7 дней.

[0034] Фиг. 26 представляет собой гистограмму, демонстрирующую события прогрессирования заболевания (ВСЕ, первое и последующие) вплоть до КИ.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0035] В настоящем описании формы единственного числа включают в себя ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает в себя по меньшей мере это конкретное значение, если контекст явным образом не указывает на иное. Так, например, ссылка на «материал» подразумевает ссылку на по меньшей мере один из таких материалов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и т. д.

[0036] Когда значение указано как приблизительное с использованием описания «около» или «по существу», следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Как правило, использование термина «около» или «по существу» указывает на приближенные значения, которые могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые ожидают получить посредством раскрытого объекта изобретения, и их следует интерпретировать в определенном контексте, в котором их используют, на основании их назначения. Специалист в данной области сможет интерпретировать это в обычном порядке. В некоторых случаях одним из способов определения степени значения слова «около» или «по существу», не имеющего ограничительного характера, является число значащих цифр, используемое для конкретного значения. В других случаях для определения целевого диапазона, применимого для термина «около» или «по существу» для каждого значения, могут использовать градации серии значений. Все диапазоны, при наличии, являются включающими и комбинируемыми. Таким образом, ссылки на значения, указанные в диапазонах, включают в себя каждое значение в пределах этого диапазона.

[0037] В случае представления списка, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент этого списка и каждую комбинацию из этого списка следует интерпретировать как отдельный вариант осуществления. Например, список вариантов осуществления, представленный в виде «А, В или С», следует интерпретировать как список, включающий варианты осуществления «А», «В», «С», «А или В», «А или С», «В или С» или «А, В или С».

[0038] Следует понимать, что определенные элементы изобретения, которые для ясности описаны в настоящем документе в контексте разных вариантов осуществления, могут также использовать в комбинации в одном варианте осуществления. То есть за исключением очевидно несовместимого или исключенного каждый отдельный вариант

осуществления считается комбинируемым с любыми другими вариантами, и такая комбинация считается другим вариантом осуществления. С другой стороны, различные элементы изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, могут также быть представлены отдельно или в любой подкомбинации.

5 Следует дополнительно отметить, что формула изобретения может быть составлена с возможностью исключения любого необязательного элемента. Таким образом, данное утверждение призвано служить в качестве априорного основания для применения такой исключающей терминологии, как «исключительно», «только» и т. п., в связи с перечислением элементов формулы изобретения, или применения «негативного»
10 ограничения. Наконец, вариант осуществления может быть описан в рамках серии стадий или части более общей структуры, причем каждая указанная стадия также может рассматриваться сама по себе в качестве независимого варианта осуществления.

[0039] В настоящем документе, если не указано иное, термины «лечение», «терапия» и т. п. будут включать контроль и уход за пациентом в целях борьбы с
15 заболеванием, патологическим состоянием или расстройством. Термины «лечение» и «терапия» также включают введение соединений или фармацевтических композиций, как описано в настоящем документе, с целью (а) ослабления одного или более симптомов или осложнений заболевания, патологического состояния или расстройства; (b) предотвращения появления одного или более симптомов или осложнений
20 заболевания, патологического состояния или расстройства; и/или (с) устранения одного или более симптомов или осложнений заболевания, патологического состояния или расстройства.

[0040] Используемые в настоящем документе термины «субъект» и «пациент» являются взаимозаменяемыми и обозначают человека, который является объектом
25 лечения, наблюдения или эксперимента. Предпочтительно пациент испытывал и/или демонстрировал по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предотвращению.

[0041] В настоящем документе термин «количество» означает количество активного соединения или фармацевтического агента, вызывающее биологически или
30 медицински значимый ответ со стороны человека, ожидаемый исследователем, врачом или иным медицинским работником и включающий облегчение одного и более симптомов заболевания или расстройства, которые подвергаются лечению.

[0042] Используемый в настоящем документе термин «прогрессирование заболевания» классифицируется по ряду факторов, как будет понятно опытному

специалисту в данной области. В некоторых вариантах осуществления заболевание прогрессирует, если происходит смерть. В других вариантах осуществления заболевание прогрессирует, если пациент госпитализирован в связи с ухудшением ЛАГ. В дополнительных вариантах осуществления заболевание прогрессирует, если ЛАГ пациента ухудшается и необходимо инициировать введение агента, такого как простациклин, аналог простациклина или агонист рецептора простациклина, чтобы уменьшить ухудшение ЛАГ. В других вариантах осуществления заболевание считается прогрессирующим, если у пациента наблюдается клиническое ухудшение.

[0043] Используемый в настоящем документе термин «клиническое ухудшение» относится к снижению пост-исходного уровня бМТХ на $> 15\%$ от самого высокого бМТХ, полученного на исходном уровне или после исходного уровня, сопровождающегося III или IV по ФК ВОЗ (оба условия подтверждены двумя последовательными оценками после исходного уровня, между которыми прошло от 1 до 21 дня).

Начальная тройная комбинированная терапия

[0044] Способы, описанные в настоящем документе, направлены на снижение риска прогрессирования заболевания у пациента с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Способы включают проведение пациенту, нуждающемуся в этом, начальной трехкомпонентной комбинированной терапии антагонистом рецептора эндотелина (АРЭ), ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) и агонистом рецептора простациклина (агонист рецептора ИП).

[0045] Как описано в данном документе, начальная тройная комбинированная терапия снижает риск прогрессирования заболевания у пациента, включая, например, риск госпитализации. В определенных вариантах осуществления риск снижается относительно популяции пациентов с ЛАГ, такой как популяция, имеющая по существу такой же уровень прогрессирования заболевания, как у пациента, принимающего начальную двойную комбинированную терапию антагонистом рецептора эндотелина АРЭ и ингибитором ФДЭ-5, т. е. отсутствует агонист рецептора ИП. Такой относительный анализ описан в примере 1. В некоторых вариантах осуществления данные способы снижают риск прогрессирования заболевания по меньшей мере приблизительно на 20% относительно популяции пациентов, получающей начальную двойную комбинированную терапию. В других вариантах осуществления способы снижают риск прогрессирования заболевания приблизительно от 20% до 50% и более предпочтительно приблизительно от 30% до 40% относительно начальной двойной

комбинированной терапии. В дополнительных вариантах осуществления способы снижают риск прогрессирования заболевания приблизительно от 25% до 45%, приблизительно от 30% до 45%, приблизительно от 35% до 50% или приблизительно от 40% до 50% относительно начальной двойной комбинированной терапии. В других вариантах осуществления способы снижают риск прогрессирования заболевания по меньшей мере приблизительно на 30%, в том числе приблизительно на 30% относительно начальной двойной комбинированной терапии. В других вариантах осуществления способы снижают риск прогрессирования заболевания по меньшей мере приблизительно на 40%, в том числе приблизительно на 40% относительно начальной двойной комбинированной терапии. В других вариантах осуществления способы снижают риск прогрессирования заболевания по меньшей мере приблизительно на 50%, в том числе приблизительно на 50% относительно начальной двойной комбинированной терапии.

[0046] Используемый в настоящем документе термин «тройная комбинированная терапия» относится к протоколу лечения, описанному в настоящем документе, с использованием всех трех препаратов, т. е. антагониста рецептора эндотелина АРЭ, ингибитора ФДЭ-5 и агониста рецептора ИП. Все три компонента — антагонист рецептора эндотелина АРЭ, ингибитор ФДЭ-5 и агонист рецептора ИП — можно вводить одновременно или в разные моменты времени (например, последовательно) при этом способе лечения. Аналогичным образом термин «двойная комбинированная терапия» относится к протоколу лечения и способам в данной области техники с использованием АРЭ и ингибитора ФДЭ-5 при отсутствии агониста рецептора ИП.

[0047] Термин «исходный» при упоминании «тройной комбинированной терапии» означает первоначальную комбинированную терапию с помощью АРЭ, ингибитора ФДЭ-5 и агониста рецептора ИП. «Начальная» тройная комбинированная терапия (или «начальная» двойная комбинированная терапия) включает в себя компоненты, инициированные в течение короткого периода времени друг за другом, и после этого каждый из них вводится в соответствии с назначением врача или другого поставщика медицинских услуг. Например, в начальной тройной комбинированной терапии прием каждого из компонентов — АРЭ, ингибитора ФДЭ-5 и агониста рецептора ИП — может быть инициирован в один и тот же день. В других вариантах осуществления лечение каждым из компонентов может быть инициировано в течение короткого периода времени друг за другом, например в течение 1 недели, в течение 2 недель, в течение 3 недель или в течение 4 недель друг за другом. Порядок и время

начала приема каждого компонента (для начальной тройной или начальной двойной комбинированной терапии) могут быть изменены, например, на основании предписания врача или другого поставщика медицинских услуг. В некоторых вариантах осуществления один или два из компонентов агониста рецептора ИП, АРЭ или ингибитор ФДЭ-5 вводят в 1-й день в начале комбинированной терапии, а один или два из компонентов агониста рецептора ИП, АРЭ или ингибитор ФДЭ-5 вводят приблизительно в течение от одной недели до 3 недель после 1-го дня. Как приводится в примере в настоящем документе, прием АРЭ и ингибитора ФДЭ-5 начинают в 1-й день, при этом прием агониста рецептора ИП начинают на 15-й день $\pm$ 3 дня.

[0048] Термин «исходный» при упоминании «тройной комбинированной терапии» противопоставлен последовательной терапии, в которой один или два из компонентов добавляют на основе клинического ответа пациента на предыдущее лечение, такое как монотерапия или двойная комбинированная терапия. Например, начальная тройная комбинированная терапия с использованием АРЭ, ингибитора ФДЭ-5 и агониста рецептора ИП включает в себя начальный режим лечения, в который входят все три компонента, в отличие от последовательной тройной комбинированной терапии, в то время как начальная двойная комбинированная терапия АРЭ и ингибитором ФДЭ-5 дополняется агонистом рецептора ИП после того, как пациент пройдет оценку адекватности клинического ответа на начальную двойную комбинированную терапию АРЭ и ингибитором ФДЭ-5. Начальная тройная комбинированная терапия также может проводиться независимо от клинического ответа пациента на монотерапию одним из компонентов, таким как АРЭ или ингибитор ФДЭ-5. Аналогичным образом начальная двойная комбинированная терапия включает в себя первоначальное лечение двумя компонентами, как правило, АРЭ и ингибитором ФДЭ-5, в отличие от последовательной терапии, где один из компонентов добавляют на основе клинического ответа пациента на предыдущую начальную монотерапию одним из других компонентов.

[0049] Используемые в настоящем документе и в данной области термины «легочная артериальная гипертензия» и «ЛАГ» являются взаимозаменяемыми и определяют состояние, в котором пациент имеет высокое артериальное давление в легких. ЛАГ имеет место, когда очень маленькие артерии в легких сужаются в диаметре, что повышает сопротивление кровотоку через легкие. В некоторых вариантах осуществления основная причина сужения неизвестна, т. е. имеет место идиопатическая легочная гипертензия. ЛАГ также классифицируется на подгруппы,

включая (i) семейную или наследуемую ЛАГ, (ii) ЛАГ, вызванную лекарственными средствами или токсинами, (iii) ЛАГ, связанную с другими состояниями, такими как заболевания соединительной ткани (склеродерма или волчанка), врожденные проблемы сердца, высокое артериальное давление в печени, ВИЧ, инфекции (шистосомоз) и серповидноклеточную анемию, (iv) ЛАГ, вызванную редкими заболеваниями крови (например, легочный капиллярный гемангиоматоз) или (v) ЛАГ у младенцев (постоянная легочная гипертензия новорожденного). Степень тяжести ЛАГ у пациента обычно оценивается с помощью классификационной системы, например системы классов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). См. таблицу А.

Таблица А. Система классификации ВОЗ для пациентов с ЛАГ	
Класс	Симптомы пациента
I	- Ограничения физической активности отсутствуют. - Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной одышки от усталости, боли в груди или предобморочного состояния.
II	- Легкое ограничение физической активности. - Комфортное состояние в покое. - Обычная физическая активность вызывает чрезмерную одышку или усталость, боль в груди или предобморочное состояние.
III	- Заметное ограничение физической активности. - Комфортное состояние в покое. - Менее чем обычная активность приводит к чрезмерной одышке или усталости, боли в груди или предобморочному состоянию.
IV	- Невозможность вести любую физическую активность без симптомов. - Признаки правожелудочковой сердечной недостаточности. - Одышка и/или усталость могут иметь место в состоянии покоя. - Дискомфорт увеличивается при любой физической активности.

[0050] Как правило, более высокий класс ЛАГ указывает на более тяжелое состояние заболевания и/или более срочную необходимость точной диагностики и начала терапии ЛАГ для пациента. Таким образом, данные способы снижают риск прогрессирования пациента от более низкого класса ЛАГ по ВОЗ до более высокого класса ЛАГ по ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления данные способы снижают риск прогрессирования пациента с ЛАГ из класса I ВОЗ к классу II ВОЗ, из класса I ВОЗ к классу III ВОЗ, из класса I ВОЗ к классу IV ВОЗ, из класса II ВОЗ к классу III ВОЗ, из класса II ВОЗ к классу IV ВОЗ или из класса III ВОЗ к классу IV ВОЗ.

[0051] Данные способы могут также (или дополнительно) снижать прогрессирование заболевания ЛАГ путем профилактики или ограничения госпитализации, связанной с ЛАГ, клинического ухудшения ЛАГ, начала лечения агентом для снижения уровня ЛАГ или случаи смерти. В некоторых вариантах

осуществления данные способы снижают риск госпитализации пациента, например, в связи с ухудшением ЛАГ. В других вариантах осуществления данные способы снижают риск клинического ухудшения ЛАГ. В дополнительных вариантах осуществления данные способы снижают риск смерти пациента. В других вариантах осуществления данные способы позволяют избежать начала введения агента для уменьшения ухудшения ЛАГ, например простациклина, аналога простациклина или агониста рецептора простациклина. Например, таблица 13 в разделе примеров данного документа содержит оценку определенных событий прогрессирования заболевания.

[0052] В определенных вариантах осуществления пациент ранее не проходил никакого лечения в отношении ЛАГ, однако пациенты, находившиеся ранее или находящиеся в настоящее время на той или иной схеме лечения ЛАГ, также могут получать пользу от способов, описанных в настоящем документе. Используемый в настоящем документе термин «ранее не проходивший лечение» относится к пациенту, который не получал лечения от ЛАГ до начала лечения в соответствии со способами, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления пациент не принимал антагонист рецептора эндотелина (АРЭ) до начала лечения в соответствии со способами, описанными в данном документе. В другом варианте осуществления пациент не получал ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) до начала лечения в соответствии со способами, описанными в настоящем документе. В дополнительных вариантах осуществления пациент не принимал агонист рецептора простациклина (агонист рецептора ИП) до начала лечения в соответствии со способами, описанными в данном документе. В других вариантах осуществления пациент не получал антагонист рецептора эндотелина (АРЭ), ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) и агонист рецептора простациклина (агонист рецептора ИП) до начала лечения в соответствии со способами, описанными в данном документе.

[0053] В других вариантах осуществления пациенту также, помимо того, что он не проходил лечение, была впервые диагностирована ЛАГ. Например, начальный диагноз ЛАГ у пациента получен в течение приблизительно шести месяцев от начала первоначальной тройной комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления начальный диагноз ЛАГ получен в пределах около 6, около 5, около 4, около 3, около 2 или около 1 месяца от начала первоначальной тройной комбинированной терапии.

[0054] Способы, описанные в настоящем документе, также эффективны для нормализации и/или улучшения одного или более из заболеваний среднего давления в

легочной артерии (сДЛА), давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). В некоторых вариантах осуществления данные способы эффективны для снижения аномально повышенных уровней одного или более показателей сДЛА или ЛСС. Таким образом, показатели сДЛА и/или ЛСС могут быть повышены на время начала терапии и снижаются с использованием способов первичной тройной комбинированной терапии, описанных в настоящем документе.

[0055] В начале первоначальной тройной комбинированной терапии пациент может иметь показатель сДЛА, больший или равный приблизительно 25 мм рт. ст. в состоянии покоя. Как правило, начальная тройная комбинированная терапия может снижать уровни сДЛА у пациента. В некоторых вариантах осуществления данные способы приводят к снижению уровней сДЛА приблизительно на 5 мм рт. ст., приблизительно на 10 мм рт. ст., приблизительно на 15 мм рт. ст. или приблизительно на 20 мм рт. ст.

[0056] Пациент может также иметь среднее ЛАКД менее или равное приблизительно 15 мм рт. ст. в начале первоначальной тройной комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления пациенты могут иметь среднее легочное артериальное клиновое давление, составляющее приблизительно менее 15, приблизительно менее 14, приблизительно менее 13, приблизительно менее 12, приблизительно менее 11, приблизительно менее 10, приблизительно менее 9, приблизительно менее 8, приблизительно менее 7, приблизительно менее 6, приблизительно менее 5, приблизительно менее 4, приблизительно менее 3, приблизительно менее 2 или приблизительно менее 1 мм рт. ст. в начале первоначальной тройной комбинированной терапии.

[0057] Пациент может также иметь показатель ЛСС больше или равный приблизительно $240 \text{ дин} \cdot \text{сек} / \text{см}^5$ в начале первоначальной тройной комбинированной терапии. В других вариантах осуществления пациент имеет ЛСС больше или равный приблизительно $480 \text{ дин} \cdot \text{сек} / \text{см}^5$ на старте начальной тройной комбинированной терапии. Данные способы приводят к снижению ЛСС у пациента.

[0058] Кроме того, предполагается, что пациент имеет показатель 6-минутного теста с ходьбой на расстояние (6МТХ), превышающий или равный приблизительно 50 метрам на момент начала первоначальной тройной комбинированной терапии. Например, как правило, показатель 6МТХ только что диагностированного пациента находится в диапазоне от около 150 до 500 метров. Однако в других вариантах

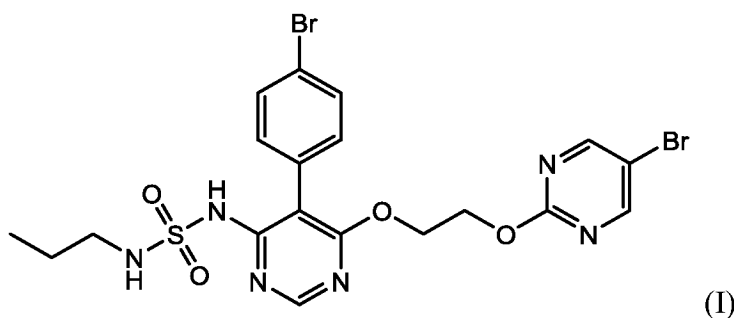
осуществления пациент имеет показатель 6МТХ менее 50 метров на старте первоначальной терапии. Начальная тройная комбинированная терапия, описанная в настоящем документе, эффективна для увеличения уровней 6МТХ.

[0059] Антагонист рецептора эндотелина АРЭ

[0060] Способы, описанные в настоящем документе, включают введение определенного количества АРЭ. «Антагонист рецептора эндотелина» или «АРЭ» может быть подобран врачом или другим поставщиком медицинских услуг. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный препарат представляет собой мацитентан, бозентан или амбризентан или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления АРЭ представляет собой мацитентан. В дополнительных вариантах осуществления АРЭ представляет собой бозентан. В некоторых других вариантах осуществления АРЭ представляет собой амбризентан.

[0061] В некоторых вариантах осуществления количество АРЭ составляет приблизительно менее 15 мг. В дополнительных вариантах осуществления количество АРЭ составляет около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг или около 15 мг. В других вариантах осуществления количество АРЭ составляет приблизительно от 1 до 15 мг, приблизительно от 1 до 10 мг, приблизительно от 1 до 5 мг, приблизительно от 5 до 15 мг, приблизительно от 5 до 10 мг или приблизительно от 10 до 15 мг. В дополнительных вариантах осуществления количество АРЭ составляет приблизительно от 5 до 15 мг. В дополнительных вариантах осуществления количество АРЭ составляет около 10 мг. Количество АРЭ может быть одинаковым на протяжении всего способа лечения или может быть изменено. В некоторых вариантах осуществления количество АРЭ увеличивается. В других вариантах осуществления количество АРЭ уменьшается. Желательно, чтобы пациент принимал указанный препарат АРЭ в одно и то же время в течение дня. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления АРЭ принимают утром. В других вариантах осуществления АРЭ принимают вечером. Количество АРЭ можно принимать как однократную дозу или разбить на две или более доз, как определено врачом или другим поставщиком медицинских услуг. Предпочтительно принимать АРЭ одной дозой.

[0062] В настоящем документе, если не указано иное, термин «мацитентан» относится к N-[5-(4-бромифенил)-6-[2-[(5-бром-2-пиримидинил)окси]этокси]-4-пиримидинил]-N'-пропилсульфамиду согласно формуле (I).



[0063] В других вариантах осуществления название «мацитентан» относится к стереоизомерам мацитентана, таким как энантиомеры и диастереомеры в чистых или по существу чистых формах. Название «мацитентан» также относится к их

5 рацемическим смесям. В соответствии с использованием в настоящем документе термин «мацитентан» также относится к аморфным или кристаллическим формам мацитентана. В некоторых вариантах осуществления мацитентан представляет собой кристаллическую форму. В других вариантах осуществления мацитентан представляет собой аморфную форму. Кристалличность может быть определена специалистами в

10 данной области с помощью одной или нескольких методик, таких как, помимо прочих, например, монокристаллическая рентгеновская дифракция, порошковая рентгеновская дифракция, дифференциальная сканирующая калориметрия, температура плавления. В настоящем документе термин «мацитентан» включает в себя безводный раствор или его гидраты. В определенных вариантах осуществления мацитентан представляет собой

15 безводную форму. В других вариантах осуществления мацитентан представляет собой его гидрат. Термин «мацитентан» при использовании в настоящем документе дополнительно относится к его сольватам. Такие сольваты включают в себя молекулу растворителя, связанного посредством межмолекулярных сил или химических связей с одним или более участками молекулы мацитентана. При использовании в настоящем

20 документе термин «мацитентан» может также относиться к его полиморфам. Такие полиморфы мацитентана включают в себя кристаллические формы молекулы, имеющие вариации кристаллических решеток каждого полиморфа. Термин «мацитентан» также может включать в себя другие его фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть легко выбраны специалистами в данной области. Термин

25 «фармацевтически приемлемые соли» включает в себя соли, образуемые либо с неорганическими кислотами, либо с органическими кислотами, такими как галогенводородные кислоты, например с соляной или бромоводородной кислотой; серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой, лимонной кислотой, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, maleиновой кислотой, винной кислотой,

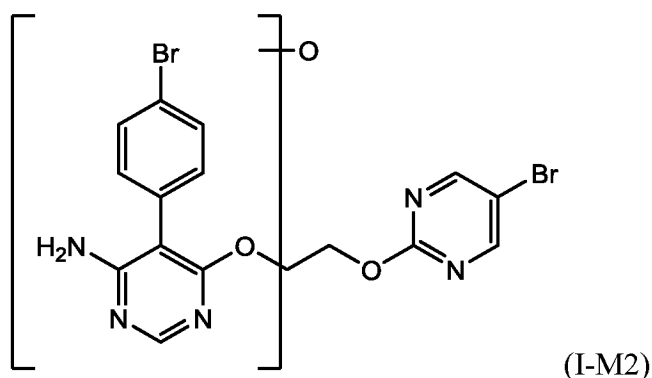
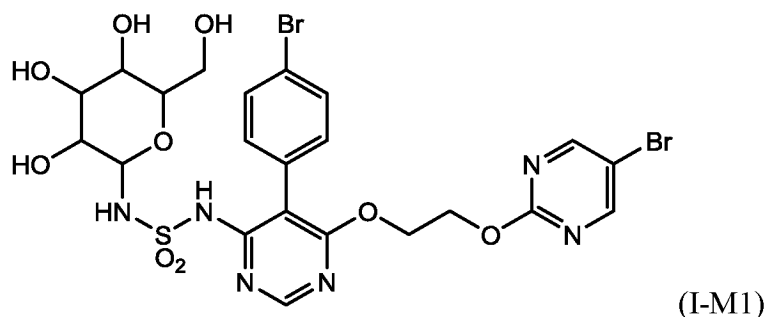
метилсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и т. п. или в случае, если соединение формулы I является кислым по своей природе — с неорганическим основанием, таким как щелочное или щелочноземельное основание, как например, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и т. п. Мацитентан доступен в

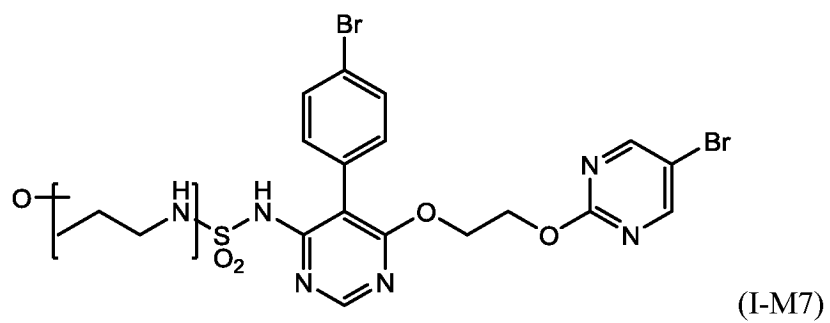
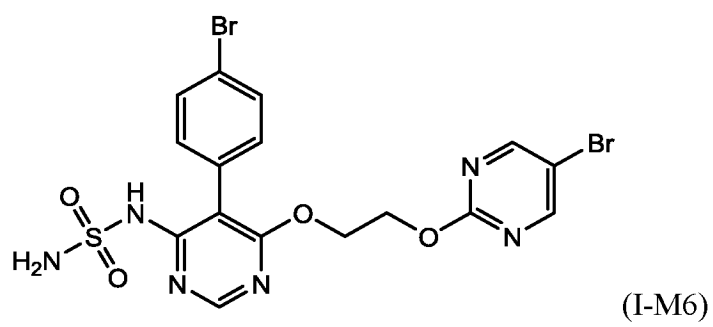
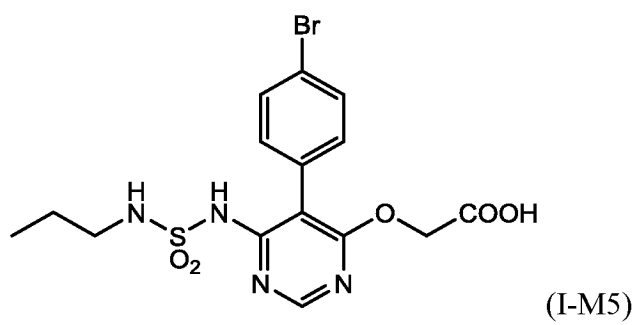
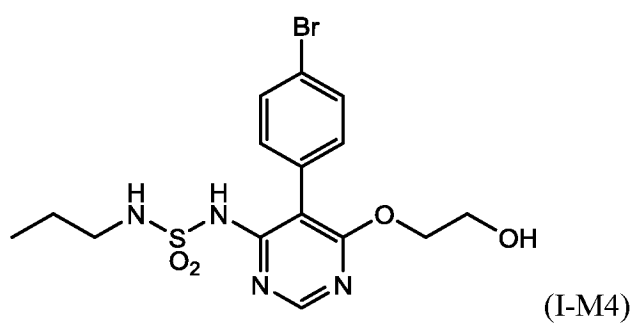
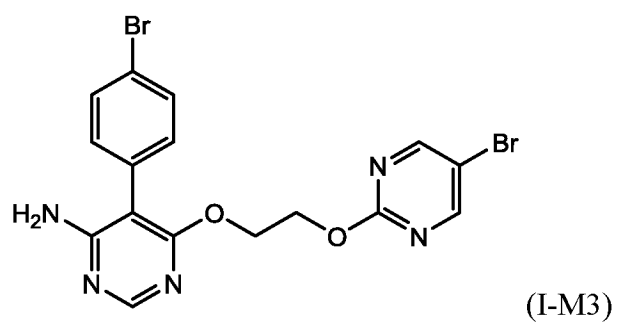
5 продаже, как известно специалистам в данной области. Например, мацитентан доступен в продаже под названием «Опсамит» OPSUMIT®. Мацитентан является антагонистом рецептора эндотелина и может быть получен с использованием способа, описанного в публикации заявки на патент США № 7,094,781, включенной в

настоящий документ с помощью ссылки.

10 **[0064]** Настоящее изобретение также предусматривает введение метаболитов мацитентана или их фармацевтически приемлемых солей. Желательно, чтобы метаболит мацитентана являлся метаболическим активным соединением. Таким образом, в определенных вариантах осуществления метаболит мацитентана имеет формулу I-M1 к I-M7. В некоторых вариантах осуществления метаболит мацитентана

15 имеет формулу I-M6; I-M6 также известен под кодовым названием АСТ-132577 и международным непатентованным названием апроцитентан.





[0065] Агонист рецептора простациклина

[0066] Способы, описанные в настоящем документе, также включают введение агониста рецептора простациклина (агонист рецептора ИП). Специалист в данной области сможет подобрать агонист рецептора ИП. В некоторых вариантах

5 осуществления агонист рецептора ИП представляет собой селексипаг, 4- [(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутоксисульфоновую кислоту (MRE-269), или ралинепаг или его фармацевтически приемлемую соль. Кроме того, аналог простациклина (или простаноид) может быть замещен агонистом рецептора ИП в связи со способами, раскрытыми в данном документе. Примеры аналога простациклина (или простаноида) включают эпопростенол, трепростинил, берапрост или илопрост или их фармацевтически приемлемую соль. Изобретение, изложенное в настоящем описании и относящееся к агонисту рецептора ИП, также относится к аналогу простациклина (или простаноиду).

[0067] Лечение агонистом рецептора ИП в первоначальной тройной комбинированной терапии может начинаться одновременно с АРЭ и ингибитором ФДЭ-5, но, как правило, оно начинается после того, как начато первоначальное лечение ингибитором ФДЭ-5 и АРЭ. Как правило, начальная доза агониста рецептора ИП назначается пациенту приблизительно от 10 до 20 дней после 1 дня начальной тройной комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления исходная доза агониста рецептора ИП назначается примерно от 12 до 18, примерно от 13 до 17, примерно от 14 до 16, примерно от 13 до 18, примерно от 13 до 17, примерно от 13 до 16, примерно от 13 до 15, примерно от 14 до 18, примерно от 14 до 17, примерно от 14 до 16, примерно от 15 до 18, примерно от 15 до 17, примерно от 15 до 16, примерно от 16 до 18, примерно от 16 до 17 или примерно от 17 до 18 суток после дня 1 начальной тройной комбинированной терапии. В других вариантах осуществления начальная доза агониста рецептора ИП вводится примерно через 12 дней после дня 1 начальной тройной комбинированной терапии. В дополнительных вариантах осуществления начальная доза агониста рецептора ИП вводится примерно через 13 дней после дня 1 начальной тройной комбинированной терапии. В других вариантах осуществления начальная доза агониста рецептора ИП вводится примерно через 14 дней после дня 1 начальной тройной комбинированной терапии. В дополнительных вариантах осуществления начальная доза агониста рецептора ИП вводится примерно через 15 дней после дня 1 начальной тройной комбинированной терапии. В других вариантах осуществления начальная доза агониста рецептора ИП вводится примерно через 16

дней после дня 1 начальной тройной комбинированной терапии. В дополнительных вариантах осуществления начальная доза агониста рецептора ИП вводится примерно через 17 дней после дня 1 начальной тройной комбинированной терапии. В других вариантах осуществления начальная доза агониста рецептора ИП вводится

приблизительно через 18 дней после дня 1 начальной тройной комбинированной терапии.

[0068] Количество агониста рецептора ИП может быть подобрано врачом или другим поставщиком медицинских услуг на основании таких факторов, как тяжесть заболевания, физические характеристики пациента, помимо прочих. В некоторых вариантах осуществления количество агониста рецептора ИП составляет по меньшей мере около 10 мкг. В некоторых вариантах осуществления количество агониста рецептора ИП составляет по меньшей мере около 100, около 200, около 300, около 400, около 500, около 600, около 700, около 800, около 900, около 1000, около 1100, около 1200, около 1300, около 1400, около 1500, около 1600, около 1700, около 1800, около 1900, около 2000, около 2100, около 2200, около 2300, около 2400, около 2500, около 2600, около 2700, около 2800, около 2900, около 3000, около 3100, около 3200, около 3300, около 3400 или около 3500 мкг.

[0069] Ежедневную дозу агониста рецептора ИП можно принимать один раз в день, два раза в день или три раза в день ежедневно, предпочтительно два раза в день. В некоторых вариантах осуществления дозу принимают два раза в день. В других вариантах осуществления дозу принимают один раз в первой половине дня и один раз — во второй. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу принимают один раз в день.

[0070] Желательно, чтобы доза агониста рецептора ИП не превышала приблизительно 1600 мкг два раза в день, т. е. 3200 мкг в день. В некоторых вариантах осуществления доза агониста рецептора ИП, получаемая два раза в день, составляет примерно от 100 до 3500 мкг, примерно от 200 до 3200, примерно от 200 до 3000, примерно от 200 до 2800, примерно от 200 до 2600, примерно от 200 до 2400, примерно от 200 до 2200, примерно от 200 до 2000, примерно от 200 до 1800, примерно от 200 до 1600, примерно от 200 до 1400, примерно от 200 до 1200, примерно от 200 до 1000, примерно от 200 до 800, примерно от 200 до 600, примерно от 200 до 400, примерно от 400 до 3200, примерно от 400 до 3000, примерно от 400 до 2800, примерно от 400 до 2600, примерно от 400 до 2400, примерно от 400 до 2200, примерно от 400 до 2000, примерно от 400 до 1800, примерно от 400 до 1600, примерно от 400 до 1400, примерно

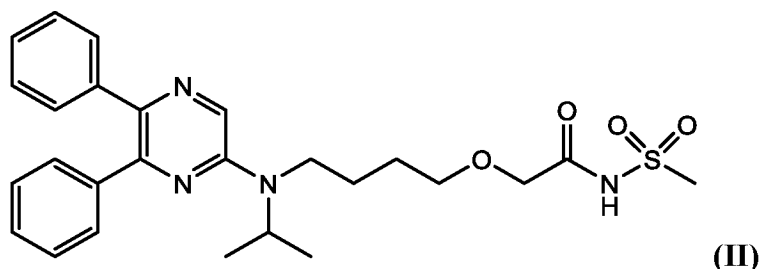
от 400 до 1200, примерно от 400 до 1000, примерно от 400 до 800, примерно от 400 до 600, примерно от 600 до 3200, примерно от 600 до 3000, примерно от 600 до 2800, примерно от 600 до 2600, примерно от 600 до 2400, примерно от 600 до 2200, примерно от 600 до 2000, примерно от 600 до 1800, примерно от 600 до 1600, примерно от 600 до 1400, примерно от 600 до 1200, примерно от 600 до 1000, примерно от 600 до 800, примерно от 800 до 3200, примерно от 800 до 3000, примерно от 800 до 2800, примерно от 800 до 2600, примерно от 800 до 2400, примерно от 800 до 2200, примерно от 800 до 2000, примерно от 800 до 1800, примерно от 800 до 1600, примерно от 800 до 1400, примерно от 800 до 1200, примерно от 800 до 1000, примерно от 1000 до 3200, примерно от 1000 до 3000, примерно от 1000 до 2800, примерно от 1000 до 2600, примерно от 1000 до 2400, примерно от 1000 до 2200, примерно от 1000 до 2000, примерно от 1000 до 1800, примерно от 1000 до 1600, примерно от 1000 до 1400, примерно от 1000 до 1200, примерно от 1200 до 3200, примерно от 1200 до 3000, примерно от 1200 до 2800, примерно от 1200 до 2600, примерно от 1200 до 2400, примерно от 1200 до 2200, примерно от 1200 до 2000, примерно от 1200 до 1800, примерно от 1200 до 1600, примерно от 1200 до 1400, примерно от 1400 до 3200, примерно от 1400 до 3000, примерно от 1400 до 2800, примерно от 1400 до 2600, примерно от 1400 до 2400, примерно от 1400 до 2200, примерно от 1400 до 2000, примерно от 1400 до 1800, примерно от 1400 до 1600, примерно от 1600 до 3200, примерно от 1600 до 3000, примерно от 1600 до 2800, примерно от 1600 до 2600, примерно от 1600 до 2400, примерно от 1600 до 2200, примерно от 1600 до 2000, примерно от 1600 до 1800, примерно от 1800 до 3200, примерно от 1800 до 3000, примерно от 1800 до 2800, примерно от 1800 до 2600, примерно от 1800 до 2400, примерно от 1800 до 2200, примерно от 1800 до 2000, примерно от 2000 до 3200, примерно от 2000 до 3000, примерно от 2000 до 2800, примерно от 2000 до 2600, примерно от 2000 до 2400, примерно от 2000 до 2200, примерно от 2200 до 3200, примерно от 2200 до 3000, примерно от 2200 до 2800, примерно от 2200 до 2600, примерно от 2200 до 2400, примерно от 2400 до 3200, примерно от 2400 до 3000, примерно от 2400 до 2800, примерно от 2400 до 2600, примерно от 2600 до 3200, примерно от 2600 до 3000, примерно от 2600 до 2800, примерно от 2800 до 3200, примерно от 2800 до 3000, либо примерно от 3000 до 3200 мкг. В дополнительных вариантах осуществления доза агониста рецептора ИП, принимаемая дважды в день, составляет от около 200 до около 1600 мкг. В других вариантах осуществления доза агониста рецептора ИП, принимаемая два раза в день, составляет от около 200 мкг до

около 1600 мкг. В дополнительных вариантах осуществления доза агониста рецептора ИП, принимаемая два раза в день, составляет от около 1200 мкг до около 1600 мкг два раза в день.

[0071] Как правило, начальное количество агониста рецептора ИП в день составляет около 400 мкг. Его можно вводить пациенту в одной дозе (400 мкг) или, предпочтительно, в двух дозах (200 мкг/доза). При введении пациенту в двух дозах прием происходит в одно и то же время или со смещением. В некоторых вариантах осуществления первая доза 200 мкг может быть принята утром, а вторая доза 200 мкг принимается вечером. В других вариантах осуществления начальная доза 400 мкг принимается утром. В дополнительных вариантах осуществления начальная доза 400 мкг принимается вечером.

[0072] Желательно, чтобы количество агониста рецептора ИП корректировалось, чтобы обеспечить максимальную переносимую дозу, как определено врачом или другим поставщиком медицинских услуг. Доза агониста рецептора ИП увеличивается от начальной дозы агониста рецептора ИП с регулярными интервалами в зависимости от того, как пациент переносит препарат, до достижения максимальной переносимой дозы (МПД). Как правило, МПД составляет 1600 мкг и может быть принята два раза в день или до тех пор, пока пациент не испытывает неблагоприятных фармакологических эффектов, которые нельзя переносить и/или управлять медицинскими средствами. Регулярные интервалы могут быть ежедневными или еженедельными, но дозирование обычно увеличивается с недельными интервалами.

[0073] В определенных вариантах осуществления агонист рецептора ИП представляет собой селексипаг. В настоящем документе, если не указано иное, термин «селексипаг» относится к 2-{4- [(5,6-дифенилпиразин-2-ил) (пропан-2-ил) amino] бutoкси}-N-(метансульфонил) ацетамиду согласно формуле (II).



[0074] В соответствии с использованием в настоящем документе термин «селексипаг» также относится к аморфным или кристаллическим формам селексипага, таким как их полиморфы. В некоторых вариантах осуществления селексипаг

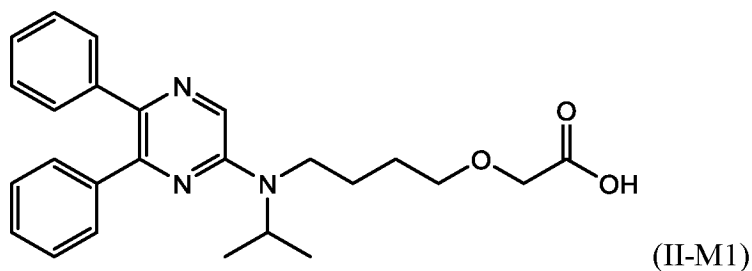
представляет собой кристаллическую форму, такую как полиморф. В других вариантах осуществления селексипаг представляет собой аморфную форму. В других вариантах осуществления селексипаг представляет собой форму I, как описано в патентах США № 8,791,122 и 9,284,280; форму II, описанную в Патенте США № 9,340,516 или форму III, описанную в патенте США № 9,440,931, все из которых включены в настоящий документ путем ссылки. Кристалличность может быть определена специалистами в данной области с помощью одной или нескольких методик, таких как, помимо прочих, например, монокристаллическая рентгеновская дифракция, порошковая рентгеновская дифракция, дифференциальная сканирующая калориметрия, температура плавления. В настоящем документе термин «селексипаг» включает в себя безводный раствор или его гидраты. В определенных вариантах осуществления селексипаг представляет собой безводную форму. В других вариантах осуществления селексипаг представляет собой его гидрат. Термин «селексипаг» при использовании в настоящем документе в дальнейшем относится к его сольватам. Такие сольваты включают в себя молекулу растворителя, связанную посредством межмолекулярных сил или химических связей с одним или более участками молекулы селексипага.

[0075] Термин «селексипаг» также может включать в себя другие его фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть легко подобраны специалистами в данной области. Подразумевается, что «фармацевтически приемлемая соль» представляет собой соль селексипага, которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически подходящей для введения субъекту. См., например, Berge, *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, and *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VNCA, Zurich, 2002, которые включены в настоящий документ путем ссылки. Селексипаг можно использовать в форме свободного основания или кислоты, но также можно использовать после формирования в фармацевтически приемлемую соль известным способом. Когда селексипаг имеет характер основания, примеры термина «соль» включают соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, плавиковая и бромоводородная кислота, и соли органических кислот, таких как уксусная кислота, винная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, нафталинсульфоновая кислота и камфорсульфоновая кислота. Когда селексипаг имеет характер кислоты,

примеры термина «соль» включают соли щелочных металлов, такие как соль натрия и соль калия, и соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция. Также рассматриваются геометрические изомеры (форма Z и форма E) селексипага или их смеси. Селексипаг доступен в продаже, как известно специалистам в данной области.

См., например, патент США № 7,205,302, который включен в настоящий документ путем ссылки. Например, селексипаг доступен как Updravi® и также известен как АСТ-293987 или NS-304. Селексипаг представляет собой агонист рецептора простациклина и может быть получен в соответствии с процессом, описанным в патенте США № 7,205,302.

[0076] В настоящем описании также рассматривается введение метаболитов селексипага. Желательно, чтобы метаболит селексипага был метаболически активным соединением. Таким образом, в определенных вариантах осуществления метаболит селексипага имеет формулу II-M1, 4- [(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил) амино] бутокси} уксусная кислота. II-M1 также известен под кодовым названием АСТ-333679 или MRE-269. Получение селексипага описано в международной заявке WO-2002/088084 (включенной в настоящий документ путем ссылки). Получение полиморфных форм, например кристаллических форм I, II и III свободного основания, описано в международной заявке WO-2010/150865 (включенной в настоящий документ путем ссылки); полиморфные формы фармацевтически приемлемых солей описаны в международной заявке WO-2011/024874 (включенной в настоящий документ путем ссылки).



[0077] Ингибитор фосфодиэстеразы типа 5

[0078] Способы, описанные в настоящем документе, также включают введение ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5). Врач или другой поставщик медицинских услуг сможет подобрать подходящий ингибитор (ФДЭ-5). В некоторых вариантах осуществления ингибитор (ФДЭ-5) представляет собой тадалафил, силденафил, варденафил или уденафил или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления ингибитор ФДЭ-5 представляет собой тадалафил. В

других вариантах осуществления ингибитор ФДЭ-5 представляет собой силденафил. В дополнительных вариантах осуществления ингибитор ФДЭ-5 представляет собой варденафил. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ФДЭ-5 представляет собой уденафил.

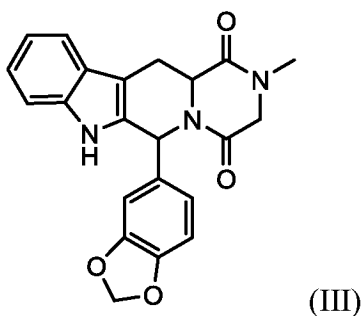
5 **[0079]** Ежедневную дозу ингибитора ФДЭ-5 можно принимать один раз в день, дважды в день или трижды в день ежедневно, предпочтительно два раза в день. В некоторых вариантах осуществления дозу принимают один раз в день. Количество ингибитора ФДЭ-5 может быть подобрано врачом или другим поставщиком медицинских услуг на основании таких факторов, как тяжесть заболевания, физические
10 характеристики пациента, помимо прочего. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора ФДЭ-5 составляет по меньшей мере около 5 мг. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора ФДЭ-5 составляет примерно от 5 до 100 мг, примерно от 10 до 100 мг, примерно от 10 до 90 мг, примерно от 10 до 80 мг, примерно от 10 до 70 мг, примерно от 10 до 60 мг, примерно от 10 до 50 мг, примерно
15 от 10 до 40 мг, примерно от 10 до 30 мг, примерно от 10 до 20 мг, примерно от 20 до 100 мг, примерно от 20 до 90 мг, примерно от 20 до 80 мг, примерно от 20 до 70 мг, примерно от 20 до 60 мг, примерно от 20 до 50 мг, примерно от 20 до 40 мг, примерно от 20 до 30 мг, примерно от 30 до 100 мг, примерно от 30 до 90 мг, примерно от 30 до 80 мг, примерно от 30 до 70 мг, примерно от 30 до 60 мг, примерно от 30 до 50 мг,
20 примерно от 30 до 40 мг, примерно от 40 до 100 мг, примерно от 40 до 90 мг, примерно от 40 до 80 мг, примерно от 40 до 70 мг, примерно от 40 до 60 мг, примерно от 40 до 50 мг, примерно от 50 до 100 мг, примерно от 50 до 90 мг, примерно от 50 до 80 мг, примерно от 50 до 70 мг, примерно от 50 до 60 мг, примерно от 60 до 100 мг, примерно от 60 до 90 мг, примерно от 60 до 80 мг, примерно от 60 до 70 мг, примерно от 70 до
25 100 мг, примерно от 70 до 90 мг, примерно от 70 до 80 мг, примерно от 80 до 100 мг, примерно от 80 до 90 мг, примерно от 90 до 100 мг. В дополнительных вариантах осуществления доза ингибитора ФДЭ-5 составляет примерно от 20 до 40 мг. В других вариантах осуществления доза ингибитора ФДЭ-5 составляет около 20 мг. В дополнительных вариантах осуществления доза ингибитора ФДЭ-5 составляет около
30 40 мг.

[0080] Желательно, чтобы максимальная переносимая доза (МПД) ингибитора ФДЭ-5 была достигнута во время начальной тройной комбинированной терапии. Таким образом, количество ингибитора ФДЭ-5 может быть одинаковым на протяжении всего способа лечения или же может меняться. В некоторых вариантах осуществления

количество ингибитора ФДЭ-5 увеличивается от начальной дозы. В других вариантах осуществления количество ингибитора ФДЭ-5 снижается от начальной дозы. Доза ингибитора ФДЭ-5 может быть скорректирована в зависимости от ряда факторов, включая, без ограничений, нарушение функций почек и печени. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления начальная доза ингибитора ФДЭ-5 увеличивается приблизительно на 20 мг в течение начальной тройной комбинированной терапии. Например, начальная доза ингибитора ФДЭ-5 составляет около 20 мг, а затем увеличивается примерно до 40 мг в зависимости от переносимости пациентом. Доза ингибитора ФДЭ-5 корректируется после 1 дня начальной тройной комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления доза ингибитора ФДЭ-5 регулируется по меньшей мере приблизительно через 5 дней после 1 дня начальной тройной комбинированной терапии. В других вариантах осуществления доза ингибитора ФДЭ-5 регулируется по меньшей мере приблизительно через 8 дней после дня 1 начальной тройной комбинированной терапии. В дополнительных вариантах осуществления дозу ингибитора ФДЭ-5 регулируют по меньшей мере приблизительно через 11 дней после дня 1 начальной тройной комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления доза агониста ингибитора ФДЭ-5 составляет примерно от 5 до 15 дней, примерно от 5 до 11 дней, примерно от 5 до 8 дней, примерно от 6 до 15 дней, примерно от 6 до 11 дней, примерно от 6 до 8 дней, примерно от 7 до 15 дней, примерно от 7 до 11 дней, примерно от 7 до 8 дней, примерно от 8 до 15 дней или примерно от 8 до 11 дней после 1 дня начальной тройной комбинированной терапии. Предпочтительно начальная доза ингибитора ФДЭ-5 составляет около 20 мг, и доза увеличивается в течение от около 5 до около 11 дней до дозы около 40 мг в дальнейшем.

[0081] Желательно, чтобы пациент принимал ингибитор ФДЭ-5 в одно и то же время в течение дня. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления ингибитор ФДЭ-5 принимается утром. В других вариантах осуществления ингибитор ФДЭ-5 принимается вечером. Количество ингибитора ФДЭ-5 можно принимать как однократную дозу или разделить на две или более дозы, как определено специалистом в данной области. Предпочтительно принимать ингибитор ФДЭ-5 как однократную дозу.

[0082] В настоящем документе, если не указано иное, термин «тадалафил» относится к пиазино[1',2';:1,6]пиридо[3,4-b]индол-1,4-диону, 6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)2,3,6,7,12,12а-гексагидро-2-метил-, (6R, 12aR)- по формуле (III).



[0083] Термин «тадалафил» также может включать в себя другие его фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть легко выбраны специалистами в данной области. Подразумевается, что «фармацевтически приемлемая соль»

представляет собой соль тадалафила, которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически подходящей для введения субъекту. См., например, Berge, Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, and Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VNCA, Zurich, 2002, которые включены в настоящий документ путем ссылки.

Тадалафил можно использовать в форме свободного основания или кислоты, но также можно использовать после формирования фармацевтически приемлемой соли известным способом. Когда тадалафил имеет характер основания, примеры понятия «соль» включают соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, плавиковая кислота и бромоводородная кислота, и соли органических кислот, таких как уксусная кислота, винная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, нафталинсульфоновая кислота и камфорсульфоновая кислота. Когда тадалафил имеет кислотный характер, примеры понятия «соль» включают соли щелочных металлов, такие как соль натрия и соль калия, и соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция. Тадалафил доступен в продаже в виде препарата Адцирка Adcirca™.

Период поддерживающего лечения

[0084] Период лечения начальной тройной комбинированной терапии обычно включает период поддерживающей терапии. Поддерживающий период может быть определен врачом или другим поставщиком медицинских услуг. Поддерживающий период обычно начинается после времени, достаточного для определения максимальной переносимой дозы (МПД) для одного или более из АРЭ, ингибитора

ФДЭ-5 и агониста рецептора ИП. В конкретных вариантах осуществления поддерживающий период начинается после определения МПД агониста рецептора ИП. Соответственно, время от начала начальной тройной комбинированной терапии до начала поддерживающей фазы может составлять, например, от около 4 недель до около 30 недель. Как правило, лечащий врач будет оценивать состояние пациента, чтобы определить необходимость поддержания терапии с использованием всех компонентов, включающих АРЭ, ингибитор ФДЭ-5 и агонист рецептора ИП, или прекращения применения одного или более из компонентов, включающих АРЭ, ингибитор ФДЭ-5 и агонист рецептора ИП. В некоторых вариантах осуществления пациент продолжает терапию с помощью АРЭ, ингибитора ФДЭ-5 и агониста рецептора ИП в течение периода поддерживающего лечения. В других вариантах осуществления пациент продолжает терапию АРЭ и ингибитором ФДЭ-5 в течение периода поддерживающего лечения. В дополнительных вариантах осуществления пациент продолжает терапию АРЭ и агонистом рецептора ИП в течение периода поддерживающего лечения. В других вариантах осуществления пациент продолжает терапию ингибитором ФДЭ-5 и агонистом рецептора ИП в течение периода поддерживающего лечения. В дополнительных вариантах осуществления пациент продолжает терапию с помощью АРЭ в течение периода поддерживающего лечения. В других вариантах осуществления пациент продолжает терапию ингибитором ФДЭ-5 в течение периода поддерживающего лечения. В дополнительных вариантах осуществления пациент продолжает терапию агонистом рецептора ИП в течение периода поддерживающего лечения.

[0085] Величина дозировки и частота одного или более компонентов, включающих АРЭ, ингибитор ФДЭ-5 или агонист рецептора ИП, во время периода поддерживающего лечения будут определяться лечащим врачом. Частота дозирования и количество АРЭ, ингибитора ФДЭ-5 и/или агониста рецептора ИП в течение периода поддерживающего лечения представляют собой минимальную частоту и количество для снижения риска прогрессирования заболевания у пациента. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающего лечения составляет по меньшей мере приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 7 недель, приблизительно 8 недель, приблизительно 9 недель, приблизительно 10 недель, приблизительно 11 недель, приблизительно 12 недель, приблизительно 13 недель, приблизительно 17 недель, приблизительно 18 недель, приблизительно 19 недель, приблизительно 20 недель, приблизительно 6 месяцев,

приблизительно 7 месяцев, приблизительно 8 месяцев, приблизительно 9 месяцев, приблизительно 10 месяцев, приблизительно 11 месяцев, 1 год или приблизительно 2 года. В некоторых вариантах осуществления период поддерживающего лечения составляет по меньшей мере шесть месяцев. В других вариантах осуществления период поддерживающего лечения составляет по меньшей мере один год.

[0086] Период поддерживающего лечения может включать в себя более длительные периоды времени в зависимости от состояния пациента. В некоторых вариантах осуществления эти более длительные периоды могут составлять по меньшей мере приблизительно 3 лет, приблизительно 4 лет, приблизительно 5 лет, приблизительно 6 лет, приблизительно 7 лет, приблизительно 8 лет, приблизительно 9 лет, приблизительно 10 лет или более чем приблизительно 10 лет, включая неограниченное время. Пациент будет оставаться в периоде поддерживающего лечения до тех пор, пока больше не будут проявляться симптомы ЛАГ, симптомы ЛАГ продолжат уменьшаться, симптомы ЛАГ не будут ухудшаться и/или не окажется, что пациент не реагирует на лечение.

[0087] Количество АРЭ, ингибитора ФДЭ-5 или агониста рецептора ИП, вводимое пациенту во время периода поддерживающего лечения, представляет собой количество, которое вызывает биологический или медицинский ответ, приводящий к устранению одного или более симптомов ЛАГ или снижению одного или более симптомов ЛАГ. В некоторых вариантах осуществления количество одного или более препаратов АРЭ, ингибитора ФДЭ-5 или агониста рецептора ИП будет таким же, как любое количество, введенное перед поддерживающим периодом. В других вариантах осуществления количество одного или более препаратов из АРЭ, ингибитора ФДЭ-5 или агониста рецептора ИП может быть увеличено или уменьшено по мере необходимости.

[0088] На любой стадии периода лечения, т. е. до или в течение периода поддерживающего лечения можно оценить ответ пациента на лечение. Такую оценку можно проводить до тех пор, пока специалист в данной области или другой поставщик медицинских услуг не решит, что пациент достиг подходящего ответа на первоначальную тройную комбинированную терапию.

Схемы введения

[0089] В способах, описанных в настоящем документе, количества/дозы ингибитора ФДЭ-5, АРЭ и агониста рецептора ИП являются безопасными, эффективными или безопасными и эффективными. При использовании в настоящем

документе, если не указано иное, термин «безопасный» означает отсутствие нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение или аллергическая реакция), соответствие с приемлемым соотношением польза/риск при применении способом по настоящему изобретению. Аналогичным образом, если не

5 указано иное, термин «эффективный» означает, что эффективность терапии была продемонстрирована для лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией при использовании в терапевтически эффективной дозировке. В определенных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, являются безопасными. В других вариантах осуществления способы, описанные в настоящем

10 документе, являются эффективными. В дополнительных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, являются безопасными и эффективными. В других вариантах осуществления терапевтически эффективные количества ингибитора ФДЭ-5, АРЭ и агониста рецептора ИП являются безопасными. В

15 дополнительных вариантах осуществления терапевтически эффективные количества ингибитора ФДЭ-5, АРЭ и агониста рецептора ИП являются эффективными. В других вариантах осуществления терапевтически эффективные количества ингибитора ФДЭ-5, АРЭ и агониста рецептора ИП являются безопасными и эффективными.

[0090] При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин «клинически доказанный» (используемый независимо или для модификации терминов

20 «безопасный» и/или «эффективный») означает, что доказательство было получено в клиническом исследовании фазы III или IV, причем клиническое исследование соответствовало стандартам одобрения Управлением по контролю качества продуктов питания и медикаментов США, или в аналогичном исследовании для допуска на рынок стран Европы, Ближнего Востока и Африки ЕМЕА. Предпочтительно использовать

25 рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование соответствующего размера для клинических доказательств эффектов ингибитора ФДЭ-5, АРЭ и агониста рецептора ИП в сравнении с плацебо, при этом состояние пациента оценивается с помощью методик, описанных в настоящем документе.

[0091] В контексте данного документа, если не указано иное, термин «клинически

30 подтвержден как эффективный» означает, что эффективность лечения была доказана клиническим исследованием фазы III или IV как статистически значимая, т. е. результаты клинического исследования маловероятно получены случайно с уровнем значимости менее 0,05, или результатов клинической эффективности достаточно для соответствия стандартам одобрения Управлением по контролю качества продуктов

питания и медикаментов США или аналогичным исследованием для допуска на рынок стран Европы, Ближнего Востока и Африки ЕМЕА. Например, селексилаг, мацитентан и тадалафил, каждый независимо, были клинически подтверждены как эффективные для лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией в терапевтически эффективных дозах, как описано в данном документе и как конкретно изложено в примерах.

[0092] При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин «клинически подтвержден как безопасный» означает, что безопасность лечения была доказана клиническим исследованием фазы III или IV с помощью анализа данных исследования и результатов, позволяющих установить, что лечение не сопровождается нежелательными побочными эффектами и соответствует статистически значимой клинической пользе (например, эффективности), достаточной для соответствия стандартам одобрения Управлением по контролю качества продуктов питания и медикаментов США, или аналогичным исследованием для допуска на рынок стран Европы, Ближнего Востока и Африки (ЕМЕА). Например, селексилаг, мацитентан и тадалафил, каждый независимо, были клинически подтверждены как безопасные для лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией, при дозировании в терапевтически эффективных дозах, как описано в настоящем документе и как конкретно указано в примерах.

[0093] В определенных аспектах также предлагаются способы продажи лекарственного препарата, содержащего ингибитор ФДЭ-5, АРЭ и агонист рецептора ИП. Термины «продажа» или «продавать» при использовании в настоящем документе означают передачу лекарственного препарата, например фармацевтической композиции или дозированной формы, от продавца покупателю. Таким образом, данные способы включают продажу лекарственного препарата, содержащего ингибитор ФДЭ-5, АРЭ и агонист рецептора ИП, при этом способ включает в себя продажу данного лекарственного препарата. В некоторых вариантах осуществления этикетка лекарственного препарата, входящего в референтный список для данного лекарственного продукта, включает в себя инструкции по лечению ЛАГ. Данные способы также включают предложение для продажи лекарственного препарата, содержащего ингибитор ФДЭ-5, АРЭ и агонист рецептора ИП. Термин «выставление на продажу» при использовании в настоящем документе означает предложение о продаже лекарственного препарата, например фармацевтической композиции или

дозированной формы, от продавца покупателю. Эти способы включают выставление лекарственного препарата на продажу.

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления, настоящее описание предлагает фармацевтические лекарственные продукты, содержащие клинически подтвержденные безопасные и клинически подтвержденные эффективные количества ингибитора ФДЭ-5, АРЭ и агониста рецептора ИП, при этом фармацевтический продукт упакован, и при этом упаковка содержит этикетку, идентифицирующую ингибитор ФДЭ-5, АРЭ и агонист рецептора ИП в качестве одобренных регулятором химических веществ и включает в себя инструкции по лечению ЛАГ.

[0095] Термин «лекарственный препарат» относится к продукту, содержащему активный фармацевтический ингредиент, маркетинг которого одобрен органом государственной власти, например Управлением по контролю за продуктами питания и медикаментами США или аналогичным органом в других странах. В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат содержит ингибитор ФДЭ-5, АРЭ и агонист рецептора ИП.

[0096] Аналогичным образом термин «прилагаемая к лекарственному препарату информация» относится к информации, предоставляемой пациенту, в которой приведена важная информация о лекарственном препарате. Такая информация включает, без ограничений, одно или более из описания лекарственного препарата, клинической фармакологии, показаний (применений лекарственного препарата), противопоказаний (кому не следует принимать лекарственный препарат), особых указаний, мер предосторожности, нежелательных явлений (побочные эффекты), злоупотребления лекарственными препаратами и лекарственной зависимости, способ применения и дозы, применения при беременности, применения для кормящих матерей, применения для детей и пациентов пожилого возраста, способа поставки лекарственного препарата, информации о безопасности для пациента или любой их комбинации. В определенных вариантах осуществления на этикетке или метке лекарственного препарата представлены инструкции по лечению ЛАГ. В дополнительных вариантах осуществления на этикетке или метке лекарственного препарата ингибитор ФДЭ-5, АРЭ и агонист рецептора ИП идентифицированы в качестве одобренных регулятором химических веществ.

[0097] Термин «списочный препарат сравнения» или «RLD» при использовании в настоящем документе означает лекарственный препарат, с которым сравнивают новые генерические формы препарата для демонстрации их биоэквивалентности. Он также

обозначает лекарственный препарат, уже получивший регистрационное удостоверение в одном из государств-членов Европейского союза или от Комиссии на основе рассмотрения подготовленного досье, т. е. с предоставлением данных по качеству, результатов доклинических и клинических испытаний в соответствии с главами 8(3), 10a, 10b или 10c Директивы 2001/83/ЕС, и к которому отсылает заявка на получение регистрационного удостоверения для генерического/гибридного лекарственного препарата путем демонстрации биоэквивалентности, обычно путем подачи результатов соответствующего исследования по биодоступности.

[0098] В определенных вариантах осуществления лекарственный продукт представляет собой лекарственный препарат с заявкой на сокращенную процедуру регистрации препарата, дополнительный лекарственный продукт с заявкой на процедуру регистрации лекарственного препарата или лекарственный препарат по 505(b)(2). В США компания, обращающаяся за получением разрешения на продажу генерического препарата, обязана указать RLD в сокращенной заявке на регистрацию нового препарата (ANDA). Например, подающий ANDA заявитель опирается на результат FDA, что ранее разрешенный лекарственный препарат, например RLD, является безопасным и эффективным, и обязан продемонстрировать, среди прочего, что предлагаемый генерический лекарственный препарат в определенном смысле аналогичен препарату сравнения RLD. Более конкретно, с ограниченными исключениями, лекарственный препарат, для которого подают ANDA, обязан иметь, среди прочего, тот (те) же самый (-ые) активный (-ые) ингредиент (-ы), условия применения, способы введения, дозированные формы, дозировку и (с некоторыми допустимыми различиями) маркировку, что и препарат сравнения RLD. RLD представляет собой списочный препарат, в отношении которого подающий ANDA заявитель обязан продемонстрировать аналогичность в терминах активного (-ых) ингредиента (-ов), дозированных форм, способов введения, дозировки, маркировки и условий применения, наряду с иными характеристиками. В электронном варианте «Перечня зарегистрированных лекарственных средств с оценками терапевтической эквивалентности» есть колонка для RLD и колонка для референтных препаратов. В печатном варианте RLD и референтные препараты обозначены специальными символами.

[0099] В Европе заявители указывают в форме заявки на генерический/гибридный лекарственный препарат, который аналогичен лекарственному препарату по ANDA или дополнительной NDA (sNDA), референтный лекарственный препарат (наименование

препарата, дозировка, фармацевтическая форма, владелец регистрационного удостоверения на препарат (МАН), дата выдачи первого регистрационного удостоверения, государство-член/ЕС), который является синонимом RLD, в следующей форме.

5 1. Лекарственный препарат, который имеет или имел регистрацию на территории Европейского экономического пространства (ЕЭП), используемый в качестве основы для демонстрации того, что период охраны данных, определенный в Европейском фармацевтическом законодательстве, истек. Данный референтный лекарственный препарат, указываемый с целью определения истечения периода охраны данных, может
10 иметь иную дозировку, фармацевтическую форму, способ введения или форму выпуска, чем генерический/гибридный лекарственный препарат.

 2. Лекарственный препарат, на досье которого дается перекрестная ссылка в заявке на генерический/гибридный лекарственный препарат (наименование препарата, дозировка, фармацевтическая форма, владелец регистрационного удостоверения на
15 препарат, номер регистрации). Данный референтный лекарственный препарат мог получить регистрацию по независимым процедурам и под другим наименованием по сравнению с референтным лекарственным препаратом, указываемым с целью определения истечения периода охраны данных. Информация о препарате для данного референтного лекарственного препарата в принципе будет служить основой для
20 информации о препарате, заявляемой для генерического/гибридного лекарственного препарата.

 3. Лекарственный препарат (наименование препарата, дозировка, фармацевтическая форма, владелец регистрационного удостоверения на препарат, государство-член — источник препарата), используемый в исследовании (-ях)
25 биоэквивалентности (если применимо).

[00100] Различные сокращенные способы получения разрешения для лекарственных препаратов согласно закону о пищевых продуктах, лекарственных средствах и парфюмерно-косметических товарах (FD&C) — сокращенные способы получения разрешения, описанные в разделах 505(j) и 505(b)(2) закона FD&C (21 U.S.C.
30 355(j) и 21 U.S.C. 355(b)(2), соответственно).

[00101] Согласно FDA (Determining Whether to Submit ANDA или 505(b)(2) Application for Industry, U.S. Department of Health and Human Services, October 2017, pp. 1–14, содержание которой включено в настоящий документ путем ссылки), NDA и ANDA можно разделить на следующие четыре категории:

(1) «Автономная NDA» представляет собой заявку, поданную в соответствии с разделом 505(b)(1) и утвержденную в соответствии с разделом 505(c) закона FD&C, в которой содержатся полные отчеты об исследованиях безопасности и эффективности, которые были проведены заявителем или от его лица или на которые заявитель имеет право ссылаться или использовать.

(2) Раздел заявки 505(b)(2) представляет собой NDA, поданную в соответствии с разделом 505(b)(1) и утвержденную в соответствии с разделом 505(c) закона FD&C, в которой содержатся полные отчеты об исследованиях безопасности и эффективности, но в которой по меньшей мере некоторая информация, необходимая для утверждения, взята из исследований, которые не были проведены заявителем или от его лица и на которые заявитель не получил права ссылаться или использовать.

(3) ANDA представляет собой заявку на дублирование ранее разрешенного лекарственного препарата, которая была подана и утверждена в соответствии с разделом 505(j) закона FD&C. ANDA основывается на выводе FDA о том, что ранее разрешенный лекарственный препарат, т. е. списочный препарат сравнения (RLD), является безопасным и эффективным. ANDA по существу должна содержать информацию, показывающую, что предложенный генерический препарат (а) аналогичен RLD в отношении активного (-ых) компонента (-ов), условий применения, способа введения, дозированной формы, дозировки и маркировки (с некоторыми допустимыми различиями) и (б) является биоэквивалентным RLD. ANDA не может быть подана, если для установления безопасности и эффективности предложенного препарата необходимо проведение исследований.

(4) ANDA с петицией представляет собой тип ANDA для лекарственного препарата, который отличается от RLD в отношении дозированной формы, способа введения, дозировки или активного ингредиента (в препарате с несколькими активными ингредиентами) и для которого FDA определила в ответ на петицию, поданную в соответствии с разделом 505(j)(2)(C) закона FD&C (петиция о соответствии), что для установления безопасности и эффективности предложенного лекарственного препарата не требуется проведение исследований.

[00102] Научная предпосылка, лежащая в основе закона Хэтча-Ваксмана, заключается в том, что лекарственный препарат, утвержденный согласно ANDA в соответствии с разделом 505(j) закона FD&C, считается терапевтически эквивалентным его RLD. Препараты, классифицированные как терапевтически эквивалентные, могут быть замещены с полной уверенностью, что замещенный препарат будет обеспечивать

аналогичный профиль клинической эффективности и безопасности, что и назначенный препарат при введении пациентам в условиях, указанных на этикетке. В отличие от ANDA, раздел заявки 505(b)(2) обладает большей гибкостью в отношении характеристик предложенного препарата. Согласно разделу заявки 505(b)(2),

5 лекарственный препарат, получающий разрешение не обязательно должен быть оценен как терапевтически эквивалентный списочному лекарственному средству, с которым он сравнивается при получении разрешения

[00103] Способы могут также включать, состоять из или по существу состоять из введения ингибитора ФДЭ-5, АРЭ и агониста рецептора ИП в коммерческий оборот. В 10 определенных вариантах осуществления ингибитор ФДЭ-5, АРЭ и агонист рецептора ИП содержат в упаковке вкладыш с инструкциями по лечению ЛАГ.

[00104] В дополнительных аспектах настоящего изобретения описаны способы продажи фармацевтических композиций, содержащих независимо друг от друга ингибитор ФДЭ-5, АРЭ и агонист рецептора ИП, включающие, состоящие из или 15 состоящие по существу из введения фармацевтических композиций в коммерческий оборот. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит в своей упаковке вкладыш с инструкциями по лечению ЛАГ.

[00105] В дополнительных аспектах в данном документе описаны способы предложения для продажи ингибитора ФДЭ-5, АРЭ и агониста рецептора ИП, 20 содержащие, состоящие из или состоящие по существу из предложений о размещении ингибитора ФДЭ-5, АРЭ и агониста рецептора ИП в коммерческий оборот. В определенных вариантах осуществления ингибитор ФДЭ-5, АРЭ и агонист рецептора ИП содержат в упаковке вкладыш с инструкциями по лечению ЛАГ.

Составы/композиции

25 **[00106]** Фармацевтические композиции, содержащие независимо друг от друга в качестве активного ингредиента один или более из препаратов ФДЭ-5, АРЭ или агониста рецептора ИП, описанных в настоящем документе, могут быть получены посредством тщательного смешивания соединения или соединений с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными методиками получения 30 фармацевтических соединений. Подразумевается, что используемые термины «композиция» и «состав» являются взаимозаменяемыми и включают продукт, содержащий установленные ингредиенты в установленных количествах, а также любой продукт, например фармацевтический продукт, который получают прямо или косвенно из комбинации установленных ингредиентов в установленных количествах. Сводную

информацию о фармацевтических композициях можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ путем ссылки на такое описание. Например, составы, содержащие мацитентан, описаны в патентах США № 8,367,685 и № 9,265,762, включенных в настоящий документ посредством ссылки.

[00107] Желательно, чтобы агонист рецептора ИП, ингибитор ФДЭ-5 и АРЭ независимо друг от друга были составлены в композиции, как описано в данном документе, хотя один или более агонистов рецептора ИП, АРЭ и ФДЭ-5 могут находиться в одном составе. Такие композиции могут быть введены пациенту в чистом виде или в смеси с фармацевтически приемлемым нетоксичным инертным носителем, например в виде фармацевтической композиции, содержащей соединение, на уровне от 0,1% до 99,5% вес., предпочтительно от 0,5% до 90% в расчете на общую массу композиции. В качестве носителя можно использовать один или более вспомогательных агентов для составов, таких как твердые, полутвердые и жидкие разбавители, наполнители и другие вспомогательные агенты для лекарственных препаратов. Желательно, чтобы фармацевтическая композиция была предложена для приема в виде единичной лекарственной формы.

[00108] Агонист рецептора ИП, ингибитор ФДЭ-5 и/или АРЭ могут вводиться независимо друг от друга различными путями, определенными опытными специалистами в данной области. Предпочтительно агонист рецептора ИП, ингибитор ФДЭ-5 и/или АРЭ независимо вводят посредством пути, подходящего для агониста рецептора ИП. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора ИП, ингибитор ФДЭ-5 и/или АРЭ независимо вводят перорально, парентерально или в любой их комбинации. В других вариантах осуществления агонист рецептора ИП, ингибитор ФДЭ-5 или АРЭ независимо вводят перорально. В дополнительных вариантах осуществления агонист рецептора ИП, ингибитор ФДЭ-5 или АРЭ независимо вводят перорально в форме одной или нескольких таблеток. Используемый в настоящем документе термин «независимо вводят» относится к каждому агонисту рецептора ИП, ингибитору ФДЭ-5 и АРЭ, присутствующему в отдельных составах, т. е. одна единичная доза/лекарственная форма содержит агонист рецептора ИП, одна

единичная доза/лекарственная форма содержит ингибитор ФДЭ-5, а одна единичная доза/лекарственная форма содержит АРЭ. Однако такие независимые составы можно вводить одновременно, т. е. единичную дозу, содержащую агонист рецептора ИП, единичную дозу/лекарственную форму, содержащую ингибитор ФДЭ-5, и единичную дозу/лекарственную форму, содержащую АРЭ, можно вводить одновременно или в разное время, как описано в данном документе. В других вариантах осуществления АРЭ и ингибитор ФДЭ-5 вводят перорально вместе в форме одной таблетки и агонист рецептора ИП вводят перорально в форме одной или более отдельных таблеток.

[00109] В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора ИП, ингибитор ФДЭ-5 и/или АРЭ вводят независимо в виде инъекций или инфузий, таких как внутривенные инъекции. Для внутривенного введения агонист рецептора ИП, ингибитор ФДЭ-5 и/или АРЭ или фармацевтический продукт представляет собой стерильный раствор. Суспензии или растворы для введения путем инъекции можно получать с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками. Для внутривенного введения носитель, как правило, состоит из стерильной воды и других ингредиентов, улучшающих растворимость или служащих в качестве консерванта. Приемлемые диспергирующие или суспендирующие агенты для водных суспензий включают в себя синтетические и природные камеди, такие как трагакант, гуммиарабик, альгинат, декстран, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или желатин. Изотонические препараты, которые могут содержать приемлемые консерванты, применяются, когда требуется внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления носитель, используемый в внутривенных составах, содержит стерильную воду.

[00110] Для перорального введения каждый препарат может быть в твердой или жидкой форме. Предпочтительно, если пероральные формы агониста рецептора ИП, ингибитора ФДЭ-5 и АРЭ представляют собой твердые вещества, как описано в данном документе. Примеры твердых составов включают, например, пастилки, тонкие пленки, пасты, леденцы, гранулы, порошки, капсулы, пилюли, такие как капли, желатиновые капсулы, таблетки и капсулы (каждый из которых включает в себя пилюли с немедленным высвобождением, замедленным высвобождением и пролонгированным высвобождением). Предпочтительно вводить композиции для перорального применения в виде таблеток, т. е. желательно, чтобы фармацевтический продукт представлял собой таблетку. При желании таблетки или капсулы могут иметь сахарное или кишечнорастворимое покрытие, выполненное с использованием стандартных

методик, или могут быть иным образом смешаны для обеспечения лекарственной формы, предоставляющей преимущество пролонгированного действия. Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент (например, агонист рецептора ИП, ингибитор ФДЭ-5 или АРЭ) смешивают с фармацевтическим носителем/добавкой, таким как крахмалы, подсластители, такие как сахара, разбавители, красители, гранулирующие агенты, консерванты, лубриканты, ароматизаторы, связующие вещества, разрыхлители и т. п. Для таблеток могут быть использованы стандартные ингредиенты таблетирования, такие как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальций фосфат или камеди, и другие фармацевтические разбавители, например вода, этанол, глицерин или тому подобные. Приемлемые связующие вещества включают, без ограничений, крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т. п. Разрыхлители включают, в том числе, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т. п. Жидкие формы, в которые можно включать композиции для инъекционного введения, приведенные в настоящем описании, включают в себя водные растворы, сиропы с приемлемыми ароматизаторами, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители. Жидкие пероральные препараты независимо содержат агонист рецептора ИП, ингибитор ФДЭ-5 и/или АРЭ и один или более подходящих носителей/добавок, таких как вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы, красители и т. п.

[00111] Для получения фармацевтических композиций, приведенных в настоящем описании, агонист рецептора ИП, ингибитор ФДЭ-5 или АРЭ в качестве активного ингредиента можно тщательно смешивать с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными фармацевтическими методиками получения смесей, и этот носитель может иметь широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемой для способа введения (например, перорального или парентерального). Подходящие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области. Описания некоторых из этих фармацевтически приемлемых носителей можно найти в The Handbook of Pharmaceutical Excipients,

опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании, описание которой включено в настоящий документ путем ссылки.

[00112] Способы составления фармацевтических композиций описаны в многочисленных публикациях, таких как Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al; и Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al; опубликованных компанией Marcel Dekker, Inc., описание которых включено в настоящий документ путем ссылки.

Аспекты

[00113] Аспект 1. Способ снижения риска прогрессирования заболевания у пациента с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, начальной тройной комбинированной терапии: антагониста рецептора эндотелина (АРЭ), ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) и агониста рецептора простаглицлина (агонист рецептора ИП).

[00114] Аспект 2. Способ по аспекту 1, согласно которому пониженный риск прогрессирования заболевания относится к популяции пациентов с ЛАГ, принимающих начальную двойную комбинированную терапию АРЭ и ингибитором ФДЭ-5.

[00115] Аспект 3. Способ по аспекту 1 или 2, согласно которому АРЭ представляет собой мацитентан, бозентан или амбризентан или его фармацевтически приемлемую соль; ингибитор ФДЭ-5 представляет собой тадалафил, силденафил, варденафил или уденафил или его фармацевтически приемлемую соль; и агонист рецептора ИП представляет собой селексилаг, 4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутоксисульфоновую кислоту (MRE-269) или ее фармацевтически приемлемую соль.

[00116] Аспект 4. Способ по аспекту 3, согласно которому АРЭ представляет собой мацитентан, ингибитор ФДЭ-5 представляет собой тадалафил и агонист рецептора ИП представляет собой селексилаг.

[00117] Аспект 5. Способ по любому из предшествующих аспектов, согласно которому пациент ранее не получал лечения ЛАГ.

[00118] Аспект 6. Способ по любому из предшествующих аспектов, в котором начальный диагноз ЛАГ у пациента получен в течение шести месяцев после инициирования начальной тройной комбинированной терапии.

5 **[00119]** Аспект 7. Способ по любому из предшествующих аспектов, согласно которому пациент имеет среднее давление легочной артерии (mPAP), превышающее или равное приблизительно 25 мм рт. ст., в состоянии покоя, среднее давление в легких на артериальное давление (PAWP), которое меньше или равно приблизительно 15 мм рт. ст., и резистентность легочных сосудов (PVR), превышающую или равную приблизительно 240 дин·сек/см⁵ до инициирования начальной тройной
10 комбинированной терапии.

[00120] Аспект 8. Способ по любому из предшествующих аспектов, отличающийся тем, что пациент имеет показатель 6-минутной ходьбы (6MTX), превышающий или равный приблизительно 50 метров на старте начальной тройной комбинированной терапии.

15 **[00121]** Аспект 9. Способ по любому из аспектов 4–8, согласно которому мацитентан вводят в количестве около 10 мг один раз в день.

[00122] Аспект 10. Способ по любому из аспектов 4–9, согласно которому тадалафил вводят в количестве от около 20 мг до около 40 мг один раз в день.

20 **[00123]** Аспект 11. Способ по любому из аспектов 4–10, согласно которому тадалафил вводят в количестве около 40 мг один раз в день

[00124] Аспект 12. Способ по любому из аспектов 4–11, согласно которому селексипаг вводят в количестве от около 200 мкг до около 1600 мкг два раза в день.

25 **[00125]** Аспект 13. Способ по любому из аспектов 4–12, согласно которому каждый из препаратов мацитентана, тадалафила и селексипага вводят перорально в форме одной или нескольких таблеток.

[00126] Аспект 14. Способ по любому из аспектов 4–12, согласно которому мацитентан и тадалафил вводят перорально в форме одной таблетки, а селексипаг вводят перорально в форме одной или нескольких отдельных таблеток.

30 **[00127]** Аспект 15. Способ по любому из аспектов 2–14, согласно которому указанная начальная тройная комбинированная терапия снижает риск прогрессирования заболевания на приблизительно от 30 до 40% по сравнению с начальной двойной комбинированной терапией.

[00128] Аспект 16. Способ по любому из предшествующих аспектов, согласно которому прогрессирование заболевания включает госпитализацию в связи с ухудшением ЛАГ, клиническое ухудшение ЛАГ или смерть.

Сокращения

6MTX	6-минутный тест на расстояние, пройденное при ходьбе
НЯ	Неблагоприятное явление
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АНКОВА	Ковариационный анализ
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ИМТ	Индекс массы тела
РВ	Кровяное давление
ДИ	доверительный интервал
CL	Предел доверия
CO	Сердечный выброс
CV	Коэффициент вариации
СУР3А4	Цитохром Р450 3А4
DCLO	Диффузионная способность легких по монооксиду углерода
д/сСАД	Диастолическое/систолическое системное артериальное давление
ООПН	Окончание основного периода наблюдения
КИ	Конец исследования
ЕОТ	Завершение терапии
АРЭ	Антагонист рецептора эндотелина
FAS	полная выборка для анализа
FC	Функциональный класс
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за 1 секунду
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
СГ	Среднее геометрическое
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
HR	Частота сердечных сокращений
LS	Среднее значение наименьших квадратов
MedDRA	Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности
mRAP	Среднее давление в правом предсердии
NT-proBNP	N-терминальный пропептид натрийуретического гормона В-типа
ИЛИ	Соотношение шансов
ЛАГ	Легочная артериальная гипертензия
ДЗЛА	Давление заклинивания в легочной артерии
ФДЭ-5	Фосфодиэстераза-5
PDE-5i	Ингибитор фосфодиэстеразы-5
ВР	Легочная гипертензия
PI	Главный исследователь
ЛСС	Легочное сосудистое сопротивление
КПОС	Катетеризация правого отдела сердца
СНЯ	Серьезное неблагоприятное явление

Станд. откл.	Стандартное отклонение
SOC	Системно-органный класс
th	терапия
BГН	Верхний предел нормального диапазона
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
WU	Единицы Вуда

ПРИМЕРЫ

[00129] Пример 1

[00130] Это было проспективное многоцентровое двойное слепое

5 рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 3b, проводимое в параллельных группах, по сравнению начальной тройной комбинированной терапии для перорального применения (мацитентан 10 мг, тадалафил 40 мг и селексипаг 200–1600 мг дважды в день) с начальной двойной комбинированной терапией для перорального применения (мацитентан 10 мг, тадалафил 40 мг и плацебо) у недавно
10 диагностированных, ранее не получавших лечение субъектов с ЛАГ. В этом исследовании использовался последовательный групповой дизайн, с одним запланированным промежуточным анализом (только по бесполезности), когда приблизительно 33% субъектов завершили оценку ЛСС недели 26 (первичная конечная точка) или преждевременно прекратили исследование.

15 [00131] Рандомизация: Субъекты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения тройной или двойной терапии (селексипаг/плацебо по двойной слепой схеме и открытая схема для мацитентана и тадалафила), стратифицированы по региону (Северная Америка по сравнению с остальной частью мира) и ФК ВОЗ на исходном уровне (I/II по сравнению с III/IV).

20 [00132] Продолжительность исследования/лечения: Период лечения состоял из 2 недель открытой фазы приема мацитентана и тадалафила, за которой следовала двойная слепая фаза (+ открытая фаза мацитентана и тадалафила) с повышающим титрованием селексипага/плацебо до недели 12 и периодом поддерживающего лечения, который продолжался до визита ОЛ. В момент времени, когда последний субъект
25 завершил неделю 26, все пациенты, которые все еще находились в исследовании, возвращались для визита ООПН. Визит ООПН представлял собой индивидуальную дату отсечки для блокировки первичной базы данных. Субъекты отслеживаются до КИ, т. е. 30 дней после ЕОТ, независимо от того, получают они какое-либо исследуемое лечение или нет. См. фиг. 1 и 2 о дизайне исследования. Результаты представлены на

фиг. 1. ¹Подписанное письменное информированное согласие требуется перед любой процедурой, предусмотренной в рамках исследования; данные катетеризации правых отделов сердца [КПОС], полученные в исследовательском центре до подписания информированного согласия, но в течение 28 дней до дня 1, являются приемлемыми.

²Схема инициации исследуемого лечения. ³В целях упрощения не отображены большинство посещений от дня 1 до окончания основного периода наблюдения (ООПН). ⁴Если двойное слепое лечение (селексипаг/плацебо) прекращается до недели 26, оценки недели 26 следует проводить либо на неделе 26, либо перед началом восстановительной терапии (простациклин, аналог простациклина или агонист рецептора простациклина) в зависимости от того, что наступит раньше. ⁵ООПН представляет собой отсечку данных для основных анализов эффективности и безопасности с последующей очисткой данных и снятием ослепления с данных о распределении в группы лечения. Визит ООПН запланирован на неделе 26 $\pm$ 1 после включения в исследование последнего субъекта. Визит ООПН не требуется, если он приходится в течение $\pm$ 2 недель после визита, выполняемого на неделе 26 или на 12, 18, 24, 30 и т. д. месяце. ⁶Все 3 исследуемых препарата предоставляются до визита ЕОТ, который запланирован приблизительно через 4 месяца после визита ООПН. В случае преждевременного прекращения приема всех 3 исследуемых препаратов посещение ЕОТ должно проводиться в течение 1 недели, но субъекта следует оставить под наблюдением в соответствии с графиком оценки до окончания исследования. ⁷КИ определяют как последний сбор данных о конкретном субъекте. Визит конца исследования КИ для всех субъектов (независимо от того, принимают ли они 3, 2, 1 или не принимают ни один из исследуемых препаратов) планируется приблизительно через 5 месяцев после визита ООПН. Для всех рандомизированных пациентов наблюдение за прогрессирующим заболеванием (включая смерть) будет продолжаться до КИ. Для целей данного исследования исходный уровень относится к последней доступной оценке/измерению, полученному до или на день 1 исследования (до рандомизации).

[00133] Выборка для первичного анализа эффективности: Полная анализируемая совокупность FAS включает все рандомизированные субъекты. Субъекты оцениваются в соответствии с лечением, по которому они были рандомизированы (оценки политики лечения при отсутствующих оценках данных недели 26, условно рассчитанных на основе метода переноса последнего наблюдения вперед (LOCF) для всех типов текущих событий).

[00134] Первичная переменная эффективности: соотношение показателя ЛСС недели 26 к ЛСС исходного уровня (ЛСС недели 26, деленный на ЛСС исходного уровня). (ЛСС является логарифмически трансформированным, и изменение от исходного уровня до недели 26 в логарифмическом ЛСС анализируется с использованием ковариационного анализа ANCOVA с факторами переменных стратификации лечения и рандомизации по региону и ФК ВОЗ, а также исходного логарифмического ЛСС в качестве ковариата. Соотношение средних геометрических [тройная терапия к двойной терапии] получают путем возведения в степень).

[00135] Ключевые вторичные переменные эффективности (в порядке тестирования):

[00136] • изменение показателя 6MTX от исходного уровня до недели 26 (анализируется с использованием той же модели, что и для первичной конечной точки, но без логарифмического преобразования),

[00137] • изменение показателя NT-проBNP от исходного уровня до недели 26 (анализируется с использованием той же модели, что и для первичной конечной точки),

[00138] • время до первого события прогрессирования заболевания вплоть до момента ООПН + 7 дней (анализируется с использованием логрангового критерия для различий в группах лечения, стратифицированных по переменным рандомизированной стратификации по региону и функциональным классам ВОЗ),

[00139] • отсутствие ухудшения ФК ВОЗ от исходного уровня до 26-й недели (анализируется с использованием модели логистической регрессии с факторами переменных стратификации лечения и рандомизации по региону и ФК ВОЗ),

[00140] • изменения от исходного уровня до недели 26 в переменных катетеризации правых отделов сердца КПОС, отличных от ЛСС (срДЛА, сердечный индекс, общее сопротивление легких, среднее артериальное давление в правом предсердии mRAP, венозное насыщение кислородом).

[00141] Стратегия испытания: Выборка для оценки безопасности включает все субъекты, которые получали по меньшей мере одну дозу любого из 3 исследуемых курсов лечения. Полная анализируемая совокупность FAS включает все рандомизированные субъекты. Модифицированная полная анализируемая совокупность FAS включает всех субъектов из FAS, которые получали по меньшей мере одну дозу каждого из 3 исследуемых курсов лечения. Выборка для каждого протокола включает в себя всех субъектов из FAS, которые получали по меньшей мере

одну дозу двойного слепого курса лечения и которые не имеют серьезного отклонения от протокола.

[00142] Тесты статистического анализа проводились на двустороннем уровне значимости, равном 0,05. Множественность в отношении тестирования нескольких конечных точек (первичных и ключевых вторичных), контролировалась с помощью процедуры проверки фиксированной последовательности, т. е. первая ключевая вторичная гипотеза была протестирована только после того, как нулевая гипотеза для первичной конечной точки была отклонена. Был проведен запланированный промежуточный анализ, исследовавший только бесполезность (после того, как 33% субъектов завершили оценку первичной конечной точки или прекратили участие).

[00143] Критерии включения были таковы.

[00144] 1. Подписанное информированное согласие до любой процедуры, предусмотренной в рамках исследования.

[00145] 2. Мужской или женский пол, ≥ 18 и ≤ 75 лет при скрининге.

[00146] 3. Исходный диагноз ЛАГ < 6 месяцев до дня 1.

[00147] 4. Катетеризация правых отделов сердца КПОС, выполненная в период от дня -28 до дня 1 (данные КПОС, полученные в исследовательском центре в течение этого периода времени, но до начала исследования, т. е. до даты подписания информированного согласия, являются приемлемыми) и соответствующая всем следующим критериям:

[00148] • среднее давление в легочной артерии (mPAP) ≥ 25 мм рт. ст.,

[00149] • давление заклинивания в легочной артерии или конечно-диастолическое давление в левом желудочке ≤ 15 мм рт. ст.,

[00150] • ЛСС ≥ 480 дин·сек/см⁵ (≥ 6 единиц Вуда),

[00151] • отрицательный тест на вазореактивность, обязательный при идиопатической, наследуемой и вызванной лекарствами/токсинами ЛАГ (в данной или предыдущей катетеризации правой стороны сердца КПОС).

[00152] 5. Симптоматическая ЛАГ, принадлежащая к одной из следующих подгрупп:

[00153] • идиопатическая,

[00154] • наследуемая,

[00155] • вызванная лекарственным средством или токсином,

[00156] • связанная с каким-либо из заболеваний соединительных тканей, ВИЧ-инфекцией или врожденным пороком сердца с простым системно-легочным шунтом

(дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток) ≥ 1 года после хирургической коррекции.

[00157] 6. $6MTX \geq 50$ м при скрининге.

[00158] 7. Женщины детородного возраста должны:

- 5 [00159] • иметь отрицательный сывороточный тест на беременность на момент скринингового визита и отрицательный тест мочи на беременность при визите в день 1, а также

[00160] • согласиться выполнять ежемесячные тесты на беременность до КИ и

- 10 [00161] • согласиться использовать надежные способы контрацепции от момента скрининга до 1 месяца после прекращения последнего курса исследуемого лечения;
[00162] • надежную контрацепцию необходимо начать по меньшей мере за 11 дней до дня 1.

[00163] Критерии исключения таковы.

- 15 [00164] 1. Любая специфическая для ЛАГ лекарственная терапия (например, любой АРЭ, ФДЭ-5i, стимулятор растворимой гуанилатциклазы, простациклин, аналог простациклина или агонист рецептора простациклина) в любое время до дня 1 (разрешается введение для тестирования вазореактивности; предыдущий прием специфических для ЛАГ лекарственных препаратов, применявшихся периодически для лечения язв на пальцах или синдрома Рейно, если он был прекращен > 6 месяцев до дня
20 1).

[00165] 2. Программа кардиолегочной реабилитации на основе физических упражнений (запланированная или начатая ≤ 12 недель до дня 1).

[00166] 3. Индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м² на момент скрининга.

- 25 [00167] 4. Наличие трех или более из следующих факторов риска сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса при скрининге:

[00168] • ИМТ > 30 кг/м²;

[00169] • сахарный диабет любого типа;

[00170] • гипертоническая болезнь;

[00171] • ишемическая болезнь сердца, т. е. любое из следующего:

- 30 [00172] - история стабильной стенокардии, или

[00173] - более 50% стеноза в коронарной артерии (с помощью коронарной ангиографии), или

[00174] - история инфаркта миокарда, или

[00175] - история или запланированное аортокоронарное шунтирование и/или стентирование коронарной артерии.

[00176] 5. Острый инфаркт миокарда ≤ 12 недель до скрининга.

[00177] 6. Цереброваскулярные явления (например, кратковременная ишемическая атака, инсульт) ≤ 12 недель до скрининга.

[00178] 7. Установленная постоянная мерцательная аритмия.

[00179] 8. Систолическое кровяное давление < 90 мм рт. ст. при скрининге или в день 1.

[00180] 9. Текущее или планируемое лечение с помощью органических нитратов и/или докзасосина.

[00181] 10. Наличие одного или более из следующих признаков соответствующего заболевания легких в любое время вплоть до момента скрининга:

[00182] • диффузионная способность легких по оксиду углерода DLCO $< 40\%$ от прогнозируемого, если только компьютерная томография не выявляет отсутствие или легкую степень интерстициального заболевания легких;

[00183] • форсированная жизненная емкость легких ФЖЕЛ $< 60\%$ от прогнозируемого;

[00184] • объем форсированного выдоха ОФВ1 $< 60\%$ от прогнозируемого;

[00185] • в соответствии с местной клинической практикой легочные функциональные тесты могут проводиться как с использованием бронхолитиков, так и без них.

[00186] 11. Установленная или предполагаемая веноокклюзионная болезнь легких.

[00187] 12. Документированная тяжелая печеночная недостаточность (с циррозом или без него) в соответствии с критериями рабочей группы по дисфункции органа Национального института рака США, определяемой как общий билирубин $> 3 \times$ верхний предел ВГН, сопровождаемый АСТ $> \text{ВГН}$ (оцениваемый при скрининге); и/или класс С по Чайлду-Пью.

[00188] 13. Сывороточные значения АСТ и/или АЛТ $> 3 \times \text{ВГН}$ (оценка при скрининге).

[00189] 14. Тяжелая почечная недостаточность (оцененный клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин/1,73 м²), оценивается при скрининге.

[00190] 15. Текущий или запланированный диализ.

[00191] 16. Гемоглобин < 100 г/л, оценивается при скрининге.

[00192] 17. Установленное или предполагаемое неконтролируемое заболевание щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз).

[00193] 18. Потеря зрения одного или обоих глаз в связи с неартериитной ишемической нейропатией зрительного нерва.

5 **[00194]** 19. Лечение сильнодействующими индукторами цитохрома P450, 3A4 (CYP3A4) (например, карбамазепином, рифампином, рифампицином, рифебутином, рифапентином, фенобарбиталом, фенитоином и зверобоем) ≤ 28 дней до дня 1.

10 **[00195]** 20. Лечение сильнодействующими ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином, нефазодоной, ритонавиром и сакинавиром) и/или сильнодействующими ингибиторами CYP2C8 (например, гемфиброзилом) ≤ 28 дней до дня 1.

[00196] 21. Лечение другим исследуемым лекарственным препаратом (запланированное или принимаемое ≤ 12 недель до дня 1).

15 **[00197]** 22. Повышенная чувствительность к любому из 3 изучаемых лекарственных препаратов или к любому вспомогательному веществу их составов (лактозе, стеарату магния, микрокристаллической целлюлозе, гидроксипропилцеллюлозе, повидону, кукурузному крахмалу, гликоляту натрия крахмала типа А, поливинилового спирту, полисорбату 80, диоксиду титана, тальку, ксантановой камеди, соевому лецитину, кроскармеллозе натрия, гипромеллозе, 20 лаурилсульфату натрия, триацетину, желтому оксиду железа, красному оксиду железа, черному оксиду железа, d-маннитулу, пропиленгликолю, карнаубскому воску).

[00198] 23. Беременность, грудное вскармливание или намерение забеременеть во время исследования.

25 **[00199]** 24. Сопутствующее угрожающее жизни заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни < 12 месяцев.

[00200] 25. Злоупотребление алкоголем.

[00201] 26. Любой фактор или состояние, которое может повлиять на протокол

[00202] Запрещенная сопутствующая терапия включала следующее.

30 **[00203]** 1. Любое специфическое для ЛАГ лекарственное средство (например, АРЭ, ФДЭ-5i [также если используется для эректильной дисфункции], стимулятор растворимой гуанилатциклазы, простациклин, аналог простациклина или агонист рецептора простациклина), кроме 3 исследуемых препаратов, вплоть до ЕОТ, за исключением случаев, когда оно используется в качестве восстановительной терапии. Если запущен еще один специфический для ЛАГ лекарственный препарат (и

соответствующее исследуемое лечение остановлено), субъекты остаются в исследовании, независимо от того, принимают ли они 3, 2, 1 или никакой из исследуемых препаратов.

[00204] 2. Органические нитраты (другие лекарственные препараты с сосудорасширяющим действием должны использоваться с осторожностью).

[00205] 3. Доксazosин.

[00206] 4. Сильнодействующие индукторы CYP3A4 (например, карбамазепин, рифампин, рифампицина, рифабутин, рифапентин, фенобарбал, фенитоин и зверобой) во время лечения с помощью мацитентана и/или тадалафила.

[00207] 5. Сильнодействующие ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир) во время лечения с помощью мацитентана и/или тадалафила.

[00208] 6. Сильнодействующие ингибиторы CYP2C8 (например, гемфиброзил) во время лечения с помощью селексипага/плацебо.

[00209] 7. Любое исследуемое лекарственное средство, кроме 3 исследуемых препаратов.

[00210] 8. Программы кардиолегочной реабилитации на основе физических упражнений между скринингом и визитом недели 26.

[00211] Будут использованы следующие конечные точки безопасности:

[00212] • нежелательные явления (НЯ), возникающие во время лечения;

[00213] • НЯ, приводящие к преждевременному прекращению приема любого из 3 исследуемых препаратов;

[00214] • серьезные нежелательные явления (СНЯ), возникающие во время лечения;

[00215] • смерти, возникающие в результате лечения;

[00216] • выраженные лабораторные отклонения, вызванные лечением;

[00217] • изменение в лабораторных показателях по сравнению с исходным уровнем;

[00218] • изменение в жизненно важных показателях по сравнению с исходным уровнем.

[00219] Конечные точки безопасности будут проанализированы по следующим периодам времени:

[00220] • от дня 1 до момента ООПН;

[00221] • от дня 1 до начала двойного слепого лечения (селексипаг/плацебо);

[00222] • от начала до прекращения лечения мацитентаном (или до момента ООПН в зависимости от того, что наступит раньше) + контроль безопасности в течение 30 дней;

[00223] • от начала до прекращения исследования лечения тадалафиллом (или до момента ООПН в зависимости от того, что наступит раньше) + контроль безопасности в течение 30 дней;

[00224] • от начала до прекращения двойного слепого лечения (или до момента ООПН в зависимости от того, что наступит раньше) + контроль безопасности в течение 30 дней;

[00225] • от ООПН до ЕОТ + 30-дневный период контроля безопасности;

[00226] • контроль безопасности в течение 30 дней.

[00227] Главные цели Для сравнения эффекта на ЛЛС на неделе 26 начальной тройной пероральной схемы (мацитентан, тадалафил, селексипаг) в сравнении с начальной двойной пероральной схемой (мацитентан, тадалафил, плацебо) у недавно диагностированных, не получавших лечение субъектов с ЛАГ. Первичная конечная точка представляла собой отношение данных недели 26 к исходному ЛСС, оцениваемому с помощью катетеризации правых отделов сердца (КПОС).

[00228] Вторичные цели Для сравнения воздействия начальной тройной терапии и начальной двойной терапии на сердечно-легочную гемодинамику кроме ЛСС, переносимость физической нагрузки и тяжесть заболевания (например, по классификации NYHA Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов, ФК и NT-proBNP) на неделе 26, и на события прогрессирования заболевания, безопасность и переносимость до момента ООПН, определяемые ниже.

[00229] Группа, участвующая в сравнительной оценке, будет получать следующее:

[00230] • мацитентан, таблетка для перорального применения, 10 мг — один раз в день;

[00231] • тадалафил, таблетка для перорального применения, 20 мг — одна или две таблетки один раз в день.;

[00232] • плацебо, внешне схожее с селексипагом, в таблетках для перорального применения, 200 мкг, от одной до восьми таблеток два раза в день (утром и вечером).

[00233] 3 исследуемых варианта лечения проводятся следующим образом.

[00234] • День 1 Начало открытой фазы приема мацитентана 10 мг один раз в день и открытой фазы приема тадалафила 20 мг один раз в день.

[00235] • День 8 ± 3 Доза тадалафила увеличивается до 40 мг один раз в день (у субъектов с легкой или умеренной почечной недостаточностью, определяемой как клиренс креатинина > 30 и ≤ 80 мл/мин/1,73 м², титрование дозы тадалафила в сторону увеличения до 40 мг один раз в день должно быть основано на индивидуальной переносимости.

[00236] • День 15 ± 3 Начало двойной слепой фазы для селексипага или плацебо, см. подробности ниже. Двойное слепое лечение должно начинаться даже у субъектов, которые ранее были вынуждены прекратить один или оба из других исследуемых режима лечения.

[00237] Начальная доза двойного слепого лечения селексипагом или плацебо на день 15 ± 3 составляет 200 мкг дважды в день (утром и вечером). Дозу повышают с шагом 200 мкг два раза в день, обычно с недельными интервалами (см. таблицу 1), до тех пор пока либо не будет достигнута максимальная доза 1600 мкг дважды в день, либо не возникнут неблагоприятные фармакологические эффекты, которые не переносятся или не поддаются медицинскому лечению, в зависимости от того, что наступит раньше. В случае нежелательных эффектов, типичных для терапии простаноидами, рекомендуется не прекращать двойное слепое лечение, поскольку эти эффекты обычно проходят или поддаются симптоматическому лечению. Если достигнута непереносимая доза, дозу следует уменьшить до предыдущего уровня.

Таблица 1. Схема титрования в сторону повышения для препаратов, участвующих в группе двойной слепой фазе исследования, вплоть до визита недели 12		
Продолжительность (дни исследования, все ± 3)	Режим дозирования ^{1,2}	
С дня 15 по день 21	200 мкг два раза в день	(1 таблетка два раза в день)
С дня 22 по день 28	400 мкг два раза в день	(2 таблетки два раза в день)
С дня 29 по день 35	600 мкг два раза в день	(3 таблетки два раза в день)
С дня 36 по день 42	800 мкг два раза в день	(4 таблетки два раза в день)
С дня 43 по день 49	1000 мкг два раза в день	(5 таблеток два раза в день)
С дня 50 по день 56	1200 мкг два раза в день	(6 таблеток два раза в день)
С дня 57 по день 63	1400 мкг два раза в день	(7 таблеток два раза в день)
С дня 64 по визит недели 12	1600 мкг два раза в день	(8 таблеток два раза в день)
¹ Или максимальная переносимая доза. Указанные дозы представляют собой целевые дозы, если предыдущий уровень дозы был переносим или если проблемы переносимости решались путем титрования в сторону снижения дозы. ² При повышении или понижении дозы рекомендуется использовать первую новую дозу вечером.		

[00238] Для всех 3 исследуемых курсов лечения таблетки необходимо принимать перорально с пищей или без нее. При использовании пищи переносимость может быть

лучше. Таблетки нельзя разделять, крошить или разжевывать, их следует запивать небольшим количеством воды. Если доза была пропущена, субъект должен принять ее как можно скорее (если до следующей дозы осталось более 6 часов), а затем принять следующую дозу в следующем запланированном периоде.

5 **[00239]** Предварительные конечные точки эффективности

[00240] 1. Изменения в NT-proBNP, 6MTX и ФК ВОЗ от исходного уровня до всех регулярных временных точек сбора вплоть до момента ООПН.

10 **[00241]** 2. Неудовлетворительный клинический ответ, определяемый как % субъектов, соответствующих по меньшей мере одному из следующих трех условий, проанализированных при каждом запланированном посещении от недели 26 до момента ООПН:

[00242] а) ВОЗ III или IV;

[00243] b) $6MTX \leq 440$ м и $NT-proBNP \geq 3 \times ВГН$;

15 **[00244]** c) событие клинического ухудшения, как определено вторичной конечной точкой эффективности 5, в любое время вплоть до соответствующего визита.

[00245] 3. Количество целей лечения (оценка 0 = нет или 1 = да на каждую цель, т. е. общий балл 0–5, где 5 представляет наилучший результат лечения), достигнутых на неделе 26:

[00246] а) ФК ВОЗ I или II;

20 **[00247]** b) сердечный индекс > 3 л/мин/м²;

[00248] c) mRAP < 8 мм рт. ст.;

[00249] d) $6MTX > 440$ м;

[00250] e) $NT-proBNP < 3 \times ВГН$.

25 **[00251]** 4. Количество целей лечения, как определено в предварительной конечной точке эффективности 3, но с использованием 2,5 мл/мин/м² в качестве альтернативной отсечки для сердечного индекса.

[00252] 5. Количество целей лечения, как определено в предварительной конечной точке эффективности 3, но с использованием < 1800 пг/мл в качестве альтернативной отсечки для NT-proBNP.

30 **[00253]** Лабораторные исследования

[00254] Ниже приводится краткое описание «общих» лабораторных исследований. Гематологический и биохимический анализы, включая анализы показателей деятельности печени и уровень гемоглобина, тесты на коагуляцию и NT-proBNP.

[00255] Гематологические показатели Гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов (количество ретикулоцитов), количество лейкоцитов с дифференциальными подсчетами и количество тромбоцитов

[00256] Биохимическое исследование Для оценки клиренса креатинина используется формула Кокрофта-Голта. Расчетная скорость клиренса креатина = $(140 - \text{возраст}) \times (\text{масса в кг}) \times (1,23 \text{ для мужчин и } 1,04 \text{ для женщин})$, поделенная на креатинин сыворотки в мкмоль/л.

[00257] • Аминотрансферазы (АСТ/АЛТ), щелочная фосфатаза, общая и прямой билирубин, лактатдегидрогеназа

[00258] • Креатинин, мочеви́на

[00259] • Мочевая кислота (сывороточные ураты)

[00260] • Глюкоза

[00261] • Натрий, калий, хлорид, кальций

[00262] • Белок, альбумин

[00263] Тесты на свертываемость Международный коэффициент нормализации, протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время

[00264] Биомаркеры стресса миокарда, функции и структуры правого желудочка: NT-проBNP и циркулирующие в крови биомаркеры, участвующие в правожелудочковой функции и структуре.

[00265] График визитов

[00266] Ежемесячное (± 1 неделя) центральное лабораторное тестирование аминотрансфераз печени, общего и прямого билирубина и гемоглобина является обязательным в течение всего исследования. Для тестов на ежемесячной основе забор крови осуществляется либо в исследовательском центре, либо во вспомогательной лаборатории вблизи от места проживания субъекта, либо с помощью медсестринской службы на дому у субъекта.

[00267] Период скрининга включает регистрацию проверки пригодности (критерии включения и исключения), демографии, истории болезни, КПОС, физического осмотра, жизненно важных показателей (АД, пульс), ФК ВОЗ, 6МТХ, индекса одышки Борга, центральные лабораторные тесты (общий анализ, сывороточный тест на беременность, биомаркеры); в качестве альтернативы приемлемость субъектов при скрининге может быть определена с использованием местных лабораторных тестов, если параллельно используется набор центральной

лаборатории для исследований, применимые методы контрацепции, предыдущие виды терапии и НЯ, СНЯ.

5 **[00268]** Посещение дня 1 (рандомизация) включает регистрацию жизненно важных показателей (АД, пульс), ФК ВОЗ, 6МТХ, индекса одышки Борга, центральные лабораторные тесты (общие), тест мочи на беременность, используемые способы контрацепции, сопутствующие способы лечения и НЯ, СНЯ. По окончании этого визита субъекты рандомизированы в одну из двух групп лечения. Для лечения субъекту пациентам вводят мацитентан и тадалафил. Лечение начинается.

10 **[00269]** Визит в день 8 (± 3 дня) включает в себя регистрацию НЯ и СНЯ. В конце этого визита доза тадалафила увеличивается.

15 **[00270]** Посещение в день 15 (± 3 дня) включает регистрацию данных физического осмотра, жизненно важных показателей (АД, пульс), используемых способов контрацепции, сопутствующих терапевтических средств и НЯ, СНЯ. В конце этого визита субъектам выдается двойной слепой селексипаг/плацебо. Субъекты начинают лечение и постепенно наращивают принимаемую дозу (в дополнение к текущему исследуемому лечению с помощью мацитентана и тадалафила)

20 **[00271]** Визит недели 12 (± 1 неделя) включает регистрацию данных физического осмотра, жизненно важных показателей (АД, пульс), ФК ВОЗ, 6МТХ, индекса одышки Борга, центральных лабораторных тестов (общего, сывороточного теста на беременность), используемых способов лечения, сопутствующих терапевтических средств и НЯ, СНЯ.

25 **[00272]** Визит недели 26 (± 1 неделя) включает регистрацию катетеризации правой стороны сердца КПОС, физического осмотра, жизненно важных показателей (АД, пульс), ФК ВОЗ, 6МТХ, индекса одышки Борга, центральных лабораторных тестов (общее, сывороточный тест на беременность и биомаркеры), используемых способов лечения, сопутствующих терапевтических средств и НЯ, СНЯ.

30 **[00273]** Визиты месяцев 12, 18, 24, 30 и т. д. (± 2 недели) включают в себя регистрацию результатов физического осмотра, жизненно важных показателей (АД, пульс), ФК ВОЗ, 6МТХ, индекса одышки Борга, центральных лабораторных тестов (общий анализ, сывороточный тест на беременность), используемых способов лечения, сопутствующих терапевтических средств и НЯ, СНЯ.

[00274] Визит ООПН включает регистрацию данных физического осмотра, жизненно важных показателей (АД, пульс), ФК ВОЗ, 6МТХ, индекса одышки Борга, центральных лабораторных тестов (общий анализ, сывороточный тест на

беременность), используемых способов лечения, сопутствующих терапевтических средств и НЯ, СНЯ.

[00275] Визит ЕОТ включает регистрацию данных физического осмотра, жизненно важных показателей (АД, пульс), ФК ВОЗ, 6МТХ, индекса одышки Борга, центральных лабораторных тестов (общий анализ, сывороточный тест на беременность), используемых способов лечения, сопутствующих терапевтических средств и НЯ, СНЯ.

[00276] Все субъекты проходят 30-дневный контроль безопасности перед КИ.

[00277] Визит КИ проходит в конце периода контроля безопасности, т.е. через 30–35 дней после ЕОТ. Визит КИ включает в себя регистрацию теста на беременность (анализ сыворотки или мочи), используемых способов контрацепции и НЯ, СНЯ.

[00278] Информация о субъектах и лечении

[00279] В общей сложности 291 субъект прошел скрининг в 67 центрах в 16 странах. Из них 247 субъектов были рандомизированы в соотношении 1:1, 123 к тройной терапии (двойное слепое исследование для селексилага и открытое исследование для мацитентана и тадалафила) и 124 с двойной терапией (двойное слепое для плацебо и открытое для мацитентана и тадалафила). Большинство субъектов были представителями европеоидной расы (85,0%) и 75,7% женского пола. См. таблицу 5. Средний возраст составлял 51,9 лет, в диапазоне от 21 до 75 лет.

Таблица 5. Демографические характеристики анализируемой выборки полная выборка для анализа			
	Тройная терапия. N = 123	Двойная терапия. N = 124	Итого N = 247
Пол			
Мужчины	30 (24,4)	30 (24,2)	60 (24,3)
Женщины	93 (75,6)	94 (75,8)	187 (75,7)
Возраст (лет)			
n	123	124	247
Средний	52,2	51,6	51,9
Стандартное отклонение	13,48	13,92	13,67
Стандартная ошибка среднего	1,22	1,25	0,87
Медианное значение	54,0	51,0	53,0
Q1, Q3	41,0, 63,0	40,5, 63,0	41,0, 63,0
Мин., Макс.	21, 75	21, 75	21, 75
Возраст [n (%)]			
< 18	0	0	0
18–64	96 (78,0)	98 (79,0)	194 (78,5)
≥ 65	27 (22,0)	26 (21,0)	53 (21,5)
ИМТ, кг/м ²			

n	123	124	247
Средний	28,24	27,24	27,74
Стандартное отклонение	5,165	5,559	5,379
Стандартная ошибка среднего	0,466	0,499	0,342
Медианное значение	28,18	27,29	27,51
Q1, Q3	24,82, 31,18	23,13, 30,22	23,99, 30,63
Мин., Макс.	17,7, 39,9	16,3, 39,9	16,3, 39,9
Раса [n (%)]			
Черные или афроамериканцы	5 (4,1)	5 (4,0)	10 (4,0)
Американские индейцы или аборигены Аляски	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Аборигены Гавайских островов или других Тихоокеанских островов	0	0	0
Азиаты	7 (5,7)	3 (2,4)	10 (4,0)
Белые	102 (82,9)	108 (87,1)	210 (85,0)
Другие	3 (2,4)	3 (2,4)	6 (2,4)
Не применимо.	0	0	0
Отсутствует	5 (4,1)	5 (4,0)	10 (4,0)
Пересчитано; st-dem-fas (краткое описание демографии; Популяция анализа: полная выборка для анализа) (модифицированный из оригинального)			

[00280] Субъекты преимущественно относились к ФК III/IV ВОЗ (79,8%) при рандомизации. См. таблицу 6. Группы лечения, как правило, были сбалансированы с точки зрения демографических данных и исходных характеристик заболевания.

Таблица 6. Исходные характеристики заболевания, включающие значения, полученные из выборки для анализа КПОС полная выборка для анализа			
	Тройная терапия. N = 123	Двойная терапия. N = 124	Итого N = 247
Этиология ЛАГ [n (%)]			
Идиопатическая ЛАГ (легочная артериальная гипертензия)	53 (43,1)	62 (50,0)	115 (46,6)
Наследуемая ЛАГ (легочная артериальная гипертензия)	9 (7,3)	7 (5,6)	16 (6,5)
ЛАГ, вызванная лекарственным средством или токсином	14 (11,4)	6 (4,8)	20 (8,1)
ЛАГ, связанная с	47 (38,2)	49 (39,5)	96 (38,9)
Заболевание соединительных тканей	43 (35,0)	42 (33,9)	85 (34,4)
ВИЧ-инфекция	3 (2,4)	5 (4,0)	8 (3,2)
Врожденный порок сердца	1 (0,8)	2 (1,6)	3 (1,2)
ФК ВОЗ (в соответствии с Интерактивной системой голосового ответа / Интернет-ответа IXRS) [n (%)]			
Класс I–II	25 (20,3)	25 (20,2)	50 (20,2)
Класс III–IV	98 (79,7)	99 (79,8)	197 (79,8)
Время с момента первоначального диагноза ЛАГ (дни)			
n	123	124	247

Средний	23,9	19,8	21,9
Стандартное отклонение	32,54	26,71	29,77
Стандартная ошибка среднего	2,93	2,40	1,89
Медианное значение	14,0	12,5	13,0
Q1, Q3	6,0, 27,0	6,0, 25,0	6,0, 26,0
Мин., Макс.	1, 190	1, 204	1, 204
Расстояние, пройденное при 6-минутной ходьбе (м)			
n	123	121	244
Средний	345,32	347,24	346,27
Стандартное отклонение	121,000	116,878	118,733
Стандартная ошибка среднего	10,910	10,625	7,601
Медианное значение	354,00	366,00	360,00
Q1, Q3	267,00, 415,00	255,00, 432,00	258,50, 425,00
Мин., Макс.	51,0, 735,0	67,0, 573,0	51,0, 735,0
Легочное сосудистое сопротивление (производное) при использовании в анализе (дин*сек/см ⁵)			
n	123	124	247
Средний	940,3	980,2	960,3
Стандартное отклонение	401,33	348,42	375,46
Стандартная ошибка среднего	36,19	31,29	23,89
Медианное значение	880,0	932,7	897,6
Q1, Q3	673,7, 1131,0	712,6, 1220,5	685,7, 1186,2
Мин., Макс.	326, 3000	376, 2240	326, 3000
Среднее давление в легочной артерии (мм рт. ст.)			
n	123	124	247
Средний	51,8	52,4	52,1
Стандартное отклонение	9,81	11,38	10,61
Стандартная ошибка среднего	0,88	1,02	0,68
Медианное значение	52,0	52,0	52,0
Q1, Q3	45,0, 60,0	44,0, 59,0	44,0, 59,0
Мин., Макс.	32, 76	26, 101	26, 101
Сердечный индекс (L/мин/м ²)			
n	123	124	247
Средний	2,21	2,11	2,16
Стандартное отклонение	0,659	0,559	0,611
Стандартная ошибка среднего	0,059	0,050	0,039
Медианное значение	2,15	2,01	2,09
Q1, Q3	1,73, 2,56	1,69, 2,45	1,70, 2,48
Мин., Макс.	0,9, 5,3	1,1, 3,7	0,9, 5,3
Результат: t-bas-fas (сводка исходных характеристик заболевания; Популяция анализа: полная популяция анализа) (модифицированная из оригинальной), t-bas-o-fas (краткое описание других исходных характеристик; Популяция анализа: полная популяция анализа) (модифицированная из оригинальной), t-bas-rhc-fas (краткое описание исходных значений конечных точек эффективности при КПОС; Популяция анализа: полная выборка для анализа) (модифицированный из оригинального)			

[00281] Из 247 рандомизированных субъектов (FAS) 1 субъект в группе двойной терапии не получал каких-либо исследуемых препаратов и, следовательно, не включен в выборку для анализа безопасности. Четыре субъекта, рандомизированные в группу тройной терапии и включенные в выборку по безопасности, не получали лечение селексипагом и, следовательно, были включены в группу двойной терапии для анализа безопасности (N = 119 для группы тройной терапии и N = 127 для группы двойной терапии).

[00282] Преждевременное прекращение

[00283] В целом 24% субъектов преждевременно прекратили двойное слепое лечение до момента ООПН (т. е. селексипаг/плацебо). См. таблицы 3 и 4. Наиболее частой причиной для отмены двойного слепого лечения было решение врача из-за нежелательного явления (15 [12,6%] субъектов из группы тройной терапии и 12 [9,4%] субъектов из группы двойной терапии), отсутствие эффективности / неудачное лечение (3 [2,5%] субъектов в группе тройной терапии и 10 [7,9%] субъектов в группе двойной терапии) и смерть (0 субъектов в группе тройной терапии и 7 [5,5%] субъектов в группе двойной терапии).

Таблица 3. Популяция для анализа причин преждевременного прекращения исследования вплоть до момента ООПН полная выборка для анализа

	Тройная терапия. N = 123 n (%)	Двойная терапия. N = 124 n (%)	Всего N = 247 n (%)
Субъекты, которые завершили визит ООПН	109 (88,6)	104 (83,9)	213 (86,2)
Субъекты, которые преждевременно вышли из исследования	14 (11,4)	20 (16,1)	34 (13,8)
Причины преждевременного выхода из исследования	2 (1,6)	9 (7,3)	11 (4,5)
Летальный исход			
невозможность последующего наблюдения;	2 (1,6)	2 (1,6)	4 (1,6)
Решение субъекта	4 (3,3)	3 (2,4)	7 (2,8)
Решение врача	6 (4,9)	5 (4,0)	11 (4,5)
Решение спонсора	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Результат: t-pwds-fas (причины преждевременного прекращения исследования до момента ООПН; Популяция анализа: полная выборка для анализа)			

Таблица 4. Причины преждевременного прекращения лечения вплоть до момента ООПН, выборка анализа Выборка для оценки безопасности			
	Тройная терапия. N = 119 n (%)	Двойная терапия. N = 127 n (%)	Итого N = 246 n (%)
Мацитентан			
Субъекты, которые преждевременно прекратили прием исследуемого препарата	23 (19,3)	31 (24,4)	54 (22,0)
Причины преждевременного прекращения приема исследуемого препарата			
Летальный исход	1 (0,8)	6 (4,7)	7 (2,8)
невозможность последующего наблюдения;	0	3 (2,4)	3 (1,2)
Предварительно заданные критерии прекращения лечения	7 (5,9)	2 (1,6)	9 (3,7)
Решение субъекта	3 (2,5)	2 (1,6)	5 (2,0)
В связи с переносимостью	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Другие	2 (1,7)	2 (1,6)	4 (1,6)
Решение врача	12 (10,1)	17 (13,4)	29 (11,8)
Неблагоприятное явление	10 (8,4)	13 (10,2)	23 (9,3)
Отсутствие эффективности/результата лечения	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Другие	2 (1,7)	3 (2,4)	5 (2,0)
Решение спонсора	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Тадалафил			
Субъекты, которые преждевременно прекратили прием исследуемого препарата	16 (13,4)	25 (19,7)	41 (16,7)
Причины преждевременного прекращения приема исследуемого препарата			
Летальный исход	0	7 (5,5)	7 (2,8)
невозможность последующего наблюдения;	0	3 (2,4)	3 (1,2)
Предварительно заданные критерии прекращения лечения	2 (1,7)	0	2 (0,8)
Решение субъекта	3 (2,5)	2 (1,6)	5 (2,0)
Другие	3 (2,5)	2 (1,6)	5 (2,0)
Решение врача	11 (9,2)	12 (9,4)	23 (9,3)
Неблагоприятное явление	8 (6,7)	8 (6,3)	16 (6,5)
Отсутствие эффективности/результата лечения	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Другие	2 (1,7)	3 (2,4)	5 (2,0)
Решение спонсора	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Селексипаг/плацебо			
Субъекты, которые преждевременно прекратили прием исследуемого препарата	24 (20,2)	35 (27,6)	59 (24,0)
Причины преждевременного прекращения приема исследуемого препарата			
Летальный исход	0	7 (5,5)	7 (2,8)

невозможность последующего наблюдения;	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Предварительно заданные критерии прекращения лечения	0	0	0
Решение субъекта	3 (2,5)	1 (0,8)	4 (1,6)
В связи с эффективностью	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Другие	3 (2,5)	0	3 (1,2)
Решение врача	21 (17,6)	26 (20,5)	47 (19,1)
Неблагоприятное явление	15 (12,6)	12 (9,4)	27 (11,0)
Отсутствие эффективности/результата лечения	3 (2,5)	10 (7,9)	13 (5,3)
Другие	3 (2,5)	4 (3,1)	7 (2,8)
Решение спонсора	0	0	0
Результат: t-pwdt-s (причины преждевременного прекращения исследования вплоть до момента ООПН; Популяция анализа: Выборка для анализа безопасности			

[00284] Воздействие до момента ООПН

[00285] В таблице 2 представлено краткое описание состояния пациентов до момента ООПН.

Таблица 2. Распределение субъектов до момента ООПН, выборка для анализа Выборка для анализа скрининга			
	Тройная терапия n	Двойная терапия n	Всего n
Субъекты, прошедшие скрининг			291
Рандомизированные субъекты	123	124	247
Мацитентан			
Субъекты, проходящие лечение	123	123	246
Субъекты, завершившие лечение вплоть до момента ООПН	96	96	192
Тадалафил			
Субъекты, проходящие лечение	123	123	246
Субъекты, завершившие лечение вплоть до момента ООПН	103	102	205
Селексипаг/плацебо			
Субъекты, проходящие лечение	119	120	239
Субъекты, завершившие лечение вплоть до момента ООПН	95	85	180
Результат: t-disp-scr (распределение субъектов; Популяция анализа: Выборка для анализа скрининга) (модифицирована по отношению к первоначальной)			

5

[00286] Медианная продолжительность воздействия двойного слепого лечения до момента ООПН составляла 477 дней в группе тройной терапии и 399 дней при двойной терапии. См. таблицу 7.

Таблица 7. Воздействие двойного слепого исследования (селексипаг/плацебо) до момента ООПН, выборка для анализа Выборка для оценки безопасности		
	Селексипаг (N = 119)	Плацебо (N = 127)
Продолжительность лечения селексипагом/плацебо (дни)		
n	119	120
Средний	498,5	455,9
Стандартное отклонение	289,66	266,98
Стандартная ошибка среднего	26,55	24,37
Медианное значение	477,0	399,0
Q1, Q3	230,0, 720,0	249,0, 650,0
Мин., Макс.	15, 1110	3, 1023
Воздействие селексипаг/плацебо на ЕОТ или ООПН, в зависимости от того, что наступит раньше. Результат: t-еxр-s-s (воздействие двойного слепого исследования (селексипаг/плацебо) до момента ООПН; Популяция анализа: Выборка для анализа безопасности) (модифицирована по отношению к первоначальной)		

[00287] Медианная индивидуальная поддерживающая доза селексипага составляла 1200 мкг дважды в день в группе тройной терапии. См. таблицу 8.

Таблица 8. Индивидуальное поддерживающее двойное слепое исследование (селексипаг/плацебо) дозы до момента ООПН, выборка для анализа Выборка для оценки безопасности		
	Селексипаг (N = 119)	Плацебо (N = 127)
Индивидуальная общая ежедневная поддерживающая доза двойного слепого лечения (дважды в день) (мкг)		
n	119	120
Средний	1043,7	1356,7
Стандартное отклонение	496,20	419,03
Стандартная ошибка среднего	45,49	38,25
Медианное значение	1200,0	1600,0
Q1, Q3	600,0, 1600,0	1200,0, 1600,0
Мин., Макс.	0, 1600	0, 1600
0 мкг	2 (1,7)	3 (2,4)
200 мкг	9 (7,6)	3 (2,4)
400 мкг	13 (10,9)	2 (1,6)
600 мкг	7 (5,9)	2 (1,6)
800 мкг	16 (13,4)	6 (4,7)
1000 мкг	12 (10,1)	12 (9,4)
1200 мкг	16 (13,4)	8 (6,3)
1400 мкг	7 (5,9)	3 (2,4)
1600 мкг	37 (31,1)	81 (63,8)
Отсутствует	0	7 (5,5)
Максимальная переносимая общая дневная доза двойного слепого лечения (дважды в день) (мкг)		
n	119	120
Средний	1040,3	1338,3
Стандартное отклонение	515,90	456,36
Стандартная ошибка среднего	47,29	41,66

Медианное значение	1000,0	1600,0
Q1, Q3	800,0, 1600,0	1200,0, 1600,0
Мин., Макс.	0, 1600	0, 1600
0 мкг	8 (6,7)	7 (5,5)
200 мкг	6 (5,0)	1 (0,8)
400 мкг	8 (6,7)	2 (1,6)
600 мкг	7 (5,9)	1 (0,8)
800 мкг	15 (12,6)	7 (5,5)
1000 мкг	16 (13,4)	9 (7,1)
1200 мкг	14 (11,8)	8 (6,3)
1400 мкг	8 (6,7)	6 (4,7)
1600 мкг	37 (31,1)	79 (62,2)
Отсутствует	0	7 (5,5)
Индивидуальная поддерживающая доза и максимальная переносимая доза рассчитываются, когда пациент завершил титрование или прекратил лечение. Воздействие селекспаг/плацебо на ЕОТ или ООПН, в зависимости от того, что наступит раньше. Результат: t-dos-tm-s (индивидуальная поддерживающая доза и максимальная переносимая доза двойного слепого исследования до момента ООПН; Популяция анализа: выборка для анализа безопасности)		

[00288] Основной конечный показатель эффективности:

[00289] Основной конечный показатель не был достигнут: тройная терапия

- уменьшала ЛСС на неделе 26 аналогично двойной терапии. Скорректированное по методу ANCOVA среднее геометрическое отношения показателя исходного уровня к показателю недели 26 составило 0,46 для тройной терапии (снижение ЛСС на 54%) и 0,48 для двойной терапии (снижение ЛСС на 52%), представляя собой соотношение средних геометрических (тройная к двойной) равное 0,96 (уровень достоверности 95%: 0,86, 1,07, $p = 0,4239$). См. таблицу 9. Отсутствующие оценки недели 26 были
- рассчитаны условно с использованием метода LOCF для 11 (8,9%) субъектов в группе тройной терапии и 7 (5,6%) субъектов в группе двойной терапии. Средний исходный уровень ЛСС [Q1, Q3] составил 880,0 [673,7, 1131,0] в группе начальной тройной терапии и 932,7 [712,6, 1220,5] в группе начальной двойной терапии. На неделе 26 медиана ЛСС а [Q1, Q3] составляла 378,2 [272,7, 581,8] для группы начальной тройной терапии и 443,7 [306,9, 585,5] для начальной двойной терапии. При интерпретации этих данных важно учитывать, что ЛСС > 240 дин.сек/см⁵ указывает на легочную гипертензию.

Таблица 9. Соотношение ЛСС недели 26 к исходному уровню (первичный анализ), выборка для анализа полная выборка для анализа		
	Тройная терапия. N = 123	Двойная терапия. N = 124
Количество субъектов, включенных в анализ	123	124
Исходный уровень		
Средний	940,3	980,2
Стандартное отклонение	401,33	348,42
Стандартная ошибка среднего	36,19	31,29
Медианное значение	880,0	932,7
Q1, Q3	673,7, 1131,0	712,6, 1220,5
Мин., Макс.	325,9, 3000,0	376,5, 2240,0
Неделя 26		
Средний	475,5	484,6
Стандартное отклонение	352,53	228,12
Стандартная ошибка среднего	31,79	20,49
Медианное значение	378,2	443,7
Q1, Q3	272,7, 581,8	306,9, 585,5
Мин., Макс.	100,0, 3000,0	114,3, 1236,4
Общее число субъектов с условным расчетом отсутствующих значений [n (%)]	11 (8,9)	7 (5,6)
с использованием последнего наблюдения, перенесенного вперед	11 (8,9)	7 (5,6)
Изменение относительно исходного уровня к неделе 26		
Средний	-464,8	-495,6
Стандартное отклонение	309,40	349,27
Стандартная ошибка среднего	27,90	31,37
Медианное значение	-421,2	-454,4
Q1, Q3	-618,2, -270,5	-696,6, -287,1
Мин., Макс.	-1718,2, 137,1	-1696,0, 358,1
Отношение недели 26 к исходному уровню		
Среднее геометрическое	0,46	0,47
Геометрический КВ [%]	46,8	46,1
95%-ный ДИ среднего геометрического	0,422, 0,494	0,437, 0,511
Соотношение недели 26 к исходному уровню (скорректированное по модели)		
Среднее геометрическое среднеквадратичных значений	0,46	0,48
95%-ный ДИ среднего геометрического среднеквадратичных значений	0,422, 0,503	0,441, 0,526
Эффект лечения Соотношение селексипага к плацебо (скорректированное по модели)		
Отношение средних геометрических среднеквадратичных значений	0,96	
95%-ный ДИ отношения среднего геометрического среднеквадратичных значений	0,856, 1,068	
p-значение	0,4239	

Соотношение результата, достигнутого на неделе 26, к исходному уровню ЛСС является логарифмически преобразованным (основание е) и проанализировано с использованием ANCOVA с коэффициентами для группы лечения, региона (стратифицированного), исходного функционального класса ВОЗ (стратифицированного) и непрерывного ковариата для базового логарифмического ЛСС; Отношение селексипада/плацебо < 1 в пользу группы лечения селексипадом. Результат: t-main-fas (ковариационный анализ: Соотношение ЛСС для недели 26 к исходному уровню; Популяция анализа: полная выборка для анализа)

[00290] Скорректированное по методу ANCOVA изменение от исходного уровня до недели 26 (анализ чувствительности) составляло -472,1 дин.сек/см⁵ для тройной терапии и -480,0 дин.сек/см⁵ для двойной терапии, представляя разницу в лечении (тройная минус двойная) 8 дин.сек/см⁵ (уровень достоверность CL 95%: -55,1, 71,0; $p = 0,8041$). См. таблицу 10 и фиг. 3 и 4.

Таблица 10. Резюме анализов чувствительности для популяции анализа первичных показателей полная выборка для анализа	
	Соотношение средних геометрических и уровней достоверности 95%, р-значение
Основной анализ: FAS с введением LOCF (N = 247)	0,96 (0,86; 1,07), $p = 0,4239$
Анализ чувствительности	
Наблюдаемые FAS случаи (N = 229)	0,92 (0,83; 1,02), $p = 0,1026$
FAS, условно вычисленная (LOCF) без переменных стратификации в модели (N = 247)	0,96 (0,86; 1,07), $p = 0,4196$
FAS, условно вычисленные летальные исходы с наибольшим ухудшением в той же группе (N = 247)	0,92 (0,83; 1,02), $p = 0,1008$
Полная выборка для анализа FAS, условно рассчитавшая начало терапии простаноидами с помощью LOCF (N = 247)	0,95 (0,85; 1,06), $p = 0,3708$
Множественное вменение FAS (N = 247)	0,93 (0,84; 1,02), $p = 0,1217$
FAS, условно вычисленная (LOCF): абсолютное изменение от исходного уровня (N = 247)	8 (-55,1; 71,0), $p = 0,8041$
Соотношения средних геометрических скорректированы методом ANCOVA.	

[00291] Все анализы чувствительности/поддерживающие анализы соответствуют первичному анализу. Эффект лечения был постоянным по подгруппам (без значительного взаимодействия по подгруппе).

[00292] Ключевые вторичные результаты эффективности

[00293] Изменение значения бМТХ от исходного уровня до недели 26 было аналогичным в обеих группах (среднее значение ANCOVA = +55,0 м для тройной

терапии по сравнению с +56,4 м для двойной терапии, среднее различие (тройная минус двойное): -1,4 м [уровень достоверности 95%: -19,4, 16,5], $p = 0,8758$). См. таблицу 11 и фиг. 5. Медианное значение [Q1, Q3] исходного уровня 6МТХ в метрах составляло 354 [267, 415] в группе начальной тройной терапии и 366 [255, 432] в группе начальной двойной терапии. На неделе 26 медианные значения составляли 405 [334, 470] в группе начальной тройной терапии и 421 [338, 482] в группе начальной двойной терапии. 6МТХ используется для мультипараметрической оценки рисков для пациентов с ЛАГ, значения недели 26 следует интерпретировать применительно к созданному пороговому значению «низкого риска» 440 м.

Таблица 11. Изменение 6МТХ от исходного уровня до недели 26 в выборке для анализа полная выборка для анализа		
	Тройная терапия. N = 123	Двойная терапия. N = 124
Количество субъектов, включенных в анализ	123	121
Исходный уровень		
Средний	345,3	347,2
Стандартное отклонение	121,00	116,88
Стандартная ошибка среднего	10,91	10,63
Медианное значение	354,0	366,0
Q1, Q3	267,0, 415,0	255,0, 432,0
Мин., Макс.	51,0, 735,0	67,0, 573,0
Неделя 26		
Средний	403,9	407,2
Стандартное отклонение	124,50	116,81
Стандартная ошибка среднего	11,23	10,62
Медианное значение	405,0	421,0
Q1, Q3	334,0, 470,0	338,0, 482,0
Мин., Макс.	60,0, 765,0	67,0, 634,0
Общее число субъектов с условным расчетом отсутствующих значений [n (%)]	13 (10,6)	11 (9,1)
с использованием последнего наблюдения, перенесенного вперед	13 (10,6)	11 (9,1)
Изменение относительно исходного уровня к неделе 26		
Средний	58,6	59,9
Стандартное отклонение	73,38	74,65
Стандартная ошибка среднего	6,62	6,79
Медианное значение	45,1	48,0
Q1, Q3	9,0, 105,0	2,0, 104,0
Мин., Макс.	-168,0, 284,0	-99,0, 292,0
Изменение от исходного уровня к неделе 26 (скорректированное с поправкой на модель)		
Средняя	54,96	56,39
Стандартная ошибка	7,382	7,584
95%-ный ДИ от среднего значения по	40,419, 69,501	41,447, 71,327

методу наименьших квадратов		
Эффект лечения Разность селексипаг минус плацебо (с поправкой на модель)		
Разность средних значений, определенных методом наименьших квадратов	-1,43	
Стандартная ошибка	9,120	
95%-ный ДИ разности средних значений, определенных методом наименьших квадратов	-19,393, 16,538	
p-значение	0,8758	
Изменение показателя 6MTX от исходного уровня до недели 26 проанализировано с использованием метода ANCOVA с факторами для группы лечения, региона (стратифицированного), исходного функционального класса ВОЗ (стратифицированного) и исходного уровня 6MTX в качестве ковариата. Результат: t-mwd-main-fas. (ковариационный анализ: изменение результата теста с 6-минутной ходьбой по сравнению с исходным уровнем к неделе 26; Популяция анализа: полная выборка для анализа)		

- 5 [00294] Изменение в NT-pro BNP от исходного уровня до недели 26 было сходным в обеих группах (среднее геометрическое с поправкой по методу ANCOVA отношения исходного уровня к неделе 26 = 0,26 для тройной терапии (снижение на 74%) по сравнению с 0,25 (снижение на 75%) для двойной терапии, соотношение средних геометрических (тройная к двойной): 1,03 [Уровень достоверности CL 95%: 0,77, 1,37], p = 0,8529). См. таблицу 12.

Таблица 12. Изменение NT-pro BNP (нг/л) от исходного уровня до недели 26 недели, выборка для анализа полная выборка для анализа		
	Тройная терапия. N = 123	Двойная терапия. N = 124
Количество субъектов, включенных в анализ	121	122
Исходный уровень		
Средний	2073,1	1931,9
Стандартное отклонение	2387,02	2103,92
Стандартная ошибка среднего	217,00	190,48
Медианное значение	1377,0	1237,0
Q1, Q3	453,0, 2783,0	434,0, 2699,0
Мин., Макс.	66,0, 17441,0	19,0, 11201,0
Неделя 26		
Средний	674,5	696,7
Стандартное отклонение	1277,32	1351,41
Стандартная ошибка среднего	116,12	122,35
Медианное значение	220,0	243,5
Q1, Q3	120,0, 550,0	90,0, 762,0
Мин., Макс.	11,0, 8070,0	5,0, 9098,0
Общее число субъектов с условным расчетом отсутствующих значений [n (%)]	12 (9,9)	12 (9,8)

с использованием последнего наблюдения, перенесенного вперед	12 (9,9)	12 (9,8)
Изменение относительно исходного уровня к неделе 26		
Средний	-1398,6	-1235,2
Стандартное отклонение	1978,38	1724,41
Стандартная ошибка среднего	179,85	156,12
Медианное значение	-980,0	-700,0
Q1, Q3	-1959,0, -191,0	-1931,0, -87,0
Мин., Макс.	-12772,0, 4593,0	-11145,0, 2274,0
Отношение недели 26 к исходному уровню		
Среднее геометрическое	0,24	0,24
Геометрический КВ [%]	169,6	212,1
95%-ный ДИ среднего геометрического	0,192, 0,292	0,192, 0,306
Соотношение недели 26 к исходному уровню (скорректированное по модели)		
Среднее геометрическое среднеквадратичных значений	0,26	0,25
95%-ный ДИ среднего геометрического среднеквадратичных значений	0,206, 0,328	0,200, 0,320
Эффект лечения Соотношение селексипада к плацебо (скорректированное по модели)		
Отношение средних геометрических среднеквадратичных значений	1,03	
95%-ный ДИ отношения среднего геометрического среднеквадратичных значений	0,770, 1,371	
p-значение	0,8529	
Отношение NT-proBNP недели 26 к исходному уровню является логарифмически преобразованным (основание e) и анализируется с использованием ANCOVA с факторами для группы лечения, региона (в виде стратифицированного), исходного уровня; Функциональный класс ВОЗ (в стратифицированном виде) и непрерывный ковариат для исходного уровня NT-proBNP. Отношение селексипада/плацебо < 1 в пользу группы лечения селексипадом. Результат: t-bnp-main-fas (анализ ковариации: отношение NT-pro BNP (нг/л) недели 26 к исходному уровню; Популяция анализа: полная выборка для анализа)		

- [00295]** Тройная терапия снижала на 41% риск возникновения события прогрессирования заболевания (зарегистрированного в централизованном порядке) до момента ООПН + 7 дней по сравнению с двойной терапией (соотношение рисков для тройной и двойной терапии 0,59, 95% CLs 0,32, 1,09, 2-сторонний логранговый критерий $p = 0,0867$). В общей сложности 16 (13,0%) субъектов в группе тройной терапии и 27 (21,8%) субъектов в группе двойной терапии испытали по меньшей мере одно событие. См. таблицу 13 и фиг. 6. Наиболее часто встречающееся впервые событие представляло собой госпитализацию в связи с ухудшением ЛАГ'. Среди

пациентов с событием доля с «госпитализацией в связи с ухудшением ЛАГ» составляла 62,5% в группе тройной терапии по сравнению с 70,4% в группе двойной терапии. Ни один из пациентов в группе тройной терапии не имел летального исхода в виде первого события по сравнению с 14,8% пациентов в группе двойной терапии.

Таблица 13. Тип первого прогрессирования заболевания до момента ООПН + 7 дней, выборка для анализа полная выборка для анализа		
	Тройная терапия. N = 123	Двойная терапия. N = 124
Субъекты, подверженные риску [°]	123 (100)	124 (100)
Субъекты с прогрессированием [~]	16 (13,0)	27 (21,8)
Летальный исход	0	4 (14,8)
Госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ	10 (62,5)	19 (70,4)
Инициирование простациклина в связи с ухудшением ЛАГ	1 (6,3)	2 (7,4)
Клиническое ухудшение ЛАГ	5 (31,3)	2 (7,4)
Все события рассматриваются Комитетом по клиническим событиям. Если с субъектом происходят два события в один тот же день, то назначается наиболее серьезная причина (от верхней до нижней). [°] Процент относительно общего количества пациентов в группе лечения. [~] Процент относительно количества пациентов, подверженных риску. Результат: t-prog-fas (причина развития заболевания (вплоть до момента ООПН + 7 дней); Популяция анализа: полная выборка для анализа)		

5

[00296] Отсутствие ухудшения ФК ВОЗ от исходного уровня до недели 26 наблюдалось у 99,2% субъектов в группе тройной терапии и у 97,5% субъектов в группе двойной терапии. См. таблицу 14. Шансы на отсутствие ухудшения на неделе 26 были аналогичны для тройной терапии по сравнению с двойной терапией (коэффициент шанса: 3,18, 95% уровни достоверности: 0,32, 31,82; двустороннее $p = 0,3260$). Следует отметить, что наблюдалось улучшение в ФК ВОЗ на неделе 26 для 53,7% субъектов в группе тройной терапии и 52,4% субъектов в группе двойной терапии.

10

Таблица 14. Отсутствие ухудшения от исходного уровня к неделе 26 в функциональных классах ВОЗ, выборка для анализа полная выборка для анализа						
	Тройная терапия. N = 123		Двойная терапия. N = 124		Соотношение шансов между группами лечения	
ФК ВОЗ на исходном уровне	М	n (%)	М	n (%)	ИЛИ	ДИ 95% Р-значение
Исключая исходный уровень ФК IV (основной)	122	121 (99,2)	119	116 (97,5)	3,175	0,317, 31,824 0,3260
Общее количество субъектов	10 (8,2)		7 (5,9)			

с условным расчетом недостающих значений [n (%)]					
с использованием последнего наблюдения, перенесенного вперед	10 (8,2)	7 (5,9)			
Включая исходный уровень ФК IV (чувствительность)	123	122 (99,2)	124	119 (96,0)	5,255
Общее количество субъектов с условным расчетом недостающих значений [n (%)]	10 (8,1)	7 (5,6)			0,599, 46,086 0,1342
с использованием последнего наблюдения, перенесенного вперед	10 (8,1)	7 (5,6)			
n представляет собой количество респондентов в группе лечения; М представляет собой общее количество субъектов, проанализированных в группе лечения; Р-значение получают из теста на вероятностное соотношение различий в группах лечения; Модель логистической регрессии представляет собой: отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем = группа лечения, регион, функциональный класс ВОЗ на исходном уровне в качестве факторов; результат: t-abw-fas \ (логистическая регрессия: отсутствие ухудшения от исходного уровня до недели 26 в функциональном классе ВОЗ. Популяция анализа: полная выборка для анализа) (модифицированный из оригинального)					

[00297] Безопасность

[00298] В целом, 119 (100%) субъектов в группе тройной терапии и 123 (96,9%) субъекта в группе двойной терапии испытывали по меньшей мере одно нежелательное явление, возникающее при лечении (НЯВЛ), вплоть до момента ООПН. См.

таблицу 15. Наиболее распространенные нежелательные явления, возникающие при лечении, представляли собой головную боль (68,9%), диарею (53,8%), тошноту (47,9%), периферические отеки (37,0%), боль в конечности (30,3%), боль в челюсти (29,4%) у группы тройной терапии и головную боль (60,6%), периферические отеки (36,2%), диарею (31,5%) и тошноту (25,2%) у группы двойной терапии. См. таблицу 15. Не было различий между группами лечения в отношении периферических отеков, общей нежелательной реакции на препараты АРЭ и симптома заболевания. Однако частота возникновения периферических отеков (около 36%) в обеих группах лечения была выше ожидаемой. Это наблюдение может отражать сложность подбора диуретиков для впервые диагностированных (и, как правило, ранее не получавших лечение диуретиками) пациентов, при одновременном назначении двух или трех препаратов от ЛАГ в течение короткого периода времени.

[00299] Пятьдесят один [42,9%] субъект в группе тройной терапии и 40 [31,5%] субъектов в группе двойной терапии испытывали по меньшей мере одно серьезное НЯ до момента ООПН.

Таблица 15. Наиболее частые (по меньшей мере 5% в любой группе лечения) нежелательные явления, возникающие во время лечения, вплоть до момента ООПН по предпочтительному термину (ПТ), выборка для анализа Выборка для оценки безопасности		
Предпочтительный термин	Тройная терапия. N = 119 n (%)	Двойная терапия. N = 127 n (%)
Субъекты с по меньшей мере одним НЯ	119 (100)	123 (96,9)
Головная боль	82 (68,9)	77 (60,6)
Диарея	64 (53,8)	40 (31,5)
Тошнота	57 (47,9)	32 (25,2)
Отек периферический	44 (37,0)	46 (36,2)
Боль в конечности	36 (30,3)	20 (15,7)
Боль в челюсти	35 (29,4)	14 (11,0)
Рвота	30 (25,2)	15 (11,8)
Диспепсия	27 (22,7)	16 (12,6)
Утомляемость	24 (20,2)	21 (16,5)
Одышка	21 (17,6)	23 (18,1)
Миалгия	21 (17,6)	19 (15,0)
Заложенность носа	21 (17,6)	23 (18,1)
Покраснение	20 (16,8)	21 (16,5)
Артралгия	19 (16,0)	19 (15,0)
Назофарингит	19 (16,0)	21 (16,5)
Кашель	17 (14,3)	17 (13,4)
Головокружение	17 (14,3)	26 (20,5)
Анемия	16 (13,4)	11 (8,7)
Гипокалиемия	14 (11,8)	13 (10,2)
Учащенное сердцебиение	14 (11,8)	11 (8,7)
Инфекция верхних дыхательных путей	14 (11,8)	20 (15,7)
Боль в спине	13 (10,9)	19 (15,0)
Снижение аппетита	13 (10,9)	4 (3,1)
Носовое кровотечение	13 (10,9)	13 (10,2)
Боль в грудной клетке, не связанная с сердцем	12 (10,1)	6 (4,7)
Легочная артериальная гипертензия	12 (10,1)	8 (6,3)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	11 (9,2)	18 (14,2)
Гипотензия	11 (9,2)	8 (6,3)
Боль	11 (9,2)	9 (7,1)
Периферическая отечность	11 (9,2)	4 (3,1)
Пирексия	11 (9,2)	11 (8,7)
Повышение аспартатаминотрансферазы	10 (8,4)	4 (3,1)
Инфекция мочевыводящих путей	10 (8,4)	11 (8,7)
Пневмония	9 (7,6)	6 (4,7)
Боли в верхней части живота	8 (6,7)	7 (5,5)
Повышение аланинаминотрансферазы	8 (6,7)	4 (3,1)

Запор	8 (6,7)	9 (7,1)
Снижение гемоглобина	8 (6,7)	6 (4,7)
Железодефицитная анемия	8 (6,7)	2 (1,6)
Мышечные спазмы	8 (6,7)	7 (5,5)
Мышечно-скелетная боль	8 (6,7)	1 (0,8)
Боль в ротоглотке	8 (6,7)	2 (1,6)
Парестезия	8 (6,7)	1 (0,8)
Отечность лица	8 (6,7)	2 (1,6)
Тревожность	7 (5,9)	5 (3,9)
Дискомфорт в груди	7 (5,9)	9 (7,1)
Озноб	7 (5,9)	2 (1,6)
Грипп	7 (5,9)	7 (5,5)
Бессонница	7 (5,9)	5 (3,9)
Вздутие живота	6 (5,0)	3 (2,4)
Боль в животе	6 (5,0)	6 (4,7)
Бронхит	6 (5,0)	6 (4,7)
Боль в области груди	6 (5,0)	3 (2,4)
Гипестезия	6 (5,0)	1 (0,8)
Гипоксия	6 (5,0)	8 (6,3)
Сыпь	6 (5,0)	8 (6,3)
Недостаточность правого желудочка	6 (5,0)	10 (7,9)
Повышенная масса	5 (4,2)	7 (5,5)
Задержка жидкости	4 (3,4)	7 (5,5)
Предпочтительные термины основаны на версии 22.0 Медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA. Кратко изложены нежелательные явления, проявившиеся в период от старта приема первой дозы исследуемого лекарственного препарата до приема последней дозы исследуемого лекарственного препарата + 30 дней (или ООПН в зависимости от того, что наступит раньше). Результат: t-tae-freq-s (частота наиболее частых (по меньшей мере 5% в любой группе лечения) нежелательных явлений, возникающих в результате лечения, вплоть до момента ООПН, по предпочтительному термину; Популяция анализа: выборка для анализа безопасности)		

Таблица 16. НЯ, возникающие в результате лечения вплоть до момента ООПН с разбивкой по важному выявленному или потенциальному риску в соответствии действующим в ЕС Планом управления рисками для препарата UPRAVI, выборка для анализа Выборка оценки безопасности (субъекты, получавшие по меньшей мере одну дозу селексипага/плацебо)

Выявленный или потенциальный риск по предпочтительному термину	Селексипаг N = 119 n (%)	Плацебо N = 120 n (%)
Субъекты с по меньшей мере одним выявленным или потенциальным риском НЯ	59 (49,6)	48 (40,0)
Анемия	30 (25,2)	16 (13,3)
Анемия	15 (12,6)	9 (7,5)
Снижение гемоглобина	8 (6,7)	5 (4,2)
Железодефицитная анемия	8 (6,7)	2 (1,7)
Микроцитарная анемия	2 (1,7)	0

Анемия в связи с потерей крови	1 (0,8)	0
Снижение гематокрита	1 (0,8)	1 (0,8)
Снижение количества эритроцитов	1 (0,8)	0
Анемия хронического заболевания	0	1 (0,8)
Кровотечения	26 (21,8)	23 (19,2)
Носовое кровотечение	11 (9,2)	10 (8,3)
Кровотечение желудочно-кишечного тракта	4 (3,4)	2 (1,7)
Гематома	2 (1,7)	2 (1,7)
Метроррагия	2 (1,7)	1 (0,8)
Кровотечение из верхних отделов ЖКТ	2 (1,7)	0
Анемия в связи с потерей крови	1 (0,8)	0
Конъюнктивальное кровоизлияние	1 (0,8)	1 (0,8)
Ушиб	1 (0,8)	1 (0,8)
Полипозное кровотечение ЖКТ	1 (0,8)	0
Кровотечение из десны	1 (0,8)	1 (0,8)
Гематокезия	1 (0,8)	1 (0,8)
Кровохарканье	1 (0,8)	1 (0,8)
Геморроидальное кровоизлияние	1 (0,8)	0
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия	1 (0,8)	0
Дегтеобразный стул	1 (0,8)	0
Меноррагия	1 (0,8)	1 (0,8)
Вагинальное кровотечение	1 (0,8)	1 (0,8)
Разрыв сосудов	1 (0,8)	0
Анальное кровотечение	0	1 (0,8)
Кровяной волдырь	0	1 (0,8)
Ушиб кости	0	1 (0,8)
Гематома грудной клетки	0	1 (0,8)
Кровавая рвота	0	1 (0,8)
Геморрагическая киста яичника	0	1 (0,8)
Процедурное кровотечение	0	1 (0,8)
Ректальное кровотечение	0	1 (0,8)
Гипотензия	10 (8,4)	7 (5,8)
Гипотензия	9 (7,6)	6 (5,0)
Ортостатическая гипотензия	1 (0,8)	1 (0,8)
Снижение диастолического кровяного давления	0	1 (0,8)
Нарушение функции почек/острая почечная недостаточность	10 (8,4)	4 (3,3)
Острое повреждение почек	4 (3,4)	1 (0,8)
Повышенный креатинин в крови	3 (2,5)	2 (1,7)
Сниженная скорость клубочковой фильтрации	1 (0,8)	0
Преренальная недостаточность	1 (0,8)	0
Почечная недостаточность	1 (0,8)	0
Нарушение функции почек	1 (0,8)	1 (0,8)
Нефропатически токсичный	0	1 (0,8)
Офтальмологические эффекты, связанные с сосудистой системой сетчатки	5 (4,2)	8 (6,7)
Размытое зрение	2 (1,7)	4 (3,3)
Слепота	1 (0,8)	0

Фотопсия	1 (0,8)	0
Васкулит сетчатки	1 (0,8)	0
Плавающие помутнения в стекловидном теле	1 (0,8)	1 (0,8)
Нарушение зрения	0	3 (2,5)
Легочная веноокклюзионная болезнь, связанная с отеком легких	2 (1,7)	0
Отек легких	1 (0,8)	0
Легочная веноокклюзионная болезнь	1 (0,8)	0
Расстройства ЖКТ, указывающие на кишечную непроходимость (проявляется в виде заворота кишок или обструкции)	1 (0,8)	0
Непроходимость тонкого кишечника	1 (0,8)	0
Светозависимые немеланомные злокачественные новообразования кожи	1 (0,8)	1 (0,8)
Базальноклеточная карцинома	1 (0,8)	0
Плоскоклеточная карцинома кожи	0	1 (0,8)
Крупные нежелательные сердечно-сосудистые события (MACE)	1 (0,8)	5 (4,2)
Транзиторная ишемическая атака	1 (0,8)	0
Остановка сердца	0	2 (1,7)
Церебральный инфаркт	0	1 (0,8)
Эмболический инсульт	0	1 (0,8)
Гемипарез	0	1 (0,8)
Ишемический инсульт	0	1 (0,8)
Внезапная сердечная смерть	0	1 (0,8)
Внезапная смерть	0	1 (0,8)
Повышенный тропонин	0	1 (0,8)
Медикаментозные ошибки	1 (0,8)	0
Случайная передозировка	1 (0,8)	0
Гипертиреоз	0	1 (0,8)
Заболевание щитовидной железы	0	1 (0,8)
Поиск терминов потенциального риска и предпочтительные термины основаны на версии 22.0 Медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA. Кратко изложены нежелательные явления, возникающие в связи с лечением, с началом между стартом приема первой дозы селексипага/плацебо и последней дозой селексипага/плацебо + 30 дней (или ООПН в зависимости от того, что наступит раньше). Результат: t-sel-teae-rsk-s (частота нежелательных явлений, возникающих при лечении селексипагом, вплоть до момента ООПН с указанием важного выявленного или потенциального риска и предпочтительного термина; Популяция анализа: выборка для анализа безопасности, субъекты, получавшие по меньшей мере одну дозу селексипага/плацебо)		

[00300] НЯ, возникающие в ходе лечения и приводящие к преждевременному прекращению двойного слепого лечения, были зарегистрированы у 19 (16,0%) субъектов в группе тройной терапии и 17 (14,2%) субъектов в группе двойной терапии.

Таблица 17. НЯ, приводящие к прекращению приема селексипага/плацебо, до момента ООПН, с разбивкой по классу систем органов (КСО) и предпочтительному термину (ПТ), выборка для анализа Выборка оценки безопасности (субъекты, получавшие по меньшей мере одну дозу селексипага/плацебо)		
Предпочтительный термин класса систем органов	Тройная терапия. N = 119 n (%)	Двойная терапия. N = 127 n (%)
Субъекты с по меньшей мере одним НЯ	19 (16,0)	17 (14,2)
Нарушения органов дыхания, грудной полости и средостения	8 (6,7)	6 (5,0)
Легочная артериальная гипертензия	5 (4,2)	6 (5,0)
Острая дыхательная недостаточность	1 (0,8)	0
Одышка	1 (0,8)	0
Гипоксия	1 (0,8)	0
Сердечные заболевания	4 (3,4)	3 (2,5)
Недостаточность правого желудочка	2 (1,7)	2 (1,7)
Недостаточность левого желудочка	1 (0,8)	0
Перикардальный выпот	1 (0,8)	0
Учащенное сердцебиение	0	1 (0,8)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	2 (1,7)	0
Печеночная недостаточность	1 (0,8)	0
Заболевание печени	1 (0,8)	0
Расстройства нервной системы	2 (1,7)	1 (0,8)
Головная боль	2 (1,7)	0
Головокружение	0	1 (0,8)
Расстройства желудочно-кишечного тракта	1 (0,8)	1 (0,8)
Тошнота	1 (0,8)	0
Кровотечение желудочно-кишечного тракта	0	1 (0,8)
Травмы, отравления и процедурные осложнения	1 (0,8)	0
Преднамеренная передозировка	1 (0,8)	0
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	1 (0,8)	0
Плоскоклеточная карцинома языка	1 (0,8)	0
Расстройства психики	1 (0,8)	0
Шизофрения	1 (0,8)	0
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	1 (0,8)	1 (0,8)
Гипергидроз	1 (0,8)	0
Эритема	0	1 (0,8)
Общие нарушения и условия в месте введения	0	2 (1,7)
Отек	0	1 (0,8)
Внезапная сердечная смерть	0	1 (0,8)
Инфекции и инвазии	0	1 (0,8)
Сепсис	0	1 (0,8)
Лабораторные и инструментальные данные	0	2 (1,7)
Повышенные печеночные ферменты	0	1 (0,8)

Тест внутриглазного давления	0	1 (0,8)
Расстройства кровеносных сосудов	0	1 (0,8)
Гемодинамическая нестабильность	0	1 (0,8)
Классы систем органов и предпочтительные термины взяты из версии 22.0 Медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA. Кратко изложены нежелательные явления, возникающие в связи с лечением, ведущие к прекращению приема селексипага/плацебо, с началом между стартом приема первой дозы изучаемого препарата и последней дозой изучаемого препарата + 30 дней (или ООПН, в зависимости от того, что наступит раньше). Результат: t-tae-dc-soc-s-s (частота возникновения нежелательных явлений, возникающих в процессе лечения, приводящая к прекращению приема селексипага/плацебо вплоть до момента ООПН, по первичным системно-органным классам и предпочтительному термину; Популяция анализа: выборка для анализа безопасности, субъекты, получавшие по меньшей мере одну дозу селексипага/плацебо)		

[00301] Одиннадцать субъектов умерли в течение исследования вплоть до момента ООПН (2 в группе тройной терапии и 9 в группе двойной терапии). См. таблицу 18.

Таблица 18. Летальные исходы в исследовании вплоть до момента ООПН с разбивкой по КСО, выборка для анализа		
Предпочтительный термин класса систем органов	Тройная терапия. N = 119 n (%)	Двойная терапия. N = 127 n (%)
Субъекты, которые умерли	2 (1,7)	9 (7,1)
Сердечные заболевания	1 (0,8)	2 (1,6)
Недостаточность правого желудочка	1 (0,8)	1 (0,8)
Остановка сердца	0	1 (0,8)
Расстройства со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	1 (0,8)	2 (1,6)
Дыхательная недостаточность	1 (0,8)	0
Острая дыхательная недостаточность	0	1 (0,8)
Легочная веноокклюзионная болезнь	0	1 (0,8)
Расстройства желудочно-кишечного тракта	0	1 (0,8)
Кровотечение желудочно-кишечного тракта	0	1 (0,8)
Общие нарушения и условия в месте введения	0	1 (0,8)
Внезапная сердечная смерть	1 (0,8)	0
Инфекции и инвазии	0	1 (0,8)
Сепсис	0	1 (0,8)
Травмы, отравления и процедурные осложнения	0	1 (0,8)
Токсичное воздействие нескольких агентов	0	1 (0,8)
Расстройства нервной системы	0	1 (0,8)
Геморрагический инсульт	0	1 (0,8)
Классы систем органов и предпочтительные термины взяты из версии 22.0 Медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA. Обобщены все смертельные исходы в период от дня 1 до момента ООПН. Результат: t-dth-soc-s (исследуемые случаи смертей вплоть до момента ООПН по первичному классу)		

систем органов и предпочтительному термину. Популяция анализа: выборка для анализа безопасности)

- 5 **[00302]** У пятнадцати [12,8%] субъектов в группе тройной терапии и 11 [9,1%] субъектов в группе двойной терапии наблюдалось по меньшей мере одно возникающее в процессе лечения отклонение от нормы в тесте печени (AST или ALT ≥ 3 ВГН) вплоть до момента ООПН. См. таблицу 19. Два случая с увеличением АСТ/АЛТ ≥ 3 x ВГН, связанных с общим билирубином > 2 xВГН, наблюдались в группе начальной тройной терапии. MACE было зарегистрировано у 1 пациента в группе тройной терапии и у 5 пациентов в группе начальной двойной терапии.

Таблица 19. Значимые возникающие при лечении лабораторные показатели для обеспечения безопасности печени вплоть до момента ООПН, выборка для анализа Выборка для оценки безопасности

Лабораторная аномалия	Тройная терапия. N = 119 n (%)	Двойная терапия. N = 127 n (%)
АЛТ ≥ 3 *ВГН	14/117 (12,0)	7/121 (5,8)
АСТ ≥ 3 *ВГН	13/117 (11,1)	9/121 (7,4)
АЛТ или АСТ ≥ 3 *ВГН	15/117 (12,8)	11/121 (9,1)
АЛТ или АСТ ≥ 3 *ВГН + < 5 *ВГН	14/117 (12,0)	10/121 (8,3)
АЛТ или АСТ ≥ 5 *ВГН+ < 8 *ВГН	8/117 (6,8)	6/121 (5,0)
АЛТ или АСТ ≥ 8 *ВГН	5/117 (4,3)	3/121 (2,5)
АЛТ или АСТ ≥ 3 *ВГН + ТВИЛ > 2 *ВГН [#]	2/114 (1,8)	0 /121

[#]В то же время, когда АЛТ или АСТ ≥ 3 *ВГН. n представляет собой число субъектов с аномальными значениями. N представляет собой общее количество субъектов в группе лечения. n представляет собой число субъектов, подверженных риску, с отсутствием недостающих значений. Приведены в обобщенном виде случаи отклонений от нормы, зарегистрированные между приемом первой дозы исследуемого лекарственного препарата и последней дозы исследуемого лекарственного препарата + 30 дней (или ООПН в зависимости от того, что наступит раньше). Частоты показывают количество субъектов с определенным отклонением от нормы, зарегистрированных по меньшей мере один раз после исходного уровня. Результат: t-lb-abn-spec-s (число возникающих в ходе лечения случаев появления значимых для безопасности печени лабораторных значений вплоть до момента ООПН. Популяция анализа: выборка для анализа безопасности)

10 **[00303] Сводка результатов**

[00304] В ретроспективном исследовательском анализе времени до наступления смерти начальная тройная терапия снижала риск смерти на 77% (95%-ные уровни достоверности CLs: -4, 95) по сравнению с начальной двойной терапией. На основании доступных данных селексипаг в составе схемы начальной тройной терапии хорошо

переносился и профиль безопасности соответствовал данным предшествующих испытаний.

[00305] (i) Краткосрочная эффективность

5 **[00306]** Таким образом, изменения от исходного уровня до недели 26 по гемодинамическим и функциональным параметрам были большими и схожими в двух группах лечения. Эти результаты подтверждают эффективность мацитентана в комбинации с тадалафилом у пациентов, которым недавно диагностировали ЛАГ.

[00307] (ii) долгосрочная эффективность

10 **[00308]** Долгосрочная эффективность начальной тройной и начальной двойной терапии оценивались по времени до первого события прогрессирования заболевания вплоть до момента ООПН + 7 дней. Начальная тройная терапия снижала риск прогрессирования заболевания на 41% по сравнению с двойной терапией (фиг. 6). В общей сложности 16 (13,0%) пациентов в группе тройной терапии и 27 (21,8%) пациентов в группе двойной терапии испытывали событие прогрессирования
15 заболевания. Эти результаты в пользу начальной тройной комбинированной терапии были обусловлены меньшим количеством случаев «госпитализации из-за ухудшения ЛАГ» и «всех причин смерти».

[00309] Дополнительные ретроспективные анализы

20 **[00310]** Были проведены дополнительные ретроспективные анализы исследования, описанного в примере 1.

[00311] А. Время до первого события прогрессирования заболевания

25 **[00312]** Оценивалось время до первого события прогрессирования заболевания у пациента. Например, анализировалось время до первого события прогрессирования заболевания вплоть до первого прекращения лечения любым из трех исследуемых препаратов. См. фиг. 7. Время до наступления смерти по причине ЛАГ или до госпитализации в связи с ухудшением ЛАГ вплоть до момента ООПН (и ООПН + 7 дней) показано на фиг. 8 и 8А; время до наступления смерти или первой госпитализации (все причины) вплоть до момента ООПН (и ООПН + 7 дней) показано на фиг. 9 и 9А; время от рандомизации до наступления смерти (все причины) вплоть до
30 момента ООПН показано на фиг. 10.

[00313] В. Время до всех событий прогрессирования заболевания

[00314] Также было проанализировано совокупное количество событий прогрессирования заболевания вплоть до момента ООПН + 7 дней. См. таблицу 20 и фиг. 25.

Таблица 20. Сводные данные обо всех событиях прогрессирования заболевания вплоть до момента ООПН + 7 дней, полная выборка для анализа		
События прогрессирования заболевания	Начальная тройная терапия N = 123	Начальная двойная терапия N = 124
Количество субъектов с по меньшей мере 1 событием	16	27
Количество субъектов с по меньшей мере 2 событиями	11	15
Количество субъектов с по меньшей мере 3 событиями	3	10
Общее количество событий, подтвержденных СЕС	31	67
Общее количество		
Летальный исход	2	9
Госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ	14	34
Инициирование простациклина в связи с ухудшением ЛАГ	7	16
Клиническое ухудшение ЛАГ	8	8
Модель Андерсена-Гилла		
Соотношение рисков, 95%-ный ДИ	0,459 (0,237, 0,888)	

[00315] В целом эти результаты показывают, что тройная комбинированная терапия снижает рецидивы событий прогрессирования заболевания.

- 5 [00316] Также было проанализировано совокупное число случаев смертей из-за ЛАГ или госпитализации в связи с ухудшением ЛАГ вплоть до момента ООПН + 7 дней. См. таблицу 21.

Таблица 21. Сводные данные о всех случаях повторных госпитализаций из-за ЛАГ вплоть до момента ООПН, полная выборка для анализа		
События прогрессирования заболевания	Начальная тройная терапия N = 123	Начальная двойная терапия N = 124
Количество субъектов с по меньшей мере 1 случаем госпитализации	13	22
Количество субъектов с по меньшей мере 2 случаями госпитализации	2	10
Количество субъектов с по меньшей мере 3 случаями госпитализации	0	5
Общее количество событий, подтвержденных СЕС	15	38
Общее количество		
Смерти (подсчитаны как госпитализация)	1	4
Госпитализация	14	34
Модель Андерсена-Гилла		

Соотношение рисков, 95%-ный ДИ	0,387 (0,186, 0,808)
--------------------------------	----------------------

[00317] В целом, эти результаты показывают, что тройная комбинированная терапия снижает вероятность повторной госпитализации из-за ЛАГ.

[00318] С. Прогрессирование заболевания на основе гемодинамических параметров

[00319] Были проведены дополнительные анализы прогрессирования заболевания на основе гемодинамических параметров пациента (вплоть до момента ООПН + 7 дней). Фиг. 11 — время до прогрессирования заболевания по медианному значению ЛСС на исходном уровне (ЛСС пациента < 888 дин*сек/см⁵) и фиг. 12 — время до прогрессирования заболевания по медианному значению ЛСС на исходном уровне (ЛСС пациента ≥ 888 дин*сек/см⁵). Фиг. 13 — время до прогрессирования заболевания по среднему значению легочного артериального давления mRAP на исходном уровне (mRAP пациента < 52 мм рт. ст.) и фиг. 14 — время до прогрессирования заболевания по mRAP на исходном уровне (mRAP пациента ≥ 52 мм рт. ст.). Фиг. 15 — время до прогрессирования заболевания по медианному значению среднего артериального в правом желудочке mRAP на исходном уровне (mRAP пациента < 8 мм рт. ст.) и фиг. 16 — время до прогрессирования заболевания по медианному значению mRAP (mRAP пациента ≥ 8 мм рт. ст.). Фиг. 17 — время до прогрессирования заболевания по сердечному индексу CI на исходном уровне (CI пациента $\geq 2,1$ л/мин/м²) и фиг. 18 — время до прогрессирования заболевания по сердечному индексу CI на исходном уровне (CI пациента $< 2,1$ л/мин/м²). Фиг. 19 — время до прогрессирования заболевания по медианному значению NT-proBNP на исходном уровне (NT-proBNP пациента < 1360 нг/л) и фиг. 20 — время до прогрессирования заболевания по медианному NT-proBNP на исходном уровне (NT-proBNP пациента ≥ 1360 нг/л).

[00320] В целом эти результаты показывают, что независимо от тяжести сердечно-легочной гемодинамики на исходном уровне, наблюдается снижение риска прогрессирования заболевания при помощи тройной комбинированной терапии по сравнению с двойной комбинированной.

[00321] Пример 2

[00322] Были проведены дополнительные ретроспективные анализы исследования, показанного в примере 1, включая данные вплоть до КИ. См., например, фиг. 21–26.

Таблица 22. Воздействие всех видов лечения вплоть до КИ

	Начальная тройная терапия N = 119	Начальная двойная терапия N = 127
Продолжительность исследования, недели, медиана (диапазон)		
Мацитентан (открытое)	84,9 (5,1, 188)	82,9 (0,6, 189,6)
Тадалафил (открытое)	95,7 (4,4, 188)	90 (0,6, 189,6)
Селексипаг (двойное слепое)	89,7 (2,1, 186,1)	Н/П
Плацебо (двойное слепое)*	Н/П	77,6 (0,4, 171)
*N = 120 для плацебо; 4 пациента, рандомизированных в группу начальной тройной терапии, не получали селексипаг и находятся в начальной двойной группе; 1 пациент, рандомизированный в группу начальной двойной терапии, не получал никаких исследуемых препаратов и был исключен.		

Таблица 23. Повторяющиеся события прогрессирования заболевания вплоть до КИ

	Тройная терапия. N = 123	Двойная терапия. N = 124
Количество субъектов с по меньшей мере 1 событием	21	31
Количество субъектов с по меньшей мере 2 событиями	14	18
Количество субъектов с по меньшей мере 3 событиями	5	12
Общее количество событий, подтвержденных СЕС	46	84
Общее количество		
Летальный исход	4	12
Госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ	21	41
Инициирование простациклина в связи с ухудшением ЛАГ	9	18
Клиническое ухудшение ЛАГ	12	13
Совокупное время исследования вплоть до момента ООПН + 7 дней (лет)	244,0	240,0
Отрицательная биномиальная модель		
Среднегодовой коэффициент события прогрессирования заболевания	0,239	0,575
95%-ный ДИ для среднего значения	0,128, 0,449	0,307, 1,077
Относительное снижение	0,416	
95%-ный ДИ относительного снижения	0,173, 0,997	
th. = терапия; ДИ = доверительный интервал. Все события рассматриваются Комитетом по клиническим событиям. Если множество событий произошло в один и тот же день, они считаются отдельными событиями.		

Таблица 24. События прогрессирования заболевания (ВСЕ, первое и последующие) вплоть до момента ООПН Начальная тройная терапия по сравнению с начальной двойной терапией Снижение частоты на 61% Отношение частот: 0,39; 95%-ный ДИ (0,15, 1,00)		
	Начальная тройная терапия N = 123	Начальная двойная терапия N = 124
Среднегодовая частота случаев прогрессирования заболевания* (95%-ный ДИ)	0,224 (0,112 до 0,448)	0,577 (0,295 до 1,127)
Отрицательная биномиальная модель. * Общее количество событий прогрессирования заболевания/совокупного времени в исследовании (лет).		

Таблица 25. События прогрессирования заболевания (ВСЕ, первый и последующие) до EOS Начальная тройная терапия по сравнению с начальной двойной терапией Снижение частоты на 58% Отношение частот: 0,42; 95%-ный ДИ (0,17, 1,00)		
	Начальная тройная терапия N = 123	Начальная двойная терапия N = 124
Среднегодовая частота случаев прогрессирования заболевания (95%-ный ДИ)	0,239 (0,128 до 0,449)	0,575 (0,307 до 1,077)
Отрицательная биномиальная модель. * Общее количество событий прогрессирования заболевания/совокупного времени в исследовании (лет).		

Таблица 26. Сводные данные по НЯ вплоть до момента ООПН или КИ				
НЯ, возникающие в связи с лечением*, n (%)	Начальная тройная терапия N = 119		Начальная двойная терапия N = 127	
	ООПН	КИ	ООПН	КИ
Пациенты с ≥ 1 НЯ	119 (100)	119 (100)	123 (96,9)	124 (97,6)
Пациенты с ≥ 1 серьезным НЯ	51 (42,9)	58 (48,7)	40 (31,5)	48 (37,8)
Пациенты с ≥ 1 НЯ, приведшим к прекращению двойного слепого исследуемого лечения	19 (16,0)	20 (16,8)	17 (14,2)**	18 (15,0)**
Выборка для оценки безопасности *Зависимые от лечения нежелательные явления с началом между стартом приема первой дозы исследуемого препарата и последней дозой исследуемого лекарственного препарата + 30 дней (или ООПН в зависимости от того, что наступит раньше).				
**Знаменатель равен 120.				

Таблица 27. Наиболее частые (по меньшей мере 25% в любой группе лечения) зависящие от лечения нежелательные явления НЯВЛ до КИ с разбивкой по предпочтительному термину

	Начальная тройная терапия N = 119		Начальная двойная терапия N = 127	
Пациенты с наиболее частыми НЯ**, n (%)	ООПН	КИ	ООПН	КИ
Головная боль	82 (68,9)	83 (69,7)	77 (60,6)	78 (61,4)
Диарея	64 (53,8)	66 (55,5)	40 (31,5)	41 (32,3)
Тошнота	57 (47,9)	57 (47,9)	32 (25,2)	34 (26,8)
Периферический отек	44 (37,0)	45 (37,8)	46 (36,2)	46 (36,2)
Боль в конечности	36 (30,3)	37 (31,1)	20 (15,7)	24 (18,9)
Боль в челюсти	35 (29,4)	35 (29,4)	14 (11,0)	15 (11,8)
Рвота	30 (25,2)	30 (25,2)	15 (11,8)	16 (12,6)
Выборка для анализа безопасности (все пациенты, которые получали по меньшей мере одну дозу любого препарата) **НЯ, встречающиеся у по меньшей мере 25% пациентов в любой группе лечения. НЯ; нежелательное явление.				

Таблица 28: Летальный исход

НЯ, возникающие в связи с лечением*, n (%)	Начальная тройная терапия N = 119		Начальная двойная терапия N = 127	
Летальные исходы (%)	ООПН	КИ	ООПН	КИ
	2 (1,7)	4 (3,4)	9 (7,1)	12 (9,4)
Выборка для оценки безопасности. *Зависимые от лечения нежелательные явления с началом между стартом приема первой дозы исследуемого препарата и последней дозой исследуемого лекарственного препарата + 30 дней (или ООПН/КИ в зависимости от того, что наступит раньше)				

[00323] Краткое описание анализа

[00324] Исследовательский анализ времени до прогрессирования заболевания

- 5 сигнализировал об улучшении долгосрочного результата при начальной тройной пероральной терапии по сравнению с начальной двойной пероральной терапией (наблюдаемого при достижении ООПН (основной анализ) и КИ (поддерживающий анализ)). Ретроспективные анализы, включая оценку всех событий прогрессирования заболевания, согласуются с этим результатом (наблюдаемым при достижении ООПН
- 10 (основной анализ) и КИ (поддерживающий анализ)).

[00325] Эти результаты показывают, что начальная тройная терапия снижает риск смерти на 68% до конца исследования по сравнению с начальной двойной терапией.

См. фиг. 24. Эти результаты также показывают, что начальная тройная терапия уменьшает время прогрессирования заболевания вплоть до конца исследования на 36%

5 по сравнению с начальной двойной терапией. См. фиг. 22.

[00326] Наблюдения безопасности для анализа КИ согласуются с результатами ООПН.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения риска прогрессирования заболевания у пациента с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, начальной тройной комбинированной терапии:
5 антагониста рецептора эндотелина (АРЭ), ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) и агониста рецептора простаглицина (агонист рецептора ИП).
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что риск прогрессирования заболевания снижен по сравнению с популяцией пациентов с ЛАГ, которая получает начальную двойную комбинированную терапию препаратами АРЭ и ингибитора
10 ФДЭ-5.
3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что АРЭ представляет собой мацитентан, бозентан или амбризентан или его фармацевтически приемлемую соль; ингибитор ФДЭ-5 представляет собой тадалафил, силденафил, варденафил или уденафил или его фармацевтически приемлемую соль; и агонист рецептора
15 ИП представляет собой селексипаг, 4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутоксисукусную кислоту (MRE-269) или ее фармацевтически приемлемую соль.
4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что АРЭ представляет собой мацитентан, ингибитор PDE-5 представляет собой тадалафил, а агонист рецептора IP
20 представляет собой селексипаг.
5. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент ранее не получал лечение от ЛАГ.
6. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что начальный диагноз ЛАГ у пациента получен в течение шести месяцев до начала
25 начальной тройной комбинированной терапии.
7. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент имеет среднее давление легочной артерии (сДЛА), превышающее или равное приблизительно 25 мм рт. ст., в состоянии покоя, среднее давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), которое меньше или равно
30 приблизительно 15 мм рт. ст., и легочно-сосудистое сопротивление (ЛСС),

превышающее или равное приблизительно $240 \text{ дин} \cdot \text{сек}/\text{см}^5$ на старте начальной тройной комбинированной терапии.

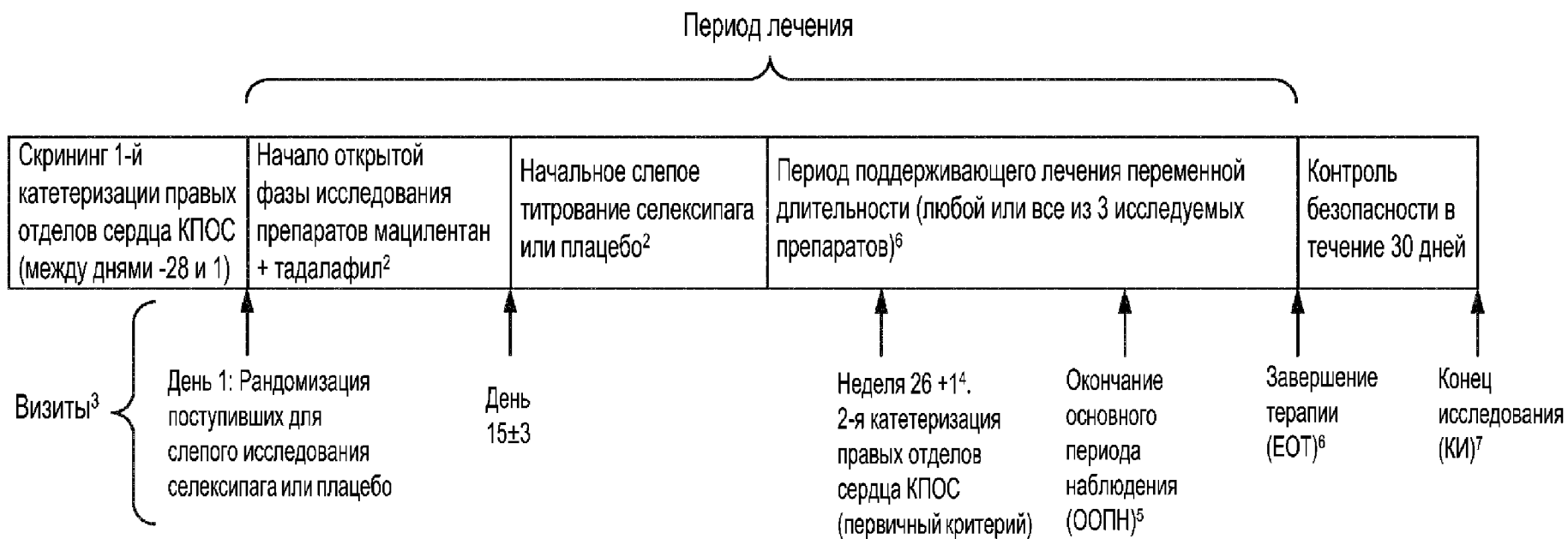
8. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент имеет показатель теста 6-минутной ходьбы (6МТХ), превышающий или равный приблизительно 50 метров на старте начальной тройной комбинированной терапии.
9. Способ по любому из пп. 4–8, отличающийся тем, что мацитентан вводят в количестве около 10 мг один раз в день.
10. Способ по любому из пп. 4–9, отличающийся тем, что тадалафил вводят в количестве от около 20 мг до около 40 мг один раз в день.
11. Способ по любому из пп. 4–10, отличающийся тем, что тадалафил вводят в количестве около 40 мг один раз в день.
12. Способ по любому из пп. 4–11, отличающийся тем, что селексипаг вводят в количестве от около 200 мкг до около 1600 мкг два раза в день.
13. Способ по любому из пп. 4–12, отличающийся тем, что каждый из препаратов: мацитентан, тадалафил и селексипаг — вводят перорально в форме одной или нескольких таблеток.
14. Способ по любому из пп. 4–12, отличающийся тем, что мацитентан и тадалафил вводят перорально в форме одной нескольких отдельных таблеток.
15. Способ по любому из пп. 2–14, отличающийся тем, что указанная начальная тройная комбинированная терапия снижала риск прогрессирования заболевания на приблизительно от 30 до 40% относительно начальной двойной комбинированной терапии.
16. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что прогрессирование заболевания включает госпитализацию в связи с ухудшением ЛАГ, клиническое ухудшение ЛАГ или смерть.
17. Начальная тройная комбинированная терапия антагонистом рецептора эндотелина (АРЭ), ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) и агонистом

рецептора простациклина (агонист рецептора ИП) для снижения риска прогрессирования заболевания у пациента с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

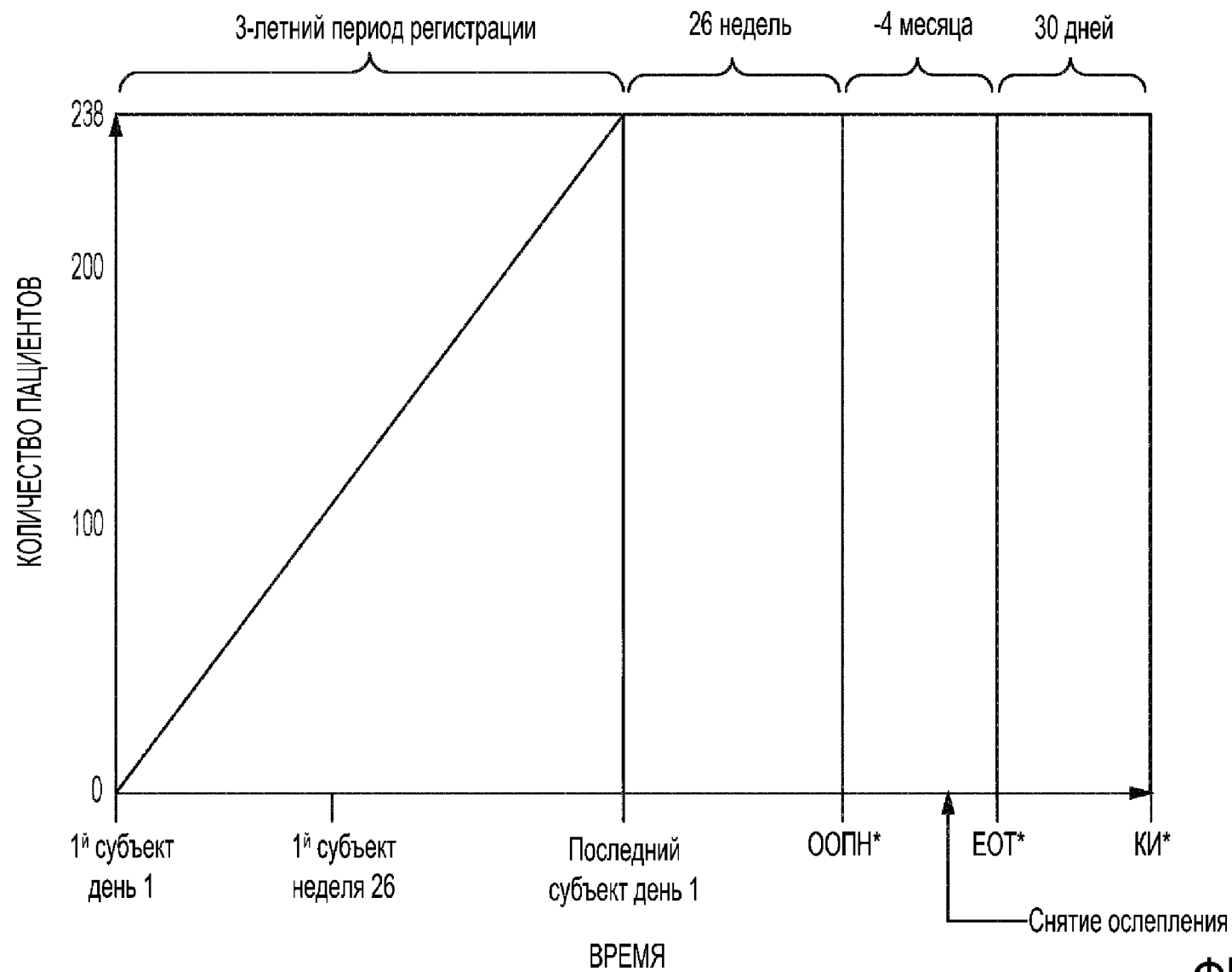
- 5 18. Начальная тройная комбинированная терапия по п. 17, отличающаяся тем, что пониженный риск прогрессирования заболевания относится к популяции пациентов с ЛАГ, которая принимает начальную двойную комбинированную терапию препаратов АРЭ и ингибитора ФДЭ-5.
- 10 19. Начальная тройная комбинированная терапия по п. 17 или 18, отличающаяся тем, что АРЭ представляет собой мацитентан, бозентан или амбризентан или его фармацевтически приемлемую соль; ингибитор ФДЭ-5 представляет собой тадалафил, силденафил, варденафил или уденафил или его фармацевтически приемлемую соль; и агонист рецептора ИП представляет собой селексипаг, 4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутоксисульфоновую кислоту (MRE-269) или ее фармацевтически приемлемую соль.
- 15 20. Начальная тройная комбинированная терапия по п. 19, отличающаяся тем, что АРЭ представляет собой мацитентан, ингибитор ФДЭ-5 представляет собой тадалафил, а агонист рецептора ИП представляет собой селексипаг.
- 20 21. Начальная тройная комбинированная терапия по любому из пп. 17–20, отличающаяся тем, что пациент ранее не получал лечение от ЛАГ.
- 20 22. Начальная тройная комбинированная терапия по любому из пп. 17–21, отличающаяся тем, что начальный диагноз ЛАГ у пациента получен в течение шести месяцев до старта начальной тройной комбинированной терапии.
- 25 23. Начальная тройная комбинированная терапия по любому из пп. 17–22, отличающаяся тем, что пациент имеет среднее давление легочной артерии (сДЛА), превышающее или равное приблизительно 25 мм рт. ст., в состоянии покоя, среднее давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), составляющее менее или равное приблизительно 15 мм рт. ст., и легочно-сосудистое сопротивление, (ЛСС) превышающее или равное приблизительно 240 дин·сек/см⁵ на старте начальной тройной комбинированной терапии.

24. Начальная тройная комбинированная терапия по любому из пп. 17–23, отличающаяся тем, что пациент имеет показатель теста 6-минутной ходьбы (6МТХ), превышающий или равный приблизительно 50 метров на старте начальной тройной комбинированной терапии.
- 5 25. Начальная тройная комбинированная терапия по любому из пп. 20–24, отличающаяся тем, что мацитентан предназначен для введения в количестве около 10 мг один раз в день.
- 10 26. Начальная тройная комбинированная терапия по любому из пп. 20–25, отличающаяся тем, что тадалафил предназначен для введения в количестве от около 20 мг до около 40 мг один раз в день.
27. Начальная тройная комбинированная терапия по любому из пп. 20–26, отличающаяся тем, что тадалафил предназначен для введения в количестве около 40 мг один раз в день
- 15 28. Начальная тройная комбинированная терапия по любому из пп. 20–27, отличающаяся тем, что селексипаг предназначен для введения в количестве от около 200 мкг до около 1600 мкг два раза в день.
- 20 29. Начальная тройная комбинированная терапия по любому из пп. 20–28, отличающаяся тем, что каждый из препаратов: мацитентан, тадалафил и селексипаг — предназначен для введения перорально в форме одной или нескольких таблеток.
30. Начальная тройная комбинированная терапия по любому из пп. 20–28, отличающаяся тем, что мацитентан и тадалафил предназначены для введения перорально в форме одной таблетки, а селексипаг предназначен для введения перорально в форме одной или более отдельных таблеток.
- 25 31. Начальная тройная комбинированная терапия по любому из пп. 18–30, отличающаяся тем, что указанная начальная тройная комбинированная терапия снижает риск прогрессирования заболевания на приблизительно 30–40% относительно начальной двойной комбинированной терапии.

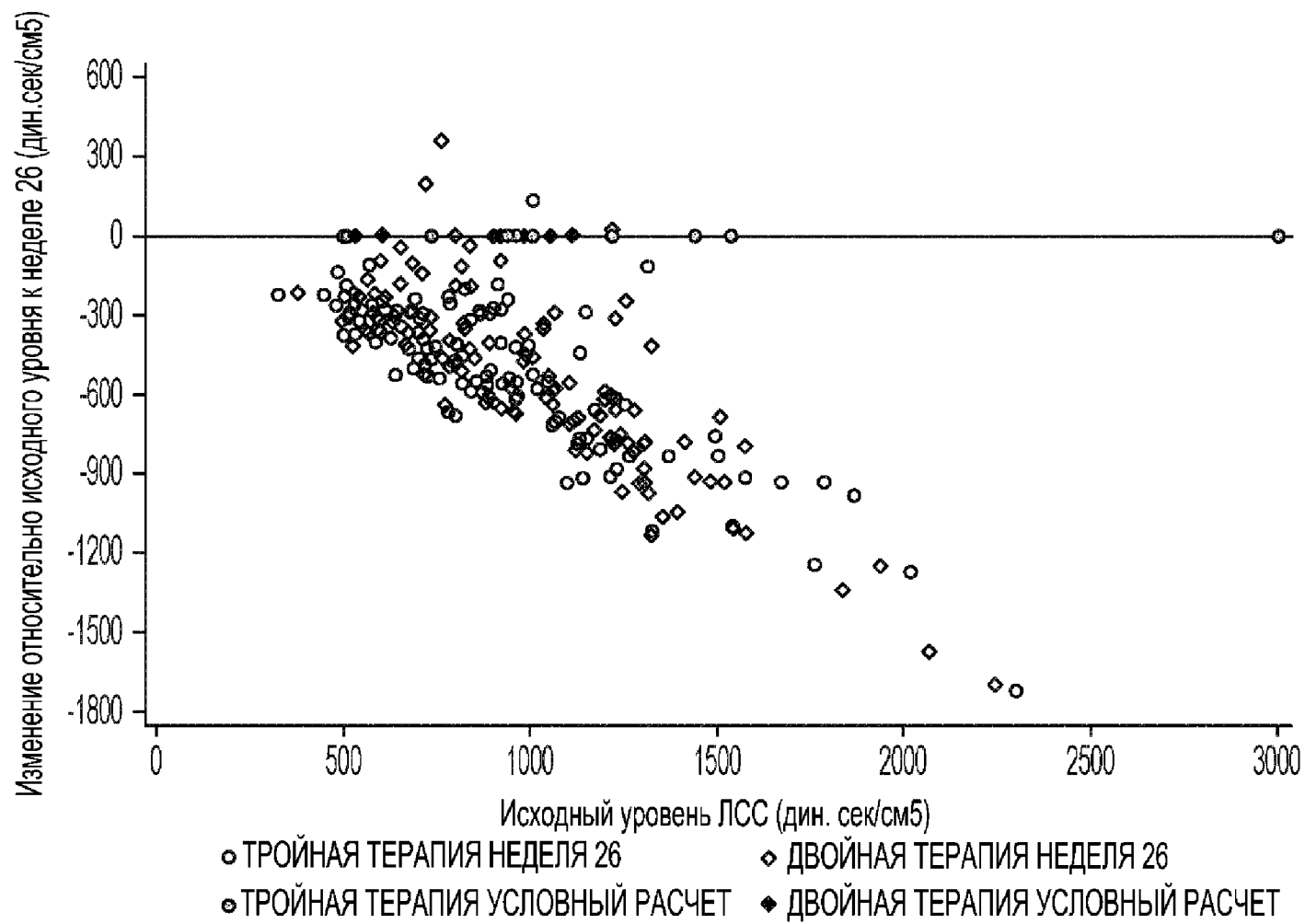
32. Способ по любому из пп. 17–31, отличающийся тем, что прогрессирование заболевания включает госпитализацию из-за ухудшения ЛАГ, клиническое ухудшение ЛАГ или смерть.



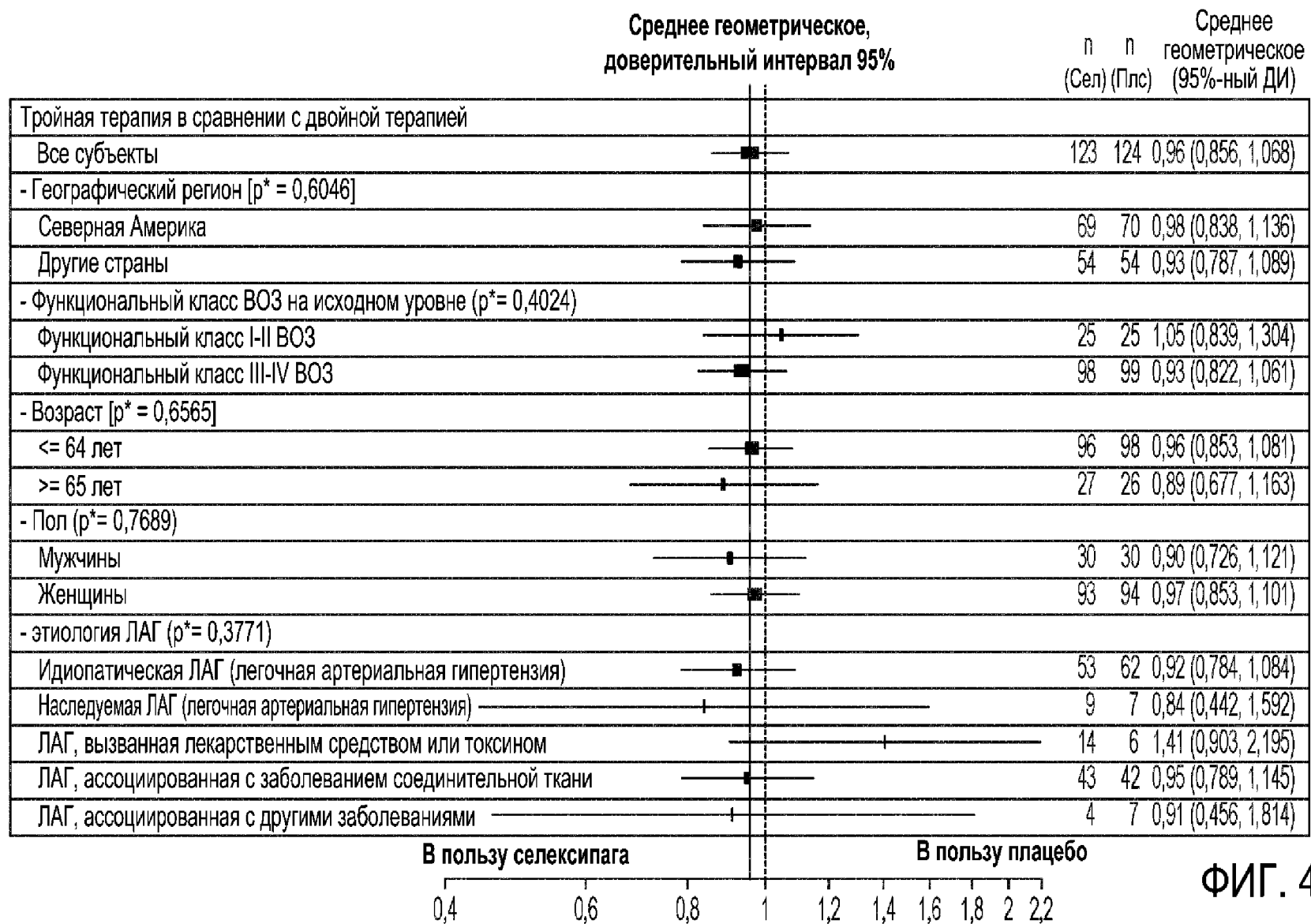
ФИГ. 1



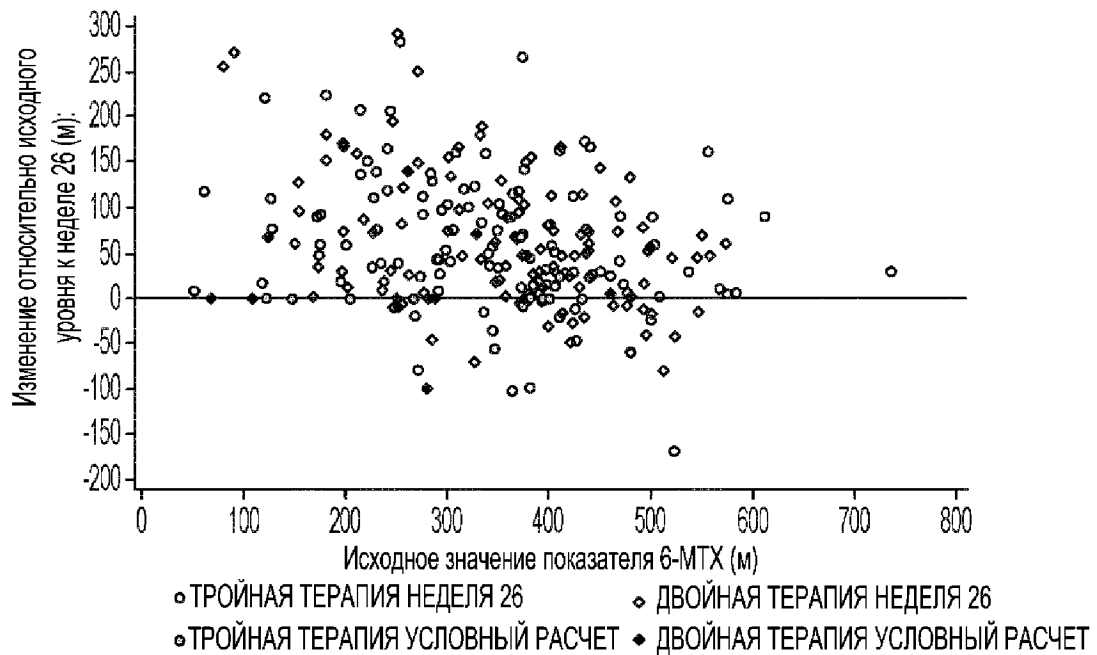
ФИГ. 2



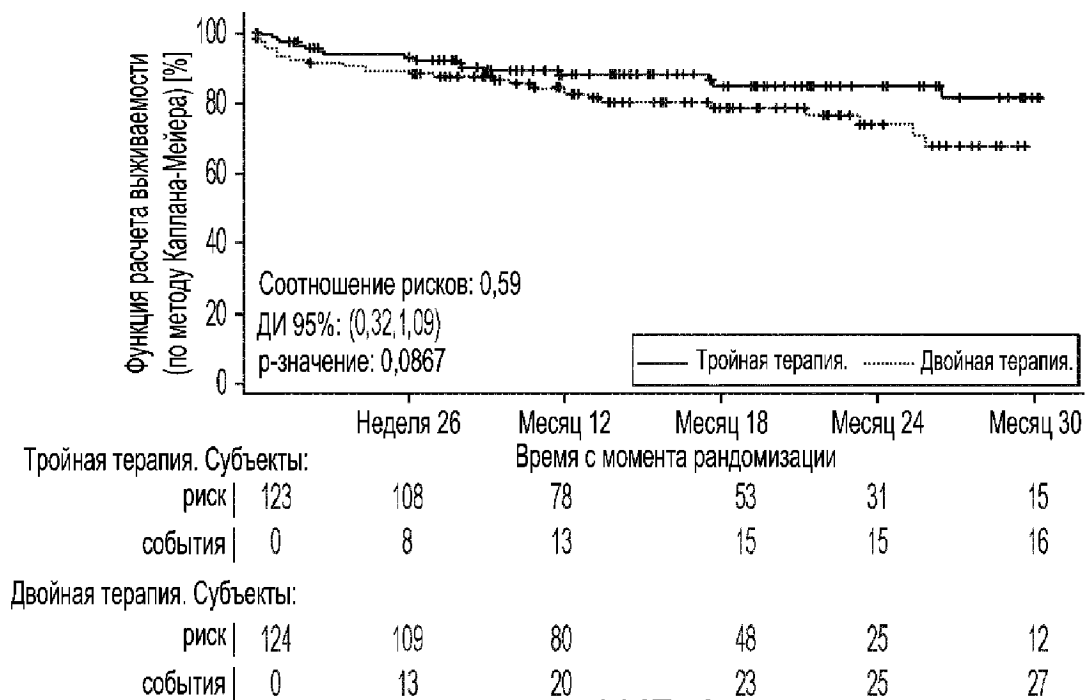
ФИГ. 3



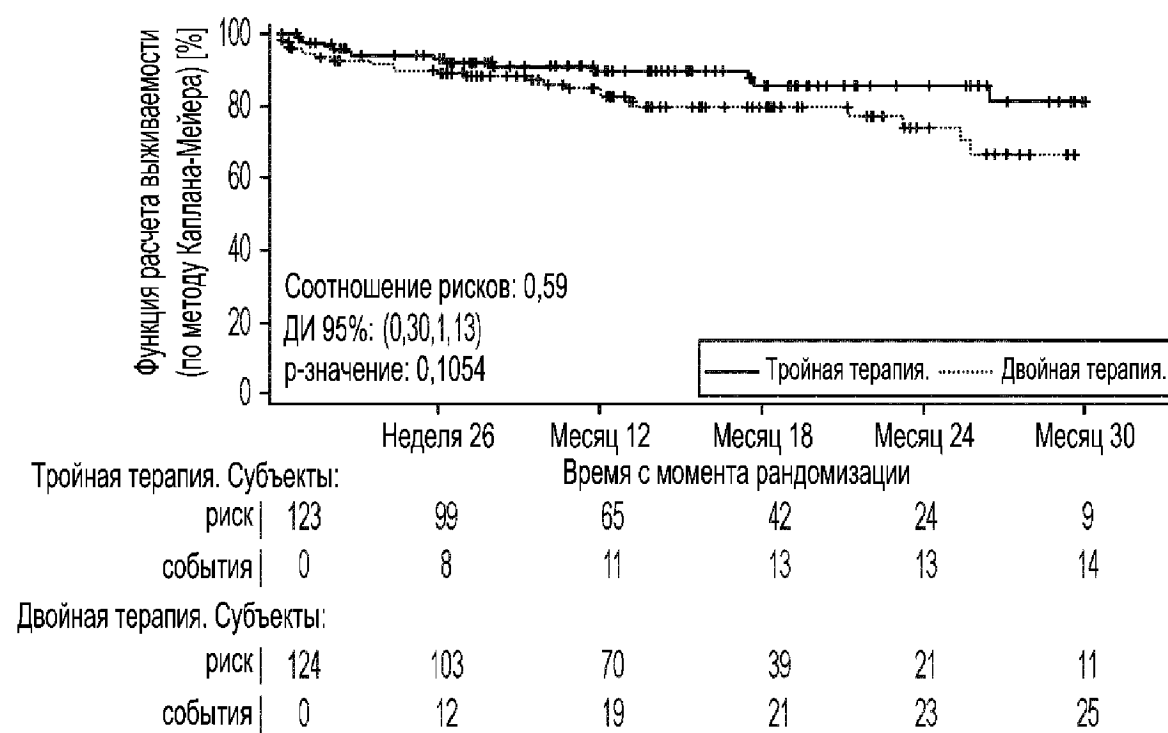
ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6

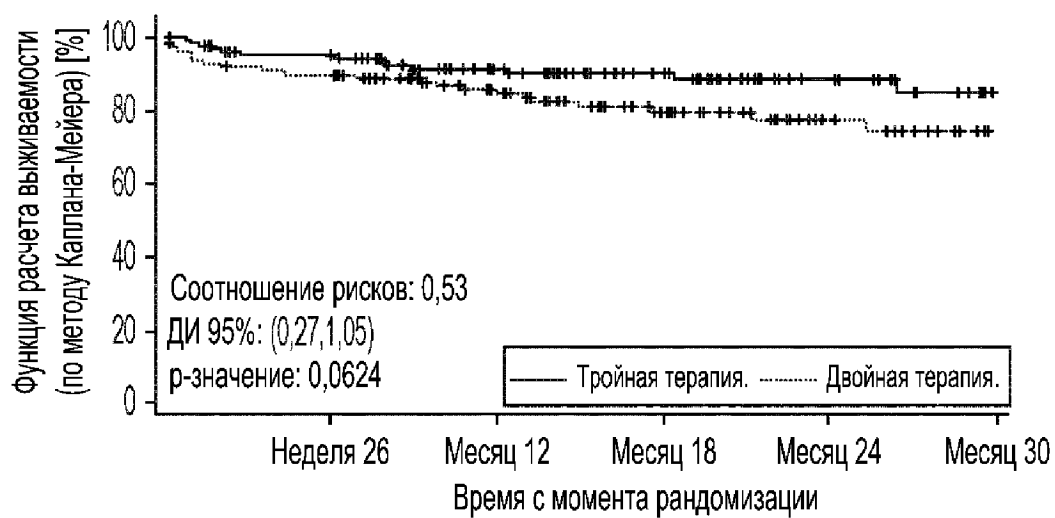


ФИГ. 7



		Время с момента рандомизации					
Тройная терапия. Субъекты:							
риск	123	110	81	57	33	16	
события	0	6	10	11	12	13	
Двойная терапия. Субъекты:							
риск	124	109	82	49	27	14	
события	0	12	16	20	21	22	

ФИГ. 8



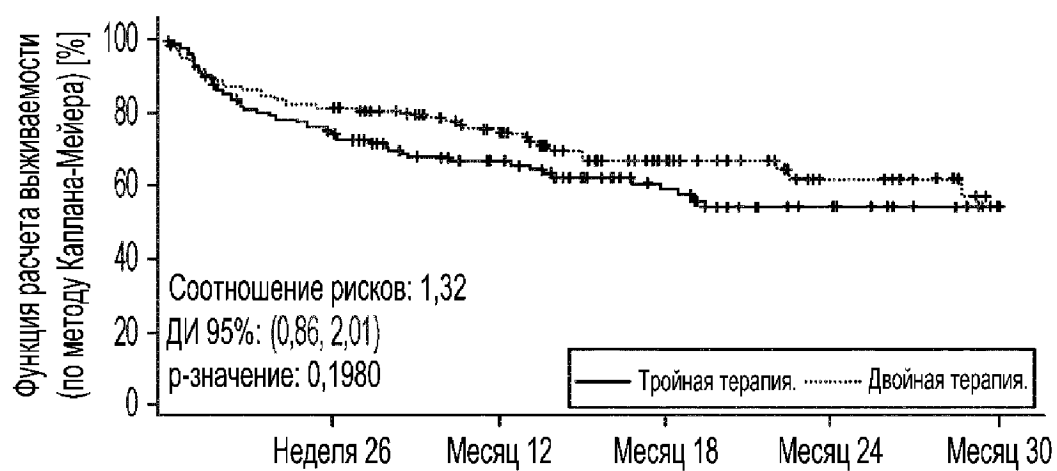
Тройная терапия. Субъекты:

риск	123	110	81	57	33	16
события	0	6	10	11	12	13

Двойная терапия. Субъекты:

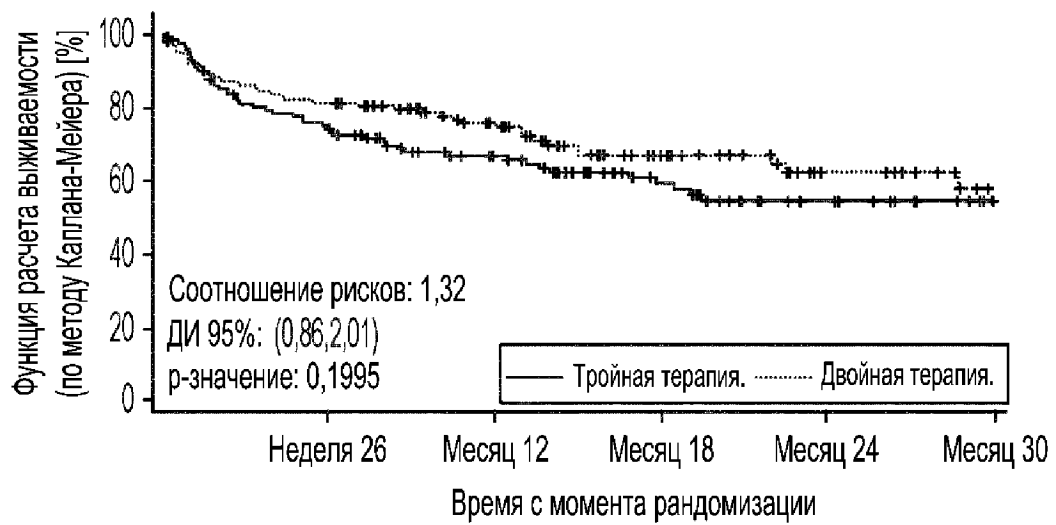
риск	124	109	82	49	27	14
события	0	13	18	22	23	24

ФИГ. 8А



Тройная терапия. Субъекты:		Время с момента рандомизации					
риск	123	88	62	38	20	5	
события	0	31	39	45	48	48	
Двойная терапия. Субъекты:							
риск	124	100	70	38	20	10	
события	0	23	30	36	38	39	

ФИГ. 9



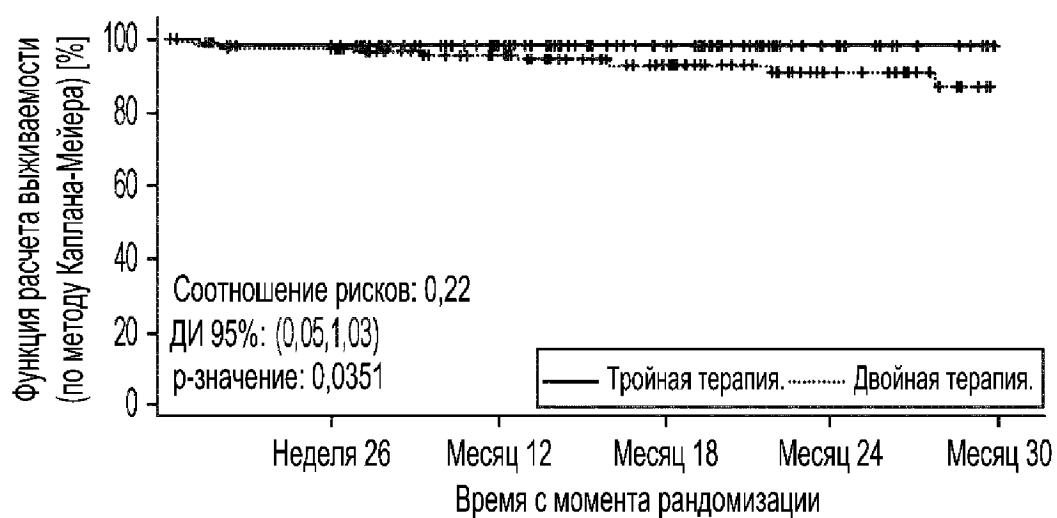
Тройная терапия. Субъекты:

риск	123	89	62	38	21	8
события	0	31	39	45	48	48

Двойная терапия. Субъекты:

риск	124	100	72	39	20	10
события	0	23	30	36	38	39

ФИГ. 9А



Тройная терапия. Субъекты:						
риск	123	114	87	62	35	17
события	0	2	2	2	2	2
Двойная терапия. Субъекты:						
риск	124	118	91	58	31	15
события	0	3	5	7	8	9

ФИГ. 10



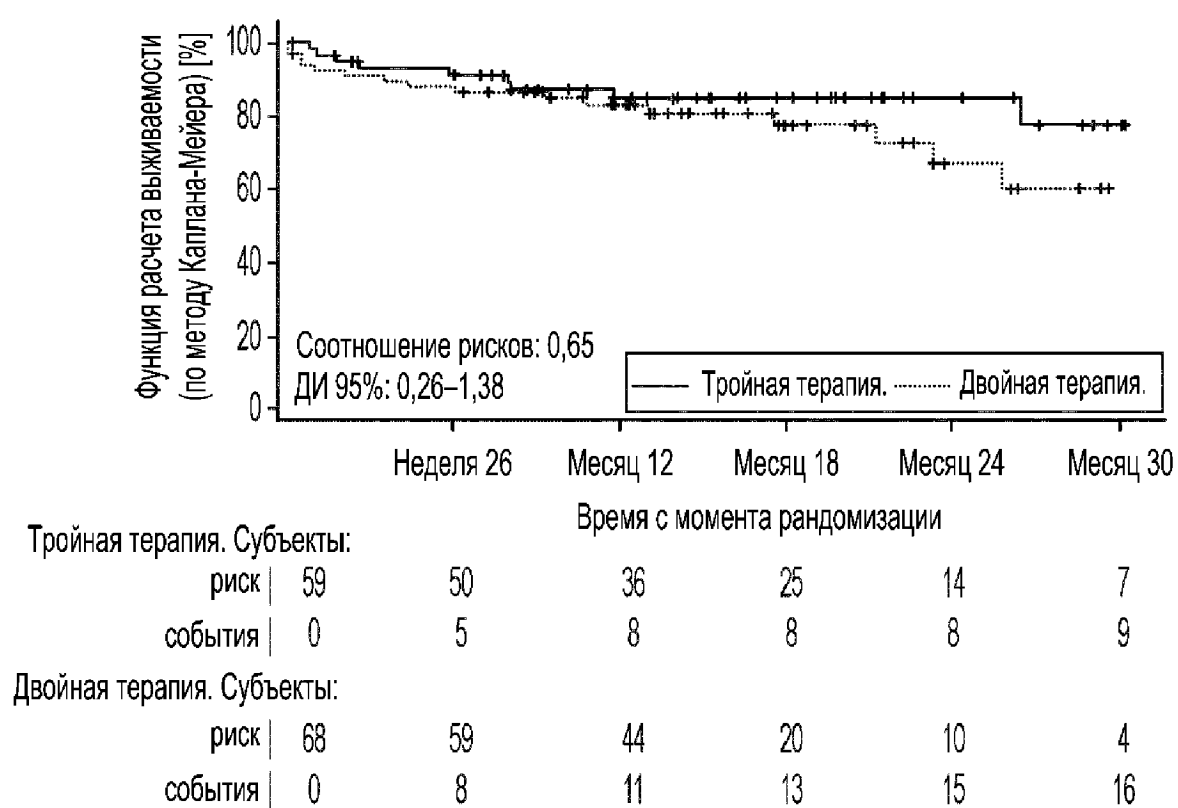
Тройная терапия. Субъекты:

риск	64	58	42	28	17	8
события	0	3	5	7	7	7

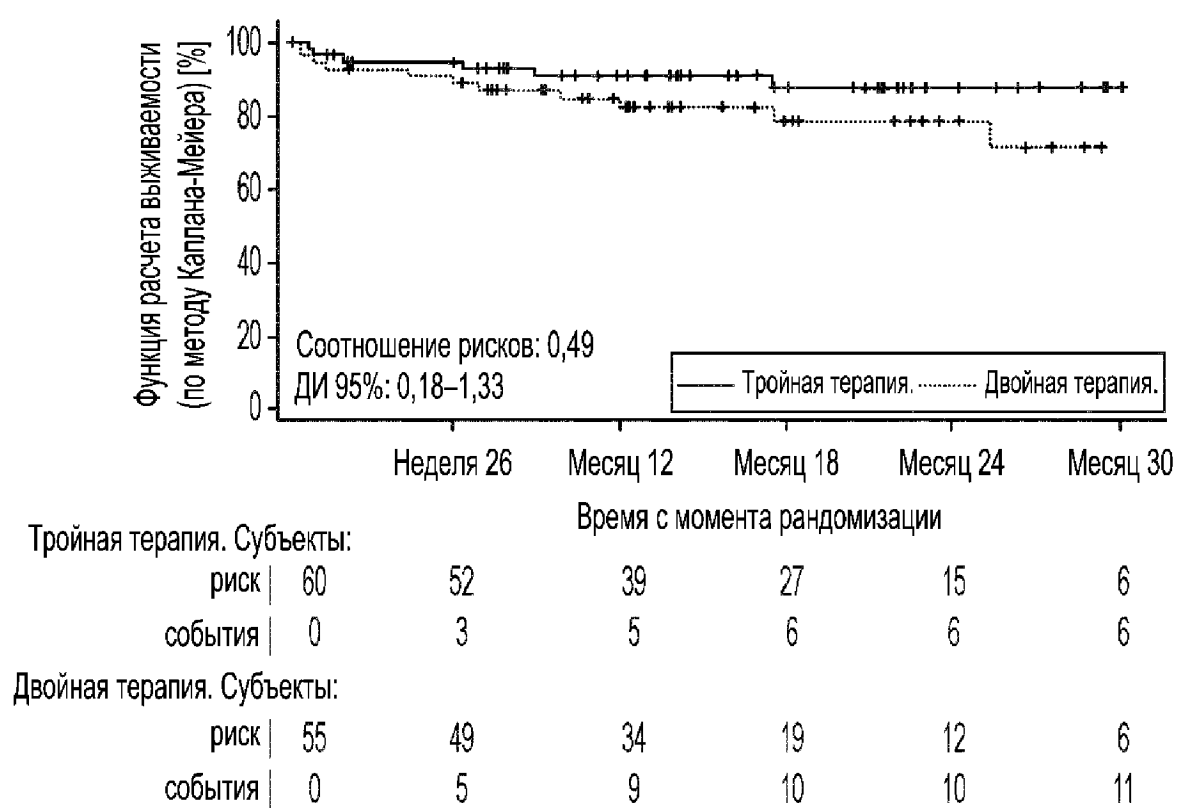
Соотношение рисков: 0,53

риск	56	50	36	28	15	8
события	0	5	9	10	10	11

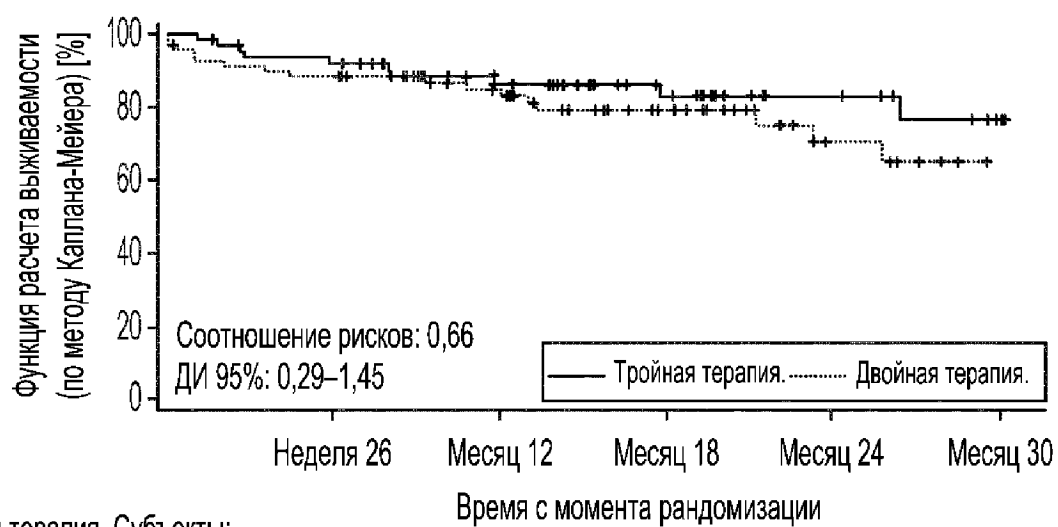
ФИГ. 11



ФИГ. 12



ФИГ. 13



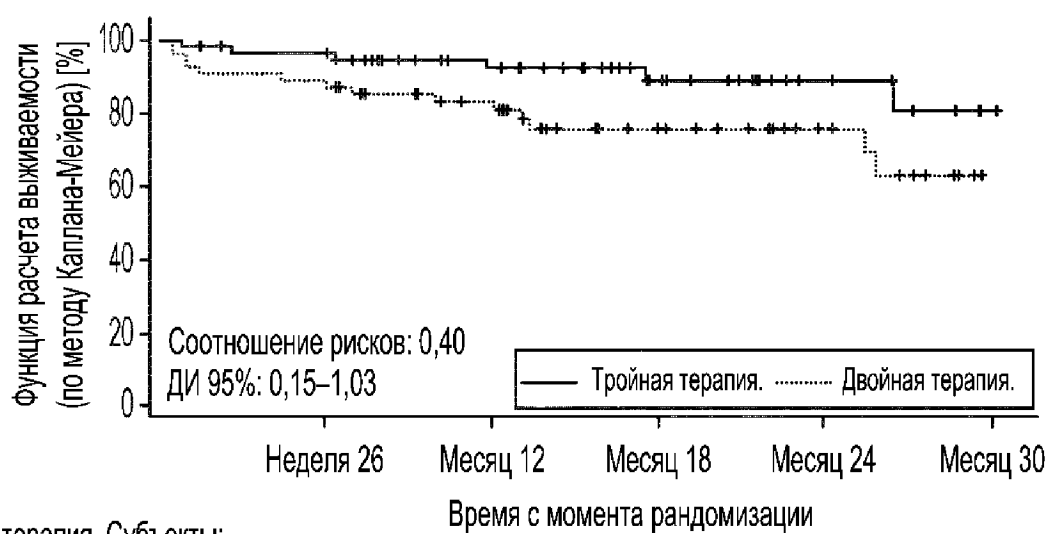
Тройная терапия. Субъекты:

риск	63	56	39	26	16	9
события	0	5	8	9	9	10

Двойная терапия. Субъекты:

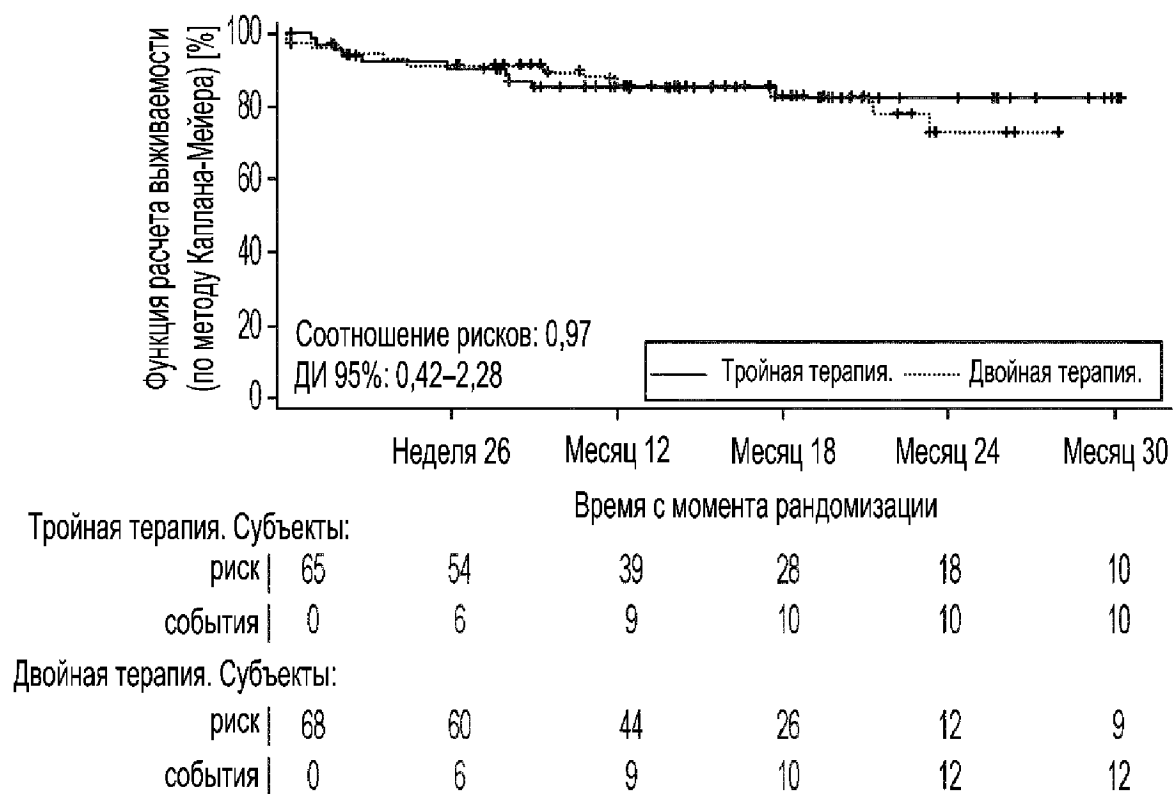
риск	69	60	47	29	13	6
события	0	8	11	13	15	16

ФИГ. 14

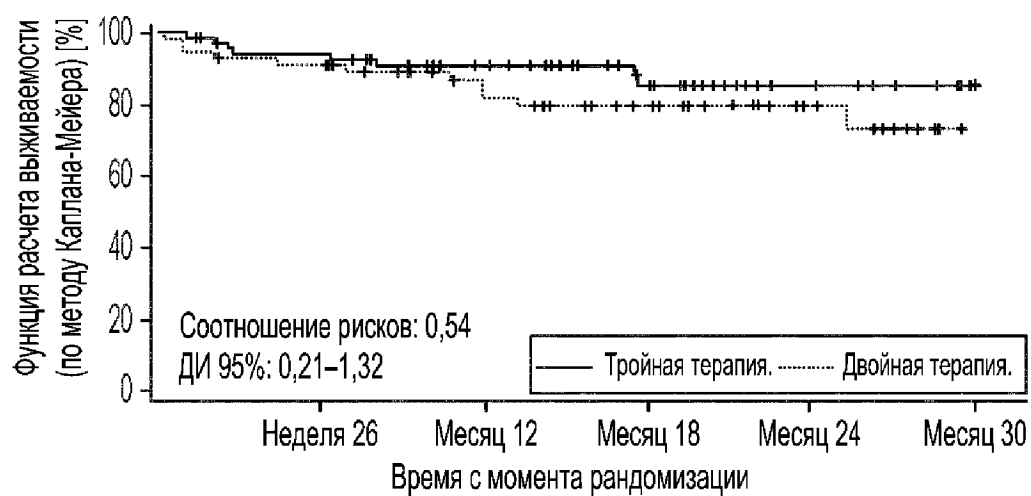


Тройная терапия. Субъекты:						
риск	58	54	39	25	13	5
события	0	2	4	5	5	6
Двойная терапия. Субъекты:						
риск	55	49	37	22	13	3
события	0	6	10	12	12	14

ФИГ. 15



ФИГ. 16



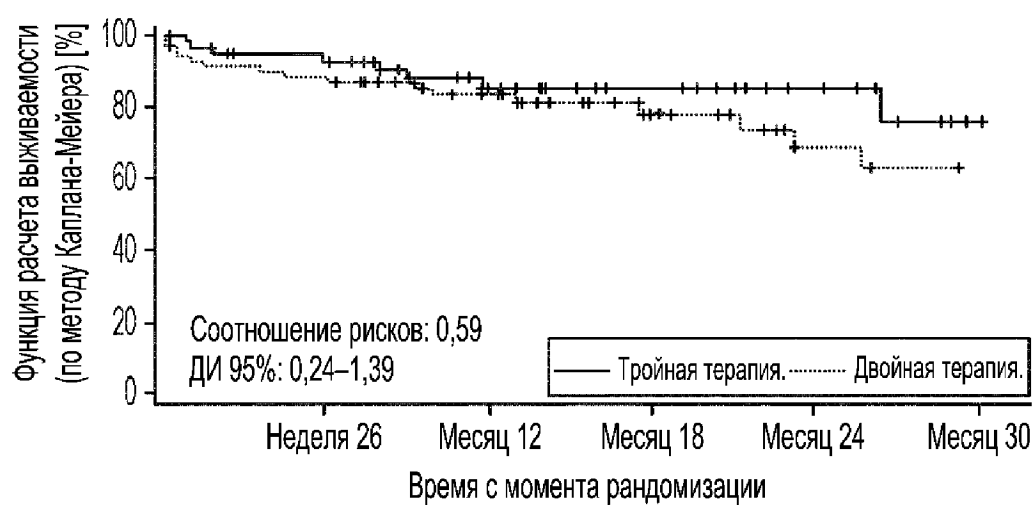
Тройная терапия. Субъекты:

риск	67	60	47	32	19	11
события	0	4	6	8	8	8

Двойная терапия. Субъекты:

риск	55	49	36	26	13	3
события	0	5	9	10	10	11

ФИГ. 17



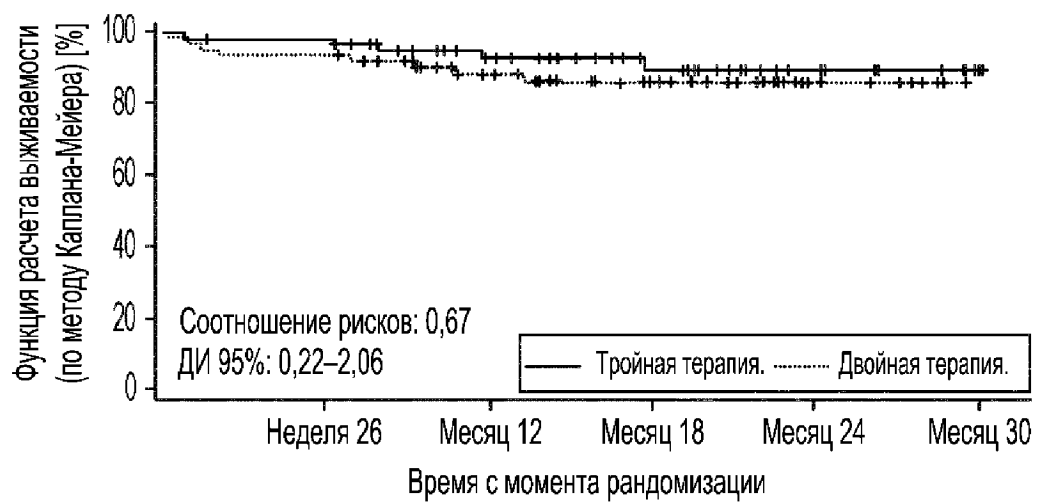
Тройная терапия. Субъекты:

риск	56	48	31	21	12	4
события	0	4	7	7	7	8

Двойная терапия. Субъекты:

риск	69	60	44	22	12	9
события	0	8	11	13	15	16

ФИГ. 18



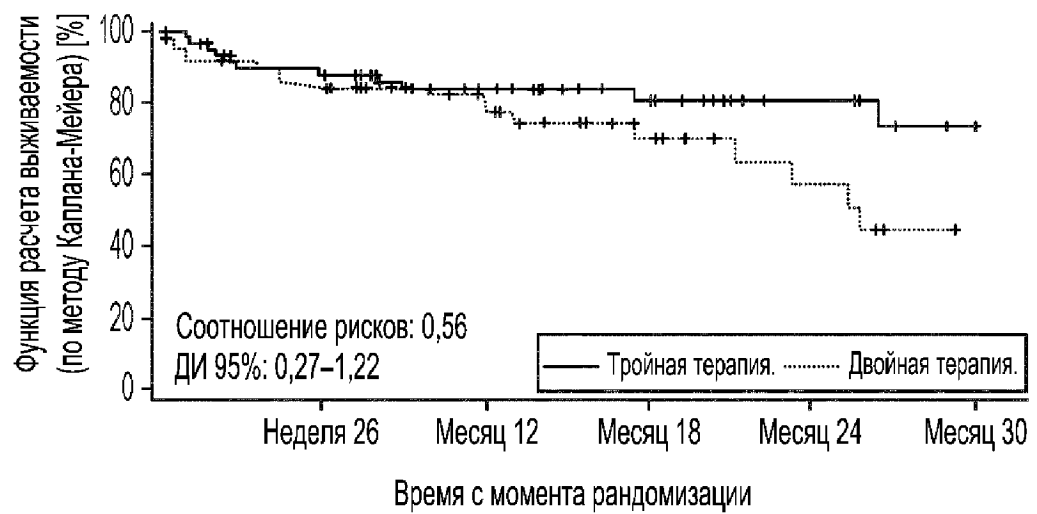
Тройная терапия. Субъекты:

риск	59	57	42	28	17	8
события	0	1	4	5	5	5

Двойная терапия. Субъекты:

риск	63	59	45	31	15	7
события	0	4	7	8	8	8

ФИГ. 19



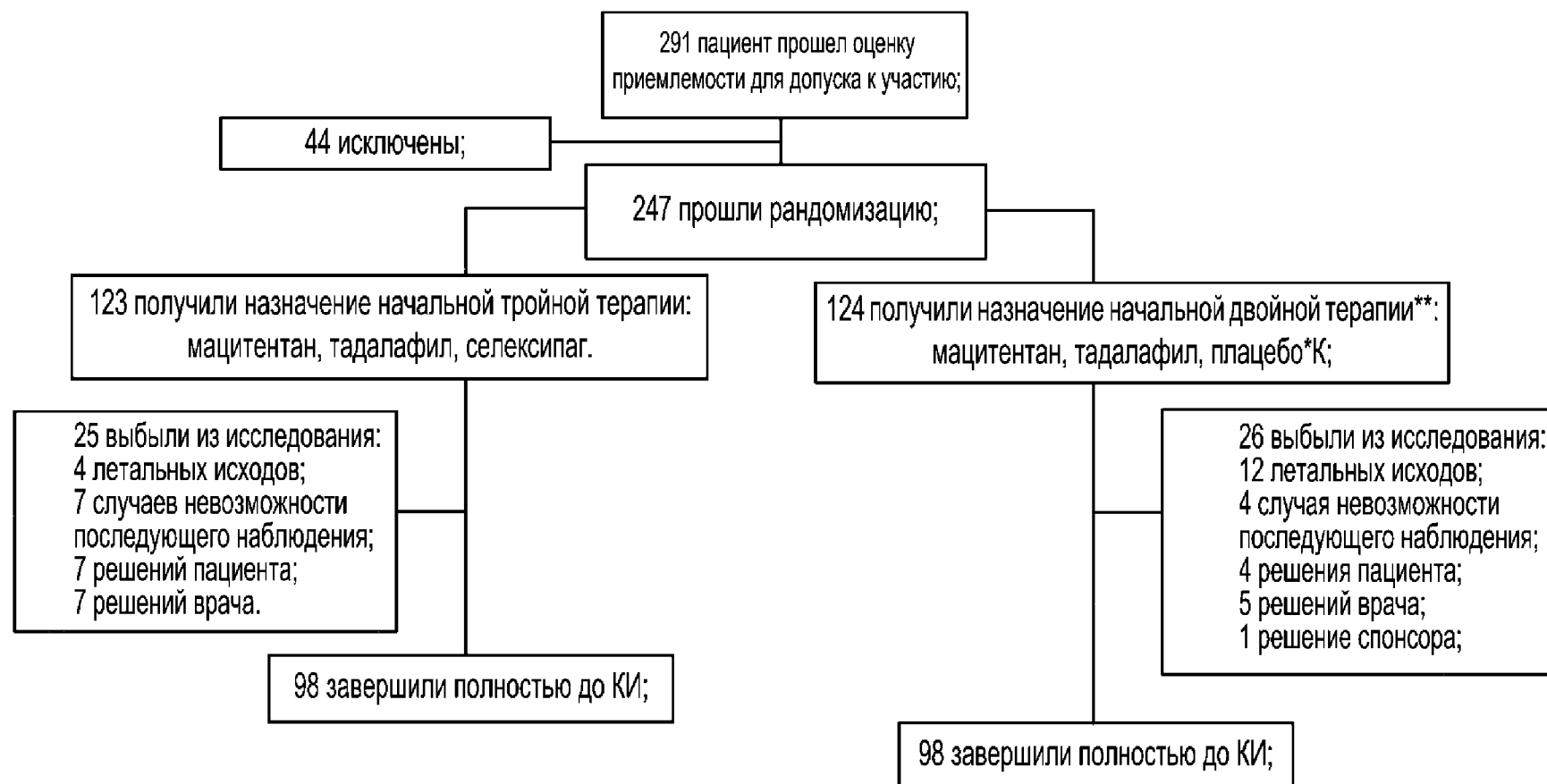
Тройная терапия. Субъекты:

риск	62	50	35	24	13	7
события	0	7	9	10	10	11

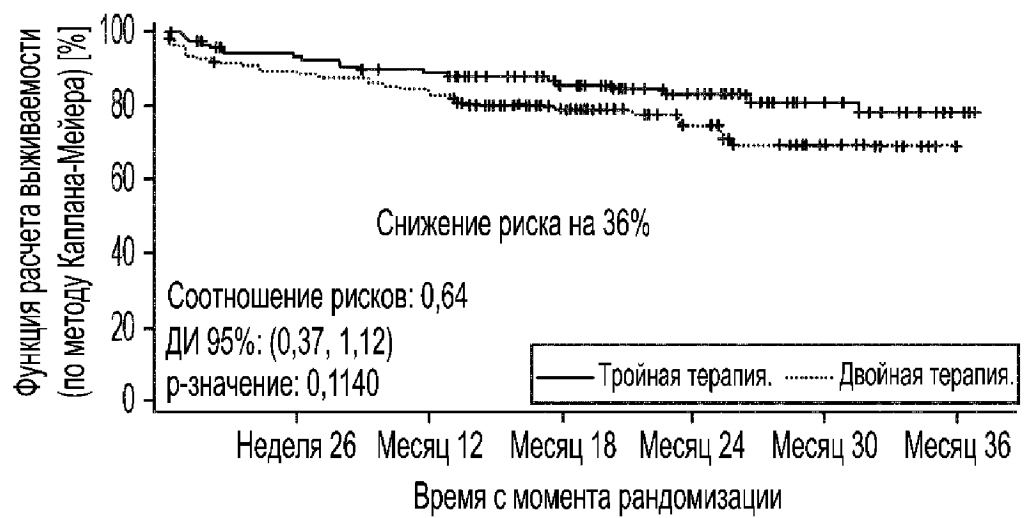
Двойная терапия. Субъекты:

риск	59	49	34	16	9	4
события	0	8	12	14	16	18

ФИГ. 20



ФИГ. 21



Тройная терапия. Субъекты:

риск	123	108	101	76	52	30	16
события	0	8	13	16	18	19	20

Двойная терапия. Субъекты:

риск	124	109	102	74	46	25	13
события	0	13	21	25	28	31	31

ФИГ. 22



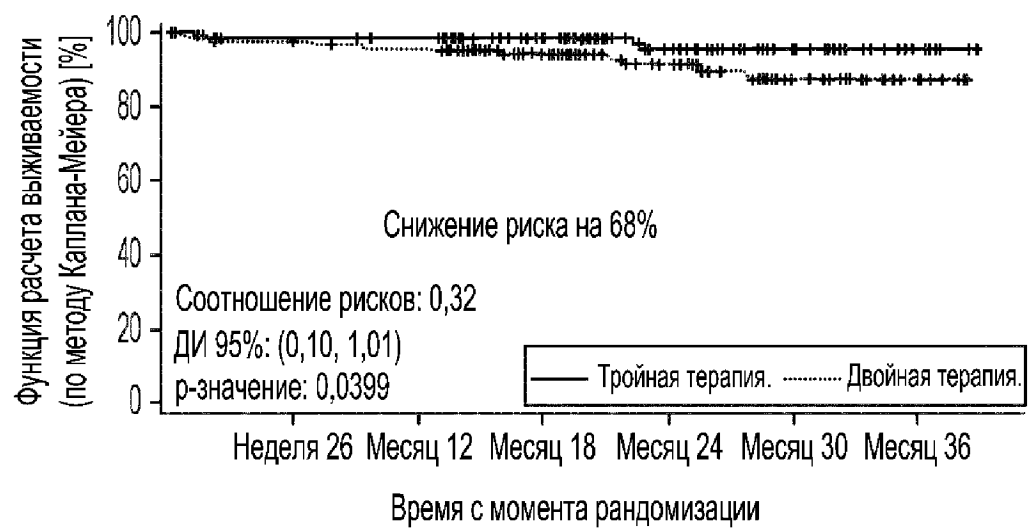
Тройная терапия. Субъекты:

риск	123	113	87	60	34	14
события	0	2	2	2	2	2

Двойная терапия. Субъекты:

риск	124	117	90	57	30	15
события	0	3	5	7	8	9

ФИГ. 23



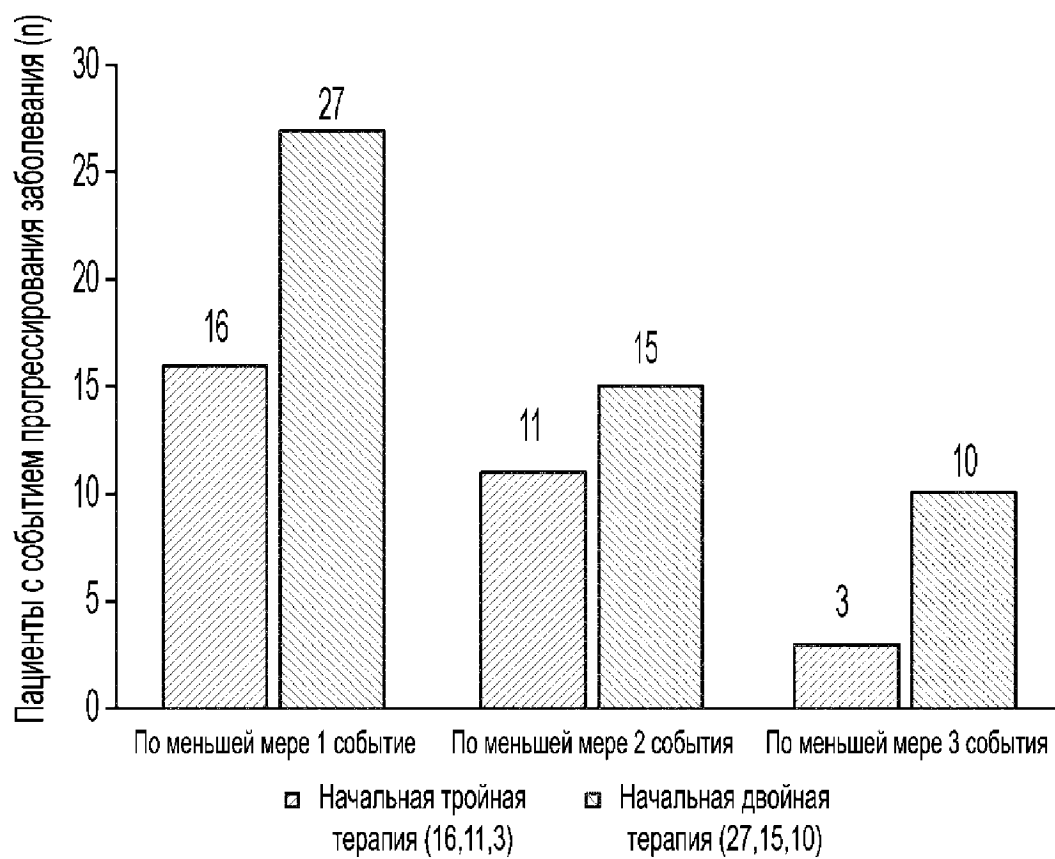
Тройная терапия. Субъекты:

риск	123	114	112	88	59	36	20
события	0	2	2	2	4	4	4

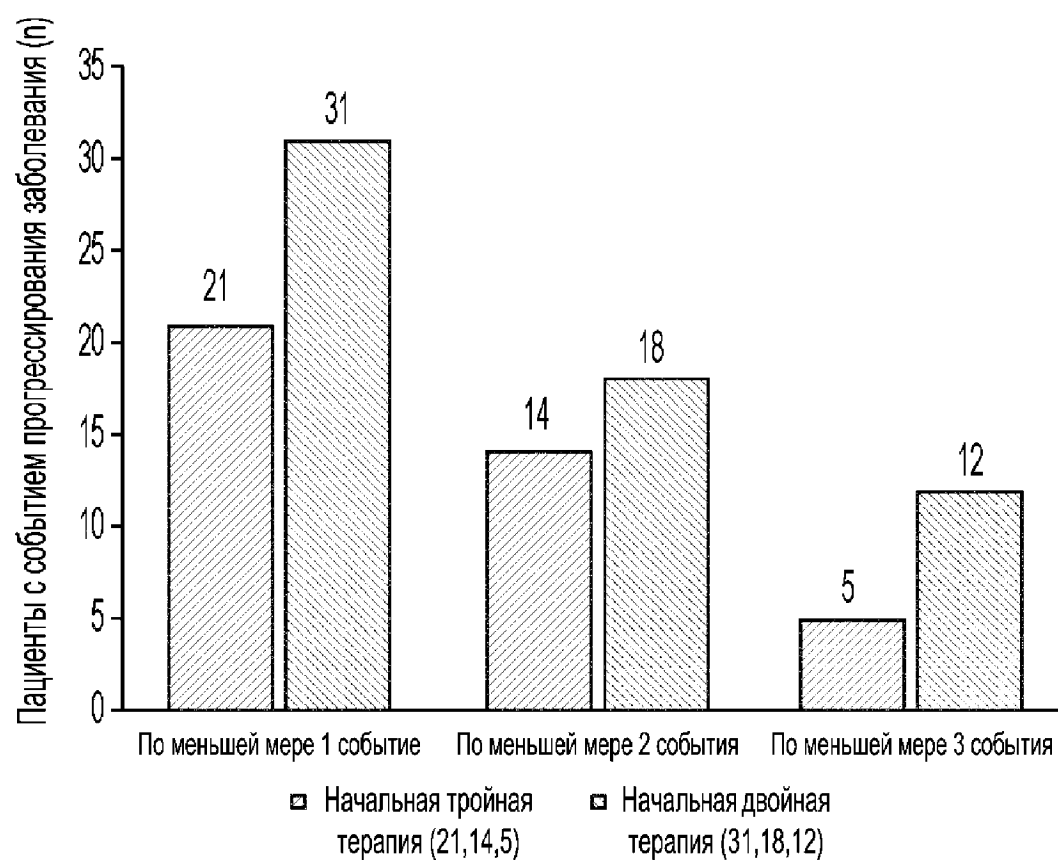
Двойная терапия. Субъекты:

риск	124	118	114	88	57	31	16
события	0	3	5	7	9	11	11

ФИГ. 24



ФИГ. 25



ФИГ. 26